

(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 3 月 31 日(31.03.2011)

PCT

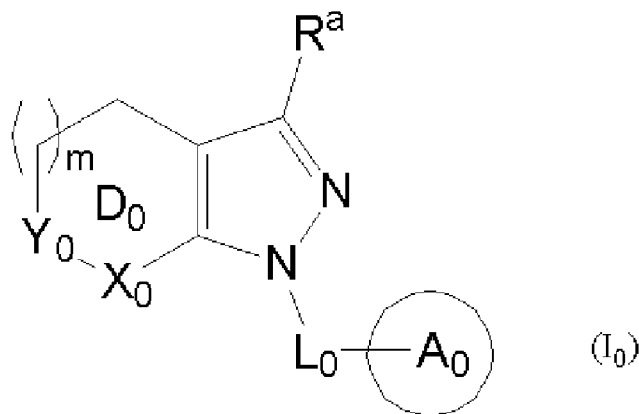
(10) 国際公開番号
WO 2011/036889 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 491/052 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/005771
- (22) 国際出願日: 2010 年 9 月 24 日(24.09.2010)
- (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 2009-221360 2009 年 9 月 25 日(25.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 麻生 和義 (ASO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 望月 倫代 (MOCHIZUKI, Michiyo) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 三浦 正太郎 (MIURA, Shotaro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 今枝 稔博 (IMAEDA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 豊福 昌志 (TOYOFUKU, Masashi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Disclosed is a heterocyclic compound which has an effect of enhancing AMPA receptor function. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I₀) or a salt thereof. (In the formula, R^a represents an optionally substituted C₁₋₆ alkyl group; X₀ represents a -CH₂- group or the like; Y₀ represents a -CR^cR^d- group or the like; R^b represents a hydrogen atom or the like; R^c and R^d may be the same or different and each represents a hydrogen atom; ring A₀ represents a thiophene ring which may have a substituent, or the like; ring D₀ represents an optionally substituted heterocyclic ring which contains, as a ring constituent atom, one heteroatom that is selected from among an oxygen atom and a nitrogen atom; and m represents 0 or 1.)

(57) 要約: 本発明は、AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物を提供することを目的とする。この目的は式 (I₀) [式中、R^aは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、X₀は、-CH₂-等を示し、Y₀は、-CR^cR^d-等を示し、R^bは、水素原子等を示し、R^c及びR^dは、同一または異なって、水素原子を示し、A₀環は、置換基を有していてもよいチオフェン環等を示し、D₀環はさらに置換されていてもよい、環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示し、mは0、又は1である。]で表される化合物、またはその塩によって達成される。

WO 2011/036889 A1



BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, 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： 複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、複素環化合物、特にAMP A (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸) 受容体機能増強作用を有する複素環化合物に関する。

背景技術

[0002] グルタミン酸は、哺乳類の中樞神経系に最も豊富に存在する、興奮性の神経伝達物質である。グルタミン酸は、認知、気分、及び運動機能の調節に重要な役割を有し、これらのプロセスは、精神疾患及び神経障害においては、不安定になる。グルタミン酸受容体はイオンチャネル型受容体とGタンパク質共役型受容体に分類され、イオンチャネル型受容体はさらに α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸 (AMP A) 受容体、N-メチル-D-アスパルギン酸 (NMD A) 受容体、カイニン酸 (KA) 受容体に分類される。(非特許文献1)

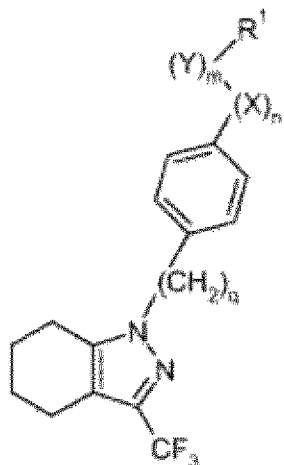
AMP A受容体は、興奮性の神経伝達物質グルタミン酸に対する受容体の1種であり、AMP Aが当該受容体を選択的に活性化することに基づいて命名された。AMP A受容体は4つのサブユニット (GluR1、GluR2、GluR3、GluR4) から構成される。同種のサブユニットから構成されるホモメリック受容体と異種のサブユニットから構成されるヘテロメリック受容体が存在する。AMP A受容体の生理学的特性はそれを構成するサブユニットにより変化することが報告されている。(非特許文献1、2、3)

脳生理学におけるAMP A受容体の重要性は周知であり、AMP A受容体機能増強作用を有する化合物は、精神疾患、神経変性疾患、記憶障害及び睡眠障害等の予防または治療薬として有用であると期待されている。(非特許文献4、5)

[0003] このような化合物として、

特許文献 1 には、一般式

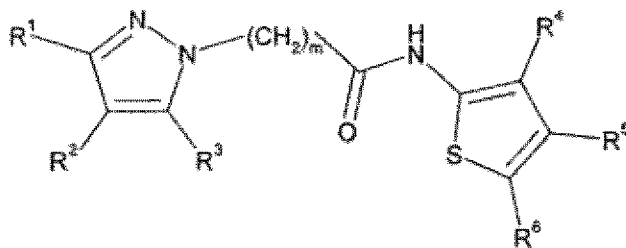
[化1]



で表される、AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 2 には、一般式

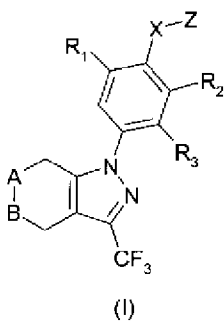
[化2]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 3 には、一般式

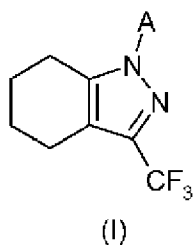
[化3]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 4 には、一般式

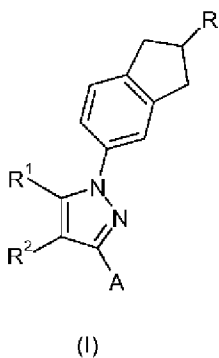
[化4]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 5 には、一般式

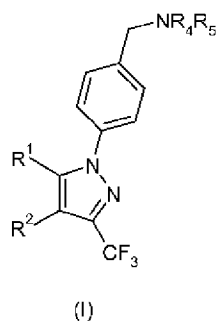
[化5]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 6 には、一般式

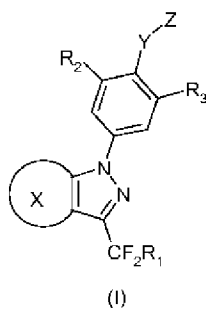
[化6]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 7 には、一般式

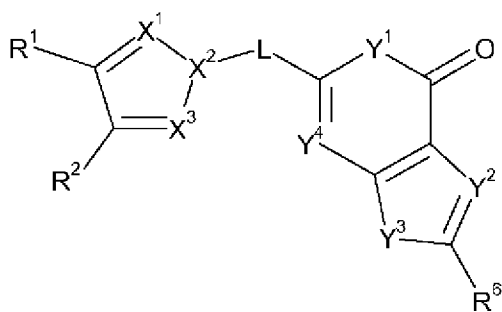
[化7]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 8 には、一般式

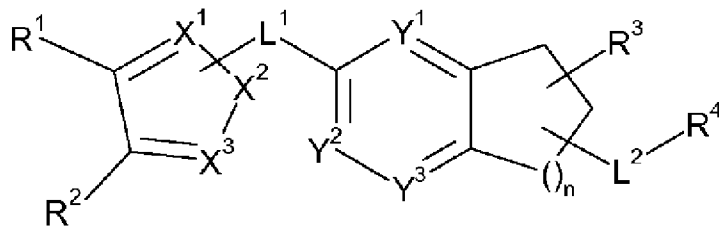
[化8]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 9 には、一般式

[化9]

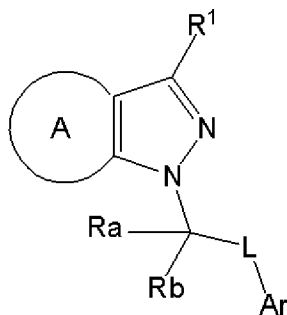


(R^2 と X^3 は5～7員環を形成してもよい)

で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

また、特許文献 10 には、一般式

[化10]



で表される AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物が開示されている。

[0004] しかし、なお、AMPA 受容体機能増強作用を有する複素環化合物の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2007/107539号パンフレット

特許文献2：国際公開第2008/003452号パンフレット

特許文献3：国際公開第2008/053031号パンフレット

特許文献4：国際公開第2008/110566号パンフレット

特許文献5：国際公開第2008/113795号パンフレット

特許文献6：国際公開第2008/148836号パンフレット

特許文献7：国際公開第2008/148832号パンフレット

特許文献8：国際公開第2009/062930号パンフレット

特許文献9：国際公開第2009/147167号パンフレット

特許文献10：国際公開第2009/119088号パンフレット

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：ファーマコロジカル レビューズ、第51巻、7-61頁、1999年 (Pharmacological Reviews, Vol.51, 7-61, 1999)
- 非特許文献2：ニューロファーマコロジー、第34巻、123-139頁、1995年 (Neuropharmacology, Vol.34, 123-139, 1995)
- 非特許文献3：アニュアル レビュー オブ ニューロサイエンス、第25巻、103-126頁、2002年 (Ann. Rev. Neurosci., Vol.25, 103-126, 2002)
- 非特許文献4：シーエヌエス アンド ニューロロジカル ディスオーダーズ - ドラッグターゲット、第7巻、129-143頁、2008年 (CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, Vol.7, 129-143, 2008)
- 非特許文献5：カレント オピニオン イン ドラッグ ディスカバリー アンド ディベロップメント、第9巻、571-579頁、2006年 (Current Opinion in Drug Discovery and Development, Vol.9, 571-579, 2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、AMPA受容体機能増強作用を有する複素環化合物 (AMPA受容体機能増強剤 (AMPA receptor potentiator); AMPA受容体機能増強剤は、AMPA receptor positive modulator, AMPAkinine, AMPA receptor allosteric modulator, AMPA receptor positive allosteric modulator, positive allosteric activator of AMPA receptorとも称される場合がある) を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、下記の式（I）で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（I）と称する場合がある。）および下記の式（I₀）で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（I₀）と称する場合がある。）が、AMPA受容体機能増強作用を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

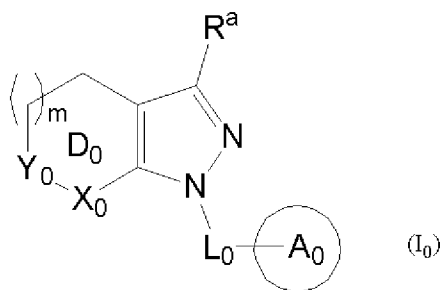
なお、化合物（I）は、化合物（I₀）の範囲内に包含される。

[0009] すなわち、本発明は、下記の〔1〕～〔22〕に記載の化合物、医薬、方法、および使用等を提供するものである。

〔1〕

式（I₀）

[化11]



〔式中、

R^aは、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

X₀は、-CH₂-, -O-, または-NR^b-を示し、

Y₀は、-CR^cR^d-または-NH-を示し、

R^bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示し、

R^c及びR^dは、同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し、

L₀は、-CH(R^e)-W^a-, または-W^b-を示し、

R^aは、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を示し、

W^aは、

- 1) 結合手、
- 2) -CONH-
- 3) -CONHCH₂-
- 4) -NHCONHCH₂-
- 5) -NHCONH-
- 6) -NHCO-
- 7) -CH₂NHCO-
- 8) -CH=CH-
- 9) -C≡C-
- 10) C₂₋₆アルキレン、
- 11) フェニレン、
- 12) チオフェンジイル、
- 13) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
- 14) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
- 15) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル

を示し、

W^bは、

- 1) ピペリジンジイル、
- 2) ピロリジンジイル、または
- 3) アゼチジンジイル

を示し、

A₀環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、

- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、
- 13) チエノピリミドン環、
- 14) ピラゾロピリミジン環、または
- 15) イミダゾピリミジン環

を示し、

D₀環はさらに置換されていてもよい、環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示し、

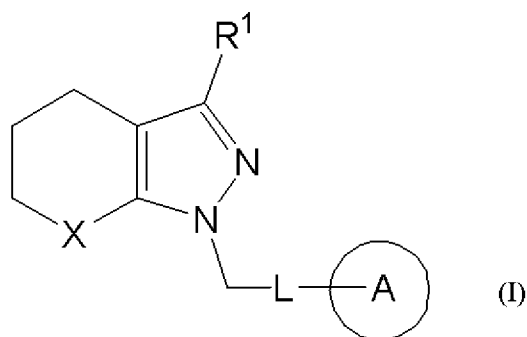
mは0、又は1である。]

で表される化合物、またはその塩。

[2]

式(I)

[化12]



[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示し、

Xは、-O-、または-NR²-を示し、

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子で置換されていて
もよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し、

L は、結合手、 $-CONH-$ 、または $-CONHCH_2-$ を示し、

A 環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、または
- 13) チエノピリミドン環

を示す。]

で表される化合物、またはその塩。

[3]

X が、 $-O-$ である前記[2]記載の化合物、またはその塩。

[4]

L が、 $-CONH-$ である前記[2]記載の化合物、またはその塩。

[5]

R^a は、ハロゲン原子で置換されたメチル基を示し、

R^b は、 C_{1-6} アルキル基を示し、

W^a は、

- 1) 結合手、

- 2) $-\text{CONH}-$ 、
- 3) $-\text{NHCONH}-$ 、
- 4) $-\text{NHCO}-$ 、
- 5) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、
- 6) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
- 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
- 8) C_{2-6} アルキレン、
- 9) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
- 10) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
- 11) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル

を示し、

W^b は、アゼチジンジイルを示し、

A_0 環は、

(a)ハロゲン原子、

(b)ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(e)ピロリジニル-カルボニル基、及び

(f)カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換された、

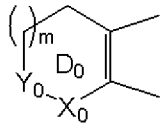
- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) ベンゼン環、
- 5) イミダゾピリジン環、
- 6) トリアゾロピリジン環、
- 7) ピラゾロピリミジン環、または

8) イミダゾピリミジン環

を示し、

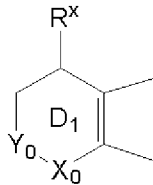
式 (I₀) の部分構造

[化13]



が

[化14]



(式中、 R^x は、水素原子、ヒドロキシ基、またはオキソ基を示し、 X_0 、及び Y_0 は前記と同意義を示し、 D_1 環は環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示す。)、

で表される部分を示す前記 [1] 記載の化合物、またはその塩。

[6]

R^a は、ハロゲン原子で置換されたメチル基を示し、

X_0 は、 $-CH_2-$ 、または $-O-$ を示し、

Y_0 は、 $-CH_2-$ 、または $-NH-$ を示し、

R^o は、水素原子を示し、

W^a は、

- 1) $-CONH-$ 、
 - 2) 1, 3, 4-チアジアゾリル、
 - 3) 1, 2, 4-オキサジアゾリル、または
 - 4) 1, 3, 4-オキサジアゾリル
- を示し、

W^bは、アゼチジンジイルを示し、

A₀環は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、及び
- (d) カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換された、

- 1) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 2) ベンゼン環、
- 3) イミダゾピリジン環、
- 4) トリアゾロピリジン環、
- 5) ピラゾロピリミジン環、または
- 6) イミダゾピリミジン環

を示し、および

mは1である

前記[1]記載の化合物、またはその塩。

[7]

2-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド、またはその塩。

[8]

N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド、またはその塩。

[9]

1-([3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール、または

その塩。

[10]

1-{1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール、またはその塩。

[11]

3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、またはその塩。

[12]

1-({3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール、またはその塩。

[13]

前記[1]記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[14]

前記[1]記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

[15]

AMPA受容体機能増強薬である前記[14]記載の医薬。

[16]

うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬である前記[14]記載の医薬。

[17]

哺乳動物に対して、前記[1]記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、AMPA受容体機能増強方法。

[1 8]

哺乳動物に対して、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防方法または治療方法。

[1 9]

AMPA 受容体機能増強薬を製造するための、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

[2 0]

うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬を製造するための、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

[2 1]

AMPA 受容体機能増強における使用のための、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

[2 2]

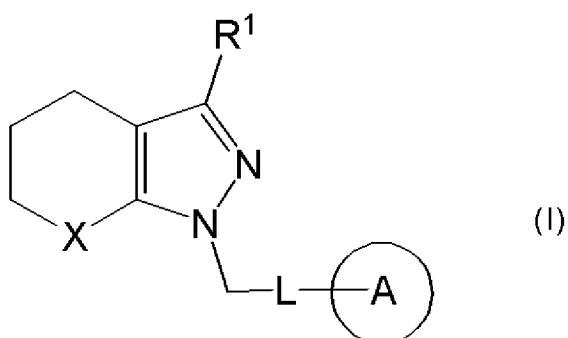
うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防または治療のための、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

[0010] また、本発明は、下記の [1 '] ~ [1 1 '] に記載の化合物、医薬、方法、および使用等を提供するものである。

[1 ']

式 (I)

[化15]



[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示し、

Xは、-O-、または-NR²-を示し、

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基を示し、

Lは、結合手、-CONH-、または-CONHCH₂-を示し、

A環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、または
- 13) チエノピリミドン環

を示す。’]

で表される化合物、またはその塩。

[2’]

Xが、-O-である前記[1’]記載の化合物。

[3’]

Lが、-CONH-である前記[1’]記載の化合物。

[4’]

前記[1’]に記載の化合物のプロドラッグ。

[5']

前記 [1'] に記載の化合物またはそのプロドラッグを含有する医薬。

[6']

AMP A 受容体機能増強薬である前記 [5'] 記載の医薬。

[7']

うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）の予防薬または治療薬である前記 [5'] 記載の医薬。

[8']

哺乳動物に対して、前記 [1'] 記載の化合物またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、AMP A 受容体機能増強方法。

[9']

哺乳動物に対して、前記 [1'] 記載の化合物またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）の予防方法または治療方法。

[10']

AMP A 受容体機能増強薬を製造するための、前記 [1'] 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

[11']

うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）の予防薬または治療薬を製造するための、前記 [1'] 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、AMP A 受容体機能増強作用を有し、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）等の予防または治療薬として有用な化合物が提供される。

発明を実施するための形態

[0012] 本明細書中、化学構造式中の水素原子は、化学分野の慣例に従い、表記を省略する場合がある。

[0013] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化されていてもよい」または「ハロゲノ」とは、置換基として1個以上（例、1～3個）のハロゲン原子を有していてもよいことを意味する。

[0014] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキル（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキル（基）」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキル（基）」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（基）」とは、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（基）を意味し、その具体例としては、トリフルオロメチルが挙げられる。

[0015] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルケニル（基）」としては、例えば、 C_{2-6} アルケニル（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルケニル（基）」としては、例えば、ビニル、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-1-イル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、および5-ヘキセン-1-イルが挙げられる。

[0016] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキニル（基）」としては、例えば、 C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。「 C_{2-6} アルキニル（基）」としては、例えば、エチニル、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、および5-ヘキシン-1-イルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキル- C_{2-6} アルキニル(基)」としては、例えば、シプロプロピルエチニルが挙げられる。

- [0017] 本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、それぞれ1個以上(好ましくは1個または2個)の炭化水素環と縮合していてもよい、 C_{3-7} シクロアルキル(基)、 C_{3-7} シクロアルケニル(基)、および C_{4-10} シクロアルカジエニル(基)が挙げられる。

当該「炭化水素環」としては、例えば、前記「非芳香族炭化水素環」、および前記「芳香族炭化水素環」が挙げられる。

- [0018] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキル(基)」としては、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、およびシクロヘプチルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-6} シクロアルキル(基)」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

- [0019] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルケニル(基)」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが挙げられる。

- [0020] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{4-10} シクロアルカジエニル(基)」としては、例えば、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタジエニル、シクロノナジエニル、およびシクロデカジエニルが挙げられる。

- [0021] 本明細書中、特に断りのない限り、「芳香族環状炭化水素基」は、単環性、2環性、または3環性であってよい。

本明細書中、特に断りのない限り、「芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、 C_{6-14} アリール(基)等が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール(基)」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、および2-アンスリルが挙げられる。

[0022] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキル（基）」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、および4-ビフェニルメチルが挙げられる。

[0023] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル（基）」としては、例えば、スチリルが挙げられる。

[0024] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-7} アルキレン（基）」（すなわち、 C_{1-6} アルカンジイル基）としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、2-ブテニレン、2-メチルテトラメチレン、ペンタメチレン、およびヘキサメチレンが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-7} アルキレン（基）」としては、例えば、前記「 C_{1-7} アルキレン（基）」のうちの炭素数2~7のアルキレン（基）が挙げられ、「 C_{1-3} アルキレン（基）」としては、例えば、前記「 C_{1-7} アルキレン（基）」のうちの炭素数1~3のアルキレン（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルケニレン（基）」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=C(C_2H_5)-$ が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-3} アルケニレン（基）」としては、例えば、前記「 C_{1-6} アルケニレン（基）」のうちの炭素数2~3のアルケニレン（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルキニレン（基）」としては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

[0025] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」（および置換基中の複素環部分）は、非芳香族複素環基、または芳香族複素環基（すなわち、ヘテロアリール基）である。

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」は、単環性、2環性、または3環性であってよい。

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」は、例えば、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する3～14員の複素環基等である。

[0026] 本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環基」は、飽和、または不飽和であってよい。

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環基」としては、例えば、3～14員非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「3～14員非芳香族複素環基」としては、例えば、5または6員環と縮合してもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する3～6員非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する3～6員非芳香族複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフリル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル（例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、アジリジニル（例、1-アジリジニル、2-アジリジニル）、アゼチジニル（例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル）、アゼパニル（例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル）、アゾカニル（例、1-アゾカニル、2-アゾカニル、3-アゾカニル、4-アゾカニル）、ピペラジニル（例、1, 4-ピペラジン-1-イル、1, 4-ピペラジン-2-イル）、ジアゼピニル（例、1, 4-ジアゼピン-1

ーイル、1, 4-ジアゼピン-2-イル、1, 4-ジアゼピン-5-イル、1, 4-ジアゼピン-6-イル)、ジアゾカニル(例、1, 4-ジアゾカン-1-イル、1, 4-ジアゾカン-2-イル、1, 4-ジアゾカン-5-イル、1, 4-ジアゾカン-6-イル、1, 5-ジアゾカン-1-イル、1, 5-ジアゾカン-2-イル、1, 5-ジアゾカン-3-イル)、テトラヒドロピラニル(例、テトラヒドロピラン-4-イル)、モルホリニル(例、4-モルホリニル)、チオモルホリニル(例、4-チオモルホリニル)、2-オキサゾリジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、およびジヒドロキノリル、および2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1, 2-a]イミダゾール-1-イルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「5または6員環」としては、例えば、炭素数5または6の炭化水素環(例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン)および5または6員複素環が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「5または6員複素環」としては、例えば、前記した「複素環」のうち、5または6員のものが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「5または6員環と縮合した、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含有する3~6員非芳香族複素環基」としては、例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1, 2-a]ベンゾイミダゾール-1-イルが挙げられる。

[0027] 本明細書中、特に断りのない限り、「芳香族複素環基」としては、例えば、5または6員の単環性芳香族複素環基、および5~10員の芳香族縮合複素環基が挙げられる。

[0028] 本明細書中、特に断りのない限り、「5または6員の単環性芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミ

ダゾリル、4-イミダゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、トリアゾリル（例、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）、チアジアゾリル（例、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）、テトラゾリル、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、およびピラジニル等の、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する5または6員の単環性芳香族複素環基が挙げられる。

[0029] 本明細書中、特に断りのない限り、「5～10員の芳香族縮合複素環基」としては、例えば、イソインドリル（例、1-イソインドリル、2-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、6-イソインドリル、7-イソインドリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、ベンゾ[b]フラニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル）、ベンゾ[c]フラニル（例、1-ベンゾ[c]フラニル、4-ベンゾ[c]フラニル、5-ベンゾ[c]フラニル）、ベンゾ[b]チエニル、（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[c]チエニル（例、1-

ベンゾ [c] チエニル、4-ベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c] チエニル)、インダゾリル(例、1-インダゾリル、2-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル(例、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル)、1, 2-ベンゾイソチアゾリル(例、1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-4-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-5-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-6-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-7-イル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、シンノリニル(例、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、フタラジニル(例、1-フタラジニル、4-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、7-フタラジニル、8-フタラジニル)、キナゾリニル(例、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノキサリニル(例、2-キノキサリニル、3-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、7-キノキサリニル、8-キノキサリニル)、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジリル(例、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル、ピラゾロ [1,

5-a] ピリジン-3-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル (例、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル、およびイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) 等の、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含有する5~10員の芳香族縮合複素環基が挙げられる。

[0030] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルコキシ (基)」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ (基) が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシ (基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが挙げられる。

[0031] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルオキシ (基)」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシが挙げられる。

[0032] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールオキシ (基)」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシが挙げられる。

[0033] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルオキシ (基)」としては、例えば、ベンジルオキシ、およびフェネチルオキシが挙げられる。

[0034] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキル-カルボニルオキシ (基)」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (基) が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (

基)」としては、例えば、アセトキシ、およびプロピオニルオキシが挙げられる。

- [0035] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルコキシカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ（基）が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル（基）」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルが挙げられる。

- [0036] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノーアルキルカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、モノー C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「モノー C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、メチルカルバモイルオキシ、およびエチルカルバモイルオキシが挙げられる。

- [0037] 本明細書中、特に断りのない限り、「ジアルキルカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ、およびジエチルカルバモイルオキシが挙げられる。

- [0038] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、およびナフチルカルボニルオキシが挙げられる。

- [0039] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、およびナフチルカルバモイルオキシが挙げられる。

- [0040] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環オキシ（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の同様のものが挙げられる。「複

素環ーオキシ（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～14 員複素環ーオキシ（基）が挙げられる。

[0041] 本明細書中、特に断りのない限り、「芳香族複素環ーオキシ（基）」の芳香族複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の例としての「芳香族複素環基」と同様のものが挙げられる。「芳香族複素環ーオキシ（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～14 員芳香族複素環ーオキシ（基）が挙げられる。

[0042] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば、メチルスルホニルオキシ、およびエチルスルホニルオキシが挙げられる。

[0043] 本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲノ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば、ハロゲノメチルスルホニルオキシ、およびハロゲノエチルスルホニルオキシが挙げられる。

[0044] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルスルファニル（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルスルファニル（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルファニル（基）」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、およびtert-ブチルスルファニルが挙げられる。

[0045] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルファニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、およびシクロヘキシルスルファニルが挙げられる。

[0046] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルファニル（基）」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、および2-ナフチルスルファニルが挙げられる。

[0047] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルスルファニル（基）」としては、例えば、ベンジルスルファニル、およびフェネチルスルファニルが挙げられる。

[0048] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環—スルファニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の同様のものが挙げられる。「複素環—スルファニル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環—スルファニル（基）が挙げられる。

[0049] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルーカルボニルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、およびピバロイルが挙げられる。

[0050] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、およびシクロヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0051] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールーカルボニル（基）」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、および2-ナフトイルが挙げられる。

[0052] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、フェニルアセチル、および3-フェニルプロピオニルが挙げられる。

[0053] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環—カルボニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環—カルボニル（基）」が挙げられ、より具体的には、例えば、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、1-モルホリ

ニルカルボニル、4-チオモルホリニルカルボニル、アジリジン-1-イルカルボニル、アジリジン-2-イルカルボニル、アゼチジン-1-イルカルボニル、アゼチジン-2-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-2-イルカルボニル、ピロリジン-3-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-2-イルカルボニル、ピペリジン-3-イルカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル、アゼパン-2-イルカルボニル、アゼパン-3-イルカルボニル、アゼパン-4-イルカルボニル、アゾカン-1-イルカルボニル、アゾカン-2-イルカルボニル、アゾカン-3-イルカルボニル、アゾカン-4-イルカルボニル、1, 4-ピペラジン-1-イルカルボニル、1, 4-ピペラジン-2-イルカルボニル、1, 4-ジアゼパン-1-イルカルボニル、1, 4-ジアゼパン-2-イルカルボニル、1, 4-ジアゼパン-5-イルカルボニル、1, 4-ジアゼパン-6-イルカルボニル、1, 4-ジアゾカン-1-イルカルボニル、1, 4-ジアゾカン-2-イルカルボニル、1, 4-ジアゾカン-5-イルカルボニル、1, 4-ジアゾカン-6-イルカルボニル、1, 5-ジアゾカン-1-イルカルボニル、1, 5-ジアゾカン-2-イルカルボニル、および1, 5-ジアゾカン-3-イルカルボニルが挙げられる。

[0054] 本明細書中、特に断りのない限り、「エステル化されていてもよいカルボキシ(基)」としては、例えば、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル、置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいシリルオキシカルボニル(例、 $TMS-O-CO-$ 、 $TES-O-CO-$ 、 $TBS-O-CO-$ 、 $TIPS-O-CO-$ 、 $TBDPS-O-CO-$)などが挙げられる。

[0055] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルコキシカルボニル(基)」としては、例えば、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル(基)」が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル(基)」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキ

シカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルが挙げられる。

- [0056] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリアルオキシカルボニル(基)」としては、例えば、フェノキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル(基)」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルが挙げられる。

- [0057] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルスルホニル(基)」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルスルホニル(基)が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルホニル(基)」としては、例えば、メチルスルホニル、およびエチルスルホニルが挙げられる。

- [0058] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル(基)」としては、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、およびシクロヘキシルスルホニルが挙げられる。

- [0059] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリアルスルホニル(基)」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、および2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

- [0060] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環-スルホニル(基)」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の同様のものが挙げられる。

「複素環-スルホニル(基)」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1~5個のヘテロ原子を有する3~14員複素環-スルホニル(基)が挙げられる。

- [0061] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルスルフィニル(基)」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルスルフィニル(基)が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルフィニル(基)」としては、例えば、メチルスルフィニル、およびエチルスルフィニルが挙げられる。

[0062] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、およびシクロヘキシルスルフィニルが挙げられる。

[0063] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルフィニル（基）」としては、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、および2-ナフチルスルフィニルが挙げられる。

[0064] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ースルフィニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の同様のものが挙げられる。「複素環ースルフィニル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ースルフィニル（基）が挙げられる。

[0065] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルーカルバモイル（基）」としては、例えば、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル（基）」としては、例えば、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、およびプロピルカルバモイルが挙げられる。

[0066] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ-アルキルアミノ（基）」としては、例えば、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ（基）」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、およびジエチルアミノが挙げられる。

[0067] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルーカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノが挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ（

基)」としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、およびピバロイルアミノが挙げられる。

[0068] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーアミノ（基）」の「複素環（基）」としては、例えば、前記した「複素環基」と同様のものが用いられ、「複素環ーアミノ（基）」としては、例えば、2-ピリジルーアミノが挙げられる。

[0069] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーカルボニルアミノ（基）」の「複素環ーカルボニル」としては、例えば、前記した「複素環ーカルボニル」と同様のものが用いられ、「複素環ーカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、ピリジルーカルボニルアミノが挙げられる。

[0070] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーオキシカルボニルアミノ（基）」の「複素環（基）」としては、例えば、前記した「複素環基」と同様のものが用いられ、「複素環ーオキシカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、2-ピリジルーオキシカルボニルアミノが挙げられる。

[0071] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ースルホニルアミノ（基）」の「複素環（基）」としては、例えば、前記した「複素環基」と同様のものが用いられ、「複素環ースルホニルアミノ（基）」としては、例えば、2-ピリジルースルホニルアミノが挙げられる。

[0072] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルコキシーカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、C₁₋₆アルコキシーカルボニルアミノ（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「C₁₋₆アルコキシーカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、およびブトキシカルボニルアミノが挙げられる。

[0073] 本明細書中、特に断りのない限り、「アルキルスルホニルアミノ（基）」としては、例えば、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（基）が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（基

）」としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、およびエチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0074] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ- C_{3-7} シクロアルキルアミノ（基）」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、およびシクロヘキシルアミノが挙げられる。

[0075] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、およびシクロヘキシルカルボニルアミノが挙げられる。

[0076] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、シクロプロポキシカルボニルアミノ、シクロペンチルオキシカルボニルアミノ、およびシクロヘキシルオキシカルボニルアミノが挙げられる。

[0077] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルホニルアミノ（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、およびシクロヘキシルスルホニルアミノが挙げられる。

[0078] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ（基）」としては、例えば、フェニルアミノ、およびジフェニルアミノが挙げられる。

[0079] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ（基）」としては、例えば、ベンジルアミノが挙げられる。

[0080] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ（基）」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、およびナフトイルアミノが挙げられる。

[0081] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（基）」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、および1-ナフチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0082] [置換基A群]

本明細書中、置換基A群は、以下の(1)～(52)の置換基からなる。

[0083] (1) ハロゲン原子

(2) ニトロ基

(3) シアノ基

(4) エステル化されていてもよいカルボキシ基

(5) 置換されていてもよいアルキル基

(6) 置換されていてもよいアルケニル基

(7) 置換されていてもよいアルキニル基 (例、置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル-C₂₋₆アルキニル基)

(8) 置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基(9) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(10) 置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基(11) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル基

(12) 置換されていてもよい複素環基

[0084] (13) ヒドロキシ基

(14) 置換されていてもよいアルコキシ基

(15) 置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルオキシ基(16) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基(17) 置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基

(18) 置換されていてもよいアルキル-カルボニルオキシ基

(19) 置換されていてもよいアルコキシ-カルボニルオキシ基

(20) 置換されていてもよいモノ-アルキル-カルバモイルオキシ基

(21) 置換されていてもよいジ-アルキル-カルバモイルオキシ基

(22) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基

(23) 置換されていてもよいモノ-、またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ基

(24) 置換されていてもよい複素環-オキシ基 (例、置換されていてもよ

い芳香族複素環－オキシ基)

(25) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、置換されていてもよいハロゲノ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基)、

[0085] (26) スルファニル(メルカプト)基

(27) 置換されていてもよいアルキルスルファニル基

(28) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルファニル基

(29) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルファニル基

(30) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルスルファニル基

(31) 置換されていてもよい複素環－スルファニル基

[0086] (32) ホルミル基

(33) 置換されていてもよいアルキルーカルボニル基

(34) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル基

(35) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールルーカルボニル基

(36) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルーカルボニル基

(37) 置換されていてもよい複素環－カルボニル基

[0087] (38) 置換されていてもよいアルキルスルホニル基

(39) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基

(40) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基

(41) 置換されていてもよい複素環－スルホニル基

(42) 置換されていてもよいアルキルスルフィニル基

(43) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル基

(44) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル基

(45) 置換されていてもよい複素環－スルフィニル基

(46) スルホ基

[0088] (47) スルファモイル基

(48) スルフィナモイル基

(49) スルフェナモイル基

(50) チオカルバモイル基

(51) 置換されていてもよいカルバモイル基〔例、置換されていてもよいアルキルーカルバモイルなど〕

[0089] (52) 置換されていてもよいアミノ基

〔例、

アミノ、

置換されていてもよいモノー、またはジールキルアミノ基、

置換されていてもよいモノー、またはジ- C_{3-7} シクロアルキルアミノ基、

置換されていてもよいモノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、

置換されていてもよいモノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、

置換されていてもよい複素環ーアミノ基、

置換されていてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ基、

ホルミルアミノ基、

置換されていてもよいアルキルーカルボニルアミノ基（例、モノー（ C_{1-6} アルキルーカルボニル）ーアミノ基）、

置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルーカルボニルアミノ基、

置換されていてもよい複素環ーカルボニルアミノ基、

置換されていてもよいアルコキシーカルボニルアミノ基、

置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルオキシーカルボニルアミノ基、

置換されていてもよい複素環ーオキシカルボニルアミノ基、

置換されていてもよいカルバモイルアミノ基、

置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ基、

置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルホニルアミノ基、

置換されていてもよい複素環ースルホニルアミノ基、

置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基〕

[0090] 置換基A群中の、

「置換されていてもよいアルコキシーカルボニル基」、

「置換されていてもよいアルキル基」、

「置換されていてもよいアルケニル基」、

「置換されていてもよいアルキニル基」、
 「置換されていてもよいアルコキシ基」、
 「置換されていてもよいアルキルーカルボニルオキシ基」、
 「置換されていてもよいアルコキシカルボニルオキシ基」、
 「置換されていてもよいモノーアルキルーカルバモイルオキシ基」、
 「置換されていてもよいジアルキルーカルバモイルオキシ基」、
 「置換されていてもよいアルキルスルファニル基」、
 「置換されていてもよいアルキルーカルボニル基」、
 「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」、
 「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」、
 「置換されていてもよいアルキルーカルバモイル基」、
 「置換されていてもよいモノー、またはジアルキルアミノ基」、
 「置換されていてもよいアルキルーカルボニルアミノ基」、
 「置換されていてもよいモノー（ C_{1-6} アルキルーカルボニル）ーアミノ基」、
 、
 「置換されていてもよいアルコキシカルボニルアミノ基」、および
 「置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ基」の各置換基としては
 、例えば、下記の置換基B群から選択される置換基が挙げられる。当該置換
 基の数は、1個～置換可能な最大数、より好ましくは1～3個、更に好まし
 く1個である。

[0091] また、置換基A群中の、

「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル基」、
 「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基」、
 「置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルー C_{2-6} アルキニル基」、
 「置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基」、
 「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」、
 「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基」、
 「置換されていてもよい C_{6-14} アリールー C_{2-6} アルケニル基」、

「置換されていてもよい複素環基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルオキシ基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基」、

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ基」、

「置換されていてもよいモノー、またはジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ基」、

「置換されていてもよい複素環ーオキシ基」、

「置換されていてもよい芳香族複素環ーオキシ基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルファニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルファニル基」、

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルスルファニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルファニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルーカルボニル基」、

「置換されていてもよい複素環ーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルホニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルホニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルフィニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルフィニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルフィニル基」、

「置換されていてもよいカルバモイル基」、

「置換されていてもよいアミノ基」、

「置換されていてもよいモノーまたはジーC₃₋₈シクロアルキルアミノ基」、

「置換されていてもよいモノーまたはジーC₆₋₁₄アリールアミノ基」、

「置換されていてもよいモノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルアミノ基」、

「置換されていてもよい複素環ーアミノ基」、
「置換されていてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ基」、
「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルーカルボニルアミノ基」、
「置換されていてもよい複素環ーカルボニルアミノ基」、
「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシーカルボニルアミノ基」、
「置換されていてもよい複素環ーオキシカルボニルアミノ基」、
「置換されていてもよいよいカルバモイルアミノ基」、
「置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ基」、
「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルスルホニルアミノ基」、
「置換されていてもよい複素環ースルホニルアミノ基」、および
「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基」の各置換基としては、それぞれ、例えば、下記の置換基B群、および下記の置換基B'群から選択される置換基が挙げられる。当該置換基の数は、1個～置換可能な最大数、より好ましくは1～3個、更に好ましく1個である。

[0092] [置換基B群]

本明細書中、置換基群B群は、以下の(a)～(b b)の置換基からなる。

[0093] (a) ハロゲン原子

(b) ヒドロキシ基

(c) ニトロ基

(d) シアノ基

[0094] (e) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー、またはジー C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジー C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジー C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシー

カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリールーカルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基]

[0095] (f) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリールーカルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基]

[0096] (g) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カ

ルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基]

[0097] (h) 置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を有するモノー、またはジ-5～10員複素環基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を有するモノー、またはジ-5～10員複素環基（例えば、フリル、ピリジル、チエニル、ピロリジノ、1-ピペリジニル、4-ピペリジニル、ピペラジニル、1-モルホリニル、4-チオモルホリニル、アゼパン-1-イル、アゾカン-1-イル、アゾナン-1-イル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イル）]

[0098] (i) 置換されていてもよいアミノ基〔例えば、それぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、複素環基、および複素環-アルキルからなる群から選ばれる1、または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基（当該「それぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} ア

ラルキル、複素環基、および複素環－アルキル」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（但し、アルキル、およびアルケニルの置換基ではない）、モノー、またはジ－ C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ－ C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ－ C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル－カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル－カルボニル、 C_{6-14} アリール－カルボニル、 C_{7-16} アラルキル－カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ－カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ－カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ－カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ－カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ－ C_{1-6} アルキル－カルバモイル、およびモノー、またはジ－ C_{6-14} アリール－カルバモイルなどが挙げられる。当該置換基の数は1個以上（例えば、1～5個）である。なお、「複素環基」、および「複素環－アルキル」の「複素環－」は前記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。）]

[0099] (j) C_{3-7} シクロアルキル

[0100] (k) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、モノー、またはジ－ C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ－ C_{6-14} アリールアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル－カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル－カルボニル、 C_{6-14} アリール－カルボニル、 C_{7-16} アラルキル－カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ－カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ－カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ－カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ－ C_{1-6} アルキル－カルバモイル、およびモノー、またはジ－ C_{6-14} アリール－カルバモイル、トリメチルシリル（TMS）などからなる群

から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基]

[0101] (l) ホルミル基

(m) C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチルなど）

(n) C₃₋₇シクロアルキル-カルボニル基

(o) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基

(p) C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基

(q) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基

(r) C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基

(s) C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基

[0102] (t) C₁₋₆アルキルスルファニル基

(u) C₁₋₆アルキルスルフィニル基

(v) C₁₋₆アルキルスルホニル基

[0103] (w) カルバモイル基

(x) チオカルバモイル基

(y) モノ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）

(z) ジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）

(a a) モノ-、またはジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）

(b b) 窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を有するモノ-、またはジ- 5～7員複素環-カルバモイル基（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）

[0104] [置換基B' 群]

本明細書中、置換基B' 群は、以下の(a)～(c)の置換基からなる。

[0105] (a) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基〕

[0106] (b) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基〔例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー、またはジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー、またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー、またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、およびモノー、またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどからなる群から選択される1個以上（例えば、1～5個）の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基〕

[0107] 以下に、式(I₀)中の記号を説明する。

[0108] R^aは、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。当該ハロゲン原子の数は、好ましくは、0個（すなわち、無置換）、または1～3個である。

R^a は、好ましくは、例えば、ハロゲン原子で置換されたメチル基（当該ハロゲン原子の数は、好ましくは、1～3個である。）、特に好ましくは、例えば、トリフルオロメチルである。

[0109] X_0 は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^b-$ を示す。

R^b は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（当該ハロゲン原子の数は、好ましくは、1～3個である。）、または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す。

R^b は、好ましくは、例えば、 C_{1-6} アルキル基である。

[0110] X_0 は、より好ましくは、例えば、 $-CH_2-$ 、または $-O-$ である。

[0111] Y_0 は、 $-CR^cR^d-$ または $-NH-$ を示す。

R^c 及び R^d は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。

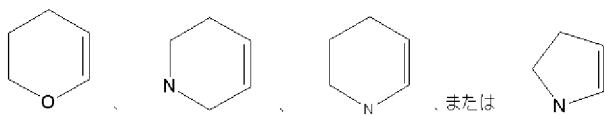
[0112] Y_0 は、好ましくは、例えば、 $-CH_2-$ 、または $-NH-$ である。

[0113] D_0 環はさらに置換されていてもよい、環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示す。

[0114] 当該複素環は、5～6員環であり、好ましくは、例えば、6員環である。
すなわち、 m は、0または1であり、好ましくは、例えば、1である。

[0115] 当該「環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環」として、好ましくは、例えば、

[化16]



である。

D_0 環で示される「さらに置換されていてもよい、環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環」のさらなる置換基（すなわち、 R^a 、 R^c 、および R^d 以外の置換基）としては、例えば、前記置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

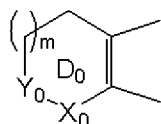
当該置換基として、好ましくは、例えば、 C_{1-6} アルキル基であり、より好

ましくは、例えば、メチル基である。

当該置換基の数は、0個（すなわち、無置換）、または1個～置換可能な最大数であり、好ましくは、例えば、0、1、または2個である。

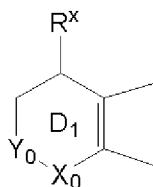
[0116] 式 (I₀) の部分構造

[化17]



で示される部分は、好ましくは、例えば、

[化18]



（式中、R^xは、水素原子、ヒドロキシ基、またはオキソ基を示し、X₀、及びY₀は前記と同意義を示し、D₁環は環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示す。）

で表される部分 (m o i e t y) である。

[0117] L₀は、結合手、-CH (R^o) -W^{a-}、または-W^{b-}を示す。部分構造式：-CH (R^o) -W^{a-}は、式 (I₀) 中のピラゾール環からA₀環への方に記載されている。

R^oは、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を示す。

R^oは、好ましくは、例えば、水素原子、またはメチルである。

R^oは、より好ましくは、例えば、水素原子である。

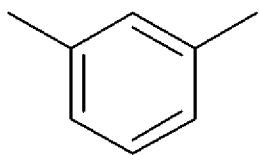
W^aは、

- 1) 結合手、
- 2) -CONH-
- 3) -CONHCH₂-

- 4) $-\text{NHCONHCH}_2-$ 、
 - 5) $-\text{NHCONH}-$ 、
 - 6) $-\text{NHCO}-$ 、
 - 7) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、
 - 8) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 - 9) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
 - 10) C_{2-6} アルキレン、
 - 11) フェニレン、
 - 12) チオフェンジイル、
 - 13) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
 - 14) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
 - 15) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル
- である。

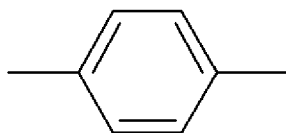
[0118] 前記11)の「フェニレン」として好ましくは、例えば、

[化19]



、および

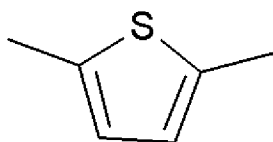
[化20]



が挙げられる。

前記12)の「チオフェンジイル」として好ましくは、例えば、

[化21]

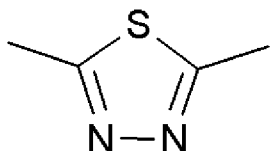


が挙げられる。

前記13)の「1, 3, 4-チアジアゾールジイル」として好ましくは、例えば

、

[化22]

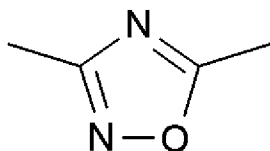


が挙げられる。

前記14)の「1, 2, 4-オキサジアゾールジイル」として好ましくは、例えば

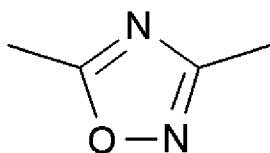
、

[化23]



、および

[化24]

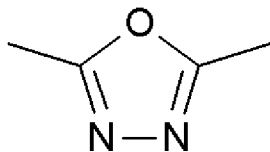


が挙げられる。

前記15)の「1, 3, 4-オキサジアゾールジイル」として好ましくは、例えば

、

[化25]



が挙げられる。

これらの2価の基の部分構造式は、式(I₀)中のピラゾール環からA₀環への方向に記載されている。

[0119] W^a は、好ましくは、例えば、

- 1) 結合手、
 - 2) $-\text{CONH}-$ 、
 - 3) $-\text{NHCONH}-$ 、
 - 4) $-\text{NHCO}-$ 、
 - 5) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、
 - 6) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 - 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
 - 8) C_{2-6} アルキレン、
 - 9) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
 - 10) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
 - 11) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル
- である。

W^a は、より好ましくは、例えば、

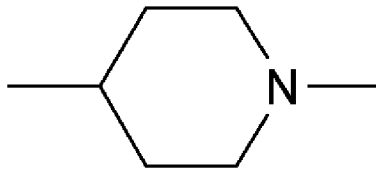
- 1) $-\text{CONH}-$ 、
 - 2) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
 - 3) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
 - 4) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル
- である。

[0120] W^b は、

- 1) ピペリジンジイル、
 - 2) ピロリジンジイル、または
 - 3) アゼチジンジイル
- を示す。

前記1)の「ピペリジンジイル」としては、例えば、

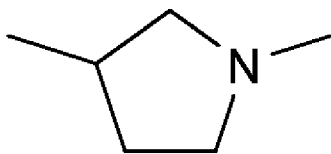
[化26]



が挙げられる。

前記2)の「ピロリジンジイル」としては、例えば、

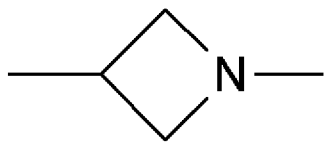
[化27]



が挙げられる。

前記3)の「アゼチジンジイル」としては、例えば、

[化28]

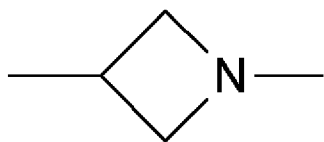


が挙げられる。

これらの2価の基の部分構造式は、式(10)中のピラゾール環からA₀環への方向に記載されている。

[0121] W^bは、好ましくは、例えば、アゼチジンジイルであり、より好ましくは、例えば、

[化29]



である。

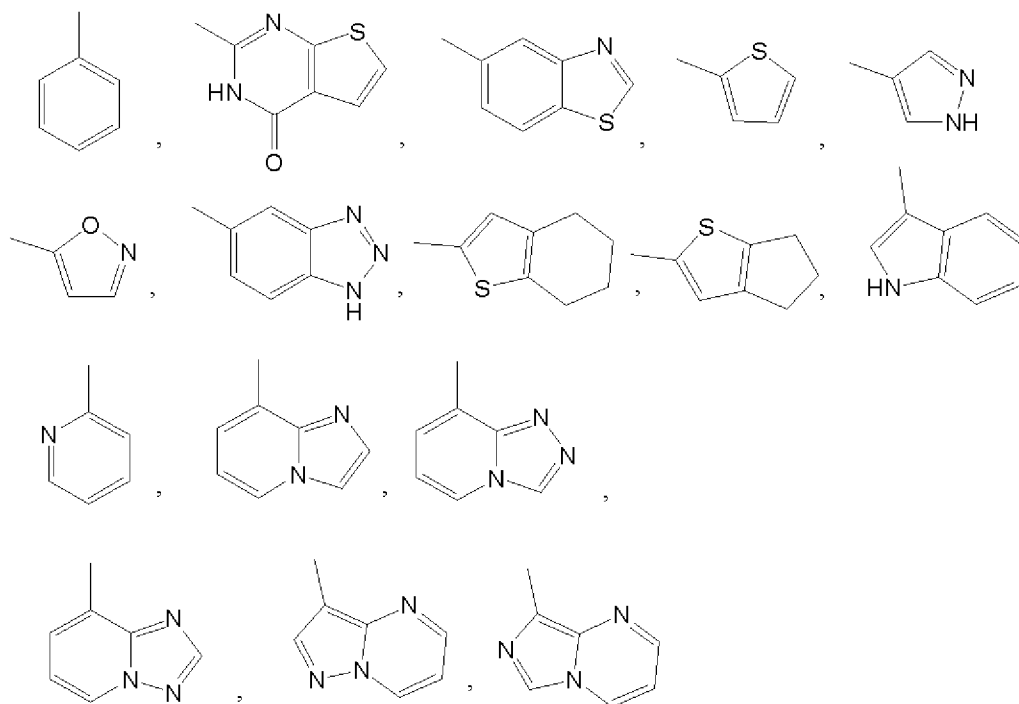
[0122] A₀環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

1) チオフェン環、

- 2) ジヒドロシクロペンタチオフエン環、
 - 3) テトラヒドロベンゾチオフエン環、
 - 4) イソオキサゾール環、
 - 5) ピラゾール環、
 - 6) ベンゼン環、
 - 7) ピリジン環、
 - 8) インドール環、
 - 9) イミダゾピリジン環、
 - 10) トリアゾロピリジン環、
 - 11) ベンゾトリアゾール環、
 - 12) ベンゾチアゾール環、
 - 13) チエノピリミドン環、
 - 14) ピラゾロピリミジン環、または
 - 15) イミダゾピリミジン環
- を示す。

[0123] A₀環において置換基を除く骨格部分として、具体的には、例えば、以下のものが挙げられる。

[1730]



[0124] A₀環は、より好ましくは、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 2) ベンゼン環、
- 3) イミダゾピリジン環、
- 4) トリアゾロピリジン環、
- 5) ピラゾロピリミジン環、または
- 6) イミダゾピリミジン環

である。

[0125] A₀環における置換基としては、例えば、前記置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

[0126] A₀環における、好ましい置換基としては、例えば、

- (i) ハロゲン原子、
- (ii) シアノ基、
- (iii) ヒドロキシ基、
- (iv) ニトロ基、
- (v) ホルミル基、

(vi) アミノ基、

(vii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ）、

(viii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ）、

(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例：メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ）、

、

(x) (a) ハロゲン原子、および

(b) ヒドロキシ基から選択される1個以上（好ましくは1～2個）の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(xi) C_{3-8} シクロアルケニル基（例：シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル）、

(xii) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（例：メチル）、

(c) C_{3-6} シクロアルキル（例：シクロプロピル）、および

(d) C_{1-6} アルコキシ（例：メトキシ）から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例：フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル）、

(xiii) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ）、

(xiv) 1個以上（好ましくは1～2個）のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル-オキシ基（例：シクロプロポキシ）、

(xv) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例：ベンジルオキシ）、

(xvi) (a) C_{1-6} アルコキシ基（例：メトキシ）、

- (b) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）、
- (c) C_{3-6} シクロアルキル（例：シクロプロピル）、および
- (d) ハロゲン原子から選択される 1 個以上（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基（例：フェノキシ）、
- (xvii) カルボキシ基、
- (xviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、
- (xix) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル）、
- (xx) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル）、
- (xxi) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例：アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル）、
- (xxii) C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基（例：シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、
- (xxiii) C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例：ベンジルカルボニル）、
- (xxiv) C_{6-14} アリールカルボニル基（例：ベンゾイル）
- (xxv) カルバモイル基、
- (xxvi) チオカルバモイル基、
- (xxvii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例：メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル）、
- (xxviii) モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基（例：ベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル）、
- (xxix) チオール基、

(xxx) C_{1-6} アルキルチオ基（例：メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ）

、

(xxxi) C_{7-16} アラルキルチオ基（例：ベンジルチオ）、

(xxxii) C_{3-6} シクロアルキルチオ基（例：シクロプロピルチオ）、

(xxxiii) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例：メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル）、

(xxxiv) C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基（例：シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル）、

(xxxv) C_{6-10} アリールスルフィニル基（例：フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル）、

(xxxvi) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例：メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル）、

(xxxvii) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基（例：シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル）、

(xxxviii) C_{6-14} アリールスルホニル基（例：フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル）、

(xxxix) C_{7-16} アラルキルスルホニル基（例：ベンジルスルホニル）、

(xl) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族複素環基（例：ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル）〔該非芳香族複素環基は、(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）、(c) C_{1-6} アルコキシ基（例：メトキシ）、または(d) C_{3-6} シクロアルキル（例：シクロプロピル）から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい〕、

(xli) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の芳香族複素環基（例：フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル）

ル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-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)、該芳香族複素環基は、(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基(例:メチル)、(c) C_{1-6} アルコキシ基(例:メトキシ)、または(d) C_{3-6} シクロアルキル(例:シクロプロピル)から選択される1個以上(好ましくは1~3個)の置換基で置換されていてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい(例:ベンゾチエニル)、

(xlii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~8員の非芳香族複素環-カルボニル基(例:ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロチエニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル)、

(xliii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~8員の芳香族複素環-カルボニル基(例:フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、1, 2, 3-オキサジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-オキサジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-オキサジアゾリルカルボニル、フラザニルカルボニル、1, 2, 3-チアジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-チアジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-チアジアゾリルカルボニル、1, 2, 3-トリアゾリルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、トリアジニルカルボニル)、

(xliv) ウレイド基、

(xlv) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基（例：メチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド、N, N'-ジメチルウレイド、N, N'-ジエチルウレイド）、

(xlvii) C_{6-14} アリール-ウレイド基（例：フェニルウレイド、1-ナフチルウレイド、2-ナフチルウレイド）、

(xlviii) C_{1-4} アルキレンジオキシ基（例：メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ）

(xlviii) アミノスルホニル基、

(xlix) モノ-N- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基（例：メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル）、

(i) ジ-N, N- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基（例：ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル）、

(ii) モノ-N- C_{3-6} シクロアルキルアミノスルホニル基（例：モノ-N-シクロプロピルアミノスルホニル基）、

(iii) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）で置換されていてもよい橋かけ式の C_{7-10} シクロアルキル基（例：ビスクロ[3. 1. 1]ヘプチル、アダマンチル）、および

(iv) C_{6-14} アリールチオ基（例：フェニルチオ）、

(v) (a) ハロゲン原子、および

(b) ヒドロキシ基から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、

(vi) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例：ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル）、

(vii) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよ

い C_{2-6} アルキニル基（例：エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル）、

(lvii) C_{7-16} アラルキル基（例：ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル）、

(lviii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～8員の芳香族複素環-オキシ基（例：フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、1,2,3-オキサジアゾリルオキシ、1,2,4-オキサジアゾリルオキシ、1,3,4-オキサジアゾリルオキシ、フラザニルオキシ、1,2,3-チアジアゾリルオキシ、1,2,4-チアジアゾリルオキシ、1,3,4-チアジアゾリルオキシ、1,2,3-トリアゾリルオキシ、1,2,4-トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、トリアジニルオキシ）、および

(lix) オキソ基

が挙げられる。

[0127] A_o 環における、より好ましい置換基としては、例えば、

(i) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(ii) (a) ハロゲン原子、および

(b) ヒドロキシ基から選択される1個以上（好ましくは、1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基（例：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iii) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（例：メチル）、

(c) C_{3-6} シクロアルキル（例：シクロプロピル）、および

(d) C_{1-6} アルコキシ（例：メトキシ）から選択される1個以上（好ましくは1～2個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好まし

くは、フェニル)、

(iv) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、

(v) カルボキシ基、

(vi) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル）、

(vii) カルバモイル基、

(viii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（好ましくは、メチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、

(ix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の芳香族複素環基（好ましくは、チアゾリル）、

(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族複素環カルボニル基（好ましくは、ピロリジニルカルボニル）、

(xi) モノ-N- C_{3-8} シクロアルキルアミノスルホニル基（好ましくは、モノ-N-シクロプロピルアミノスルホニル基）、

(xii) (a) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、および

(b) ヒドロキシ基から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、イソプロピル）、および

(xiii) オキシ基

が挙げられる。

[0128] A_o 環における、更に好ましい置換基としては、例えば、

(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

- (d) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (e) ピロリジニル-カルボニル基、及び
- (f) カルバモイル基

等が挙げられる。

[0129] A_o環における、特に好ましい置換基としては、例えば、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、及び
- (d) カルバモイル基

等が挙げられる。

[0130] A_o環においては、このような置換基が、置換可能な位置に1個以上（好ましくは、1～3個）存在していてもよい。

[0131] A_o環は、好ましくは、例えば、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、
- (d) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (e) ピロリジニル-カルボニル基、及び
- (f) カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換された、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、

- 8) インドール環、
 - 9) イミダゾピリジン環、
 - 10) トリアゾロピリジン環、
 - 11) ベンゾトリアゾール環、
 - 12) ベンゾチアゾール環、
 - 13) チエノピリミドン環
 - 14) ピラゾロピリミジン環、または
 - 15) イミダゾピリミジン環
- である。

[0132] A₀環は、より好ましくは、例えば、

A₀環は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、及び
- (d) カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換された、

- 1) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 2) ベンゼン環、
- 3) イミダゾピリジン環、
- 4) トリアゾロピリジン環、
- 5) ピラゾロピリミジン環、または
- 6) イミダゾピリミジン環

である。

化合物(I₀)として好ましくは、例えば、

R^aは、ハロゲン原子で置換されたメチル基であり、

R^bは、C₁₋₆アルキル基であり、

W^aは、

- 1) 結合手、

- 2) $-\text{CONH}-$ 、
- 3) $-\text{NHCONH}-$ 、
- 4) $-\text{NHCO}-$ 、
- 5) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、
- 6) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
- 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
- 8) C_{2-6} アルキレン、
- 9) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
- 10) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
- 11) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル

であり、

W^b は、アゼチジンジイルであり、

A_0 環は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (c) C_{1-6} アルコキシ基、
- (d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (e) ピロリジニルカルボニル基、及び
- (f) カルバモイル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換された、

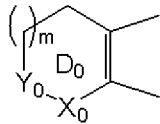
- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) ベンゼン環、
- 5) イミダゾピリジン環、
- 6) トリアゾロピリジン環、
- 7) ピラゾロピリミジン環、または

8) イミダゾピリミジン環

であり、

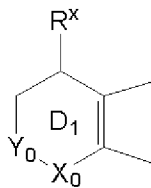
式 (I₀) の部分構造

[化31]



が

[化32]



(式中、R^xは、水素原子、ヒドロキシ基、またはオキソ基を示し、X₀、及びY₀は前記と同意義を示し、D₁環は環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示す。)、

で表される基である

化合物である。

[0133] 化合物 (I₀) として、また好ましくは、例えば、

R^aは、ハロゲン原子で置換されたメチル基であり、

X₀は、-CH₂-、または-O-であり、

Y₀は、-CH₂-、または-NH-であり、

R^aは、水素原子であり、

W^aは、

1) -CONH-

2) 1, 3, 4-チアジアゾリル、

3) 1, 2, 4-オキサジアゾリル、または

4) 1, 3, 4-オキサジアゾリル

であり、

W^bは、アゼチジンジイルであり、

A_o環は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、及び
- (d) カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換された、

- 1) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 2) ベンゼン環、
- 3) イミダゾピリジン環、
- 4) トリアゾロピリジン環、
- 5) ピラゾロピリミジン環、または
- 6) イミダゾピリミジン環

であり、

mは1である

化合物である。

[0134] 化合物(I_o)として、特に好ましくは、以下の化合物である。

(実施例29) 2-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド、またはその塩。

(実施例44) N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド、またはその塩。

(実施例79) 1-([3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラ

ゾール、またはその塩。

(実施例 96) 1-{1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ[2, 3-c]ピラゾール、またはその塩。

(実施例 101) 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン、またはその塩。

(実施例 78) 1-({3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-8-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ[2, 3-c]ピラゾール、またはその塩。

[0135] 以下に、式 (I) 中の記号を説明する。

[0136] R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。当該ハロゲン原子の数は、好ましくは、0個（すなわち、無置換）、または1～3個である。

R¹は、好ましくは、例えば、トリフルオロメチルである。

[0137] Xは、-O-、または-NR²-を示す。

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）、または1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（好ましくは、アセチル、トリフルオロアセチル）を示す。

Xは、好ましくは、例えば、-O-である。

[0138] Lは、結合手、-CONH-、または-CONHCH₂-を示す。当業者に明らかのように、Lが結合手であるとき、A環はメチレンを介して式 (I) に示される窒素原子に連結する。

Lは、好ましくは、例えば、-CONH-である。

[0139] A環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

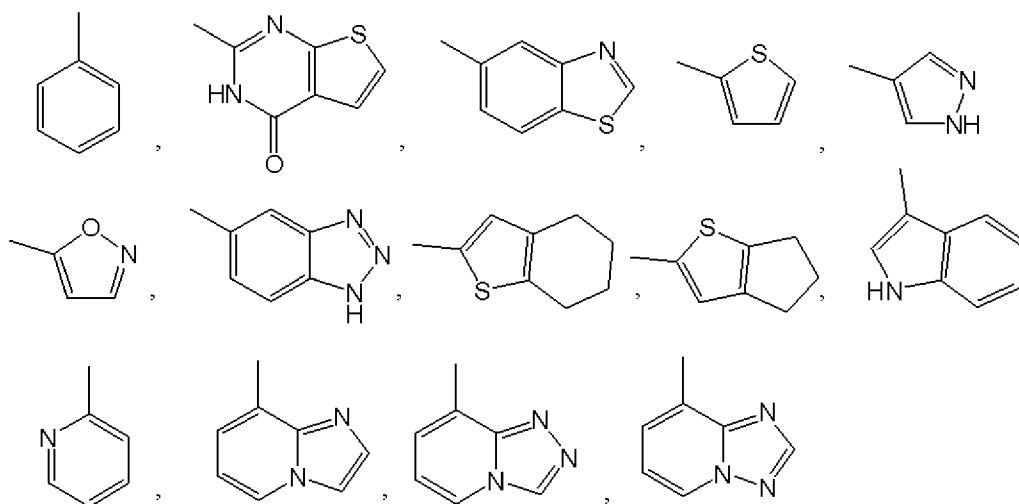
- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、または
- 13) チエノピリミドン環

を示す。

A環は、好ましくは、例えば、イミダゾピリジン環、トリアゾロピリジン環、テトラヒドロベンゾチオフェン環、またはベンゼン環である。

[0140] A環において置換基を除く骨格部分としては、具体的には例えば、以下のものが挙げられる。

[化33]



[0141] A環における置換基としては、「A_o環における、好ましい置換基」として例示した置換基と同様の基が挙げられる。

[0142] A環における置換基としては、なかでも、例えば、「A_o環における、より好ましい置換基」として例示した置換基と同様の基が好ましい。

[0143] A環は、このような置換基を、置換可能な位置に1個以上（好ましくは、1～3個）有していてもよい。

[0144] 化合物（I）として好ましくは、例えば、

R¹は、トリフルオロメチルであり；

Xは、-O-、または-NR²-であり；

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）、または1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（好ましくは、アセチル、トリフルオロアセチル）であり；

Lは、結合手、-CONH-、または-CONHCH₂-であり；

A環は、それぞれ

(i) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(ii) C₃₋₈シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル）、

(iii) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル）、

(iv) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、

(v) カルボキシ基、

(vi) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル）、

(vii) カルバモイル基、

(viii) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基（好ましくは、メチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）、

(ix) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～8 員の芳香族複素環基（好ましくは、チアゾリル）、

(x) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～8 員の非芳香族複素環－カルボニル基（好ましくは、ピロリジニルカルボニル）、

(xi) モノ-N-C₃₋₈シクロアルキルアミノスルホニル基（好ましくは、モノ-N-シクロプロピルアミノスルホニル基）、

(xii) (a) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）、および

(b) ヒドロキシ基から選択される 1 個以上（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、イソプロピル）、および

(xiii) オキソ基

から選択される 1 個以上（好ましくは 1～3 個）の置換基をそれぞれ有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、または
- 13) チエノピリミドン環

である化合物である。

[0145] 化合物（I₀）および化合物（I）が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p－トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0146] [製造方法]

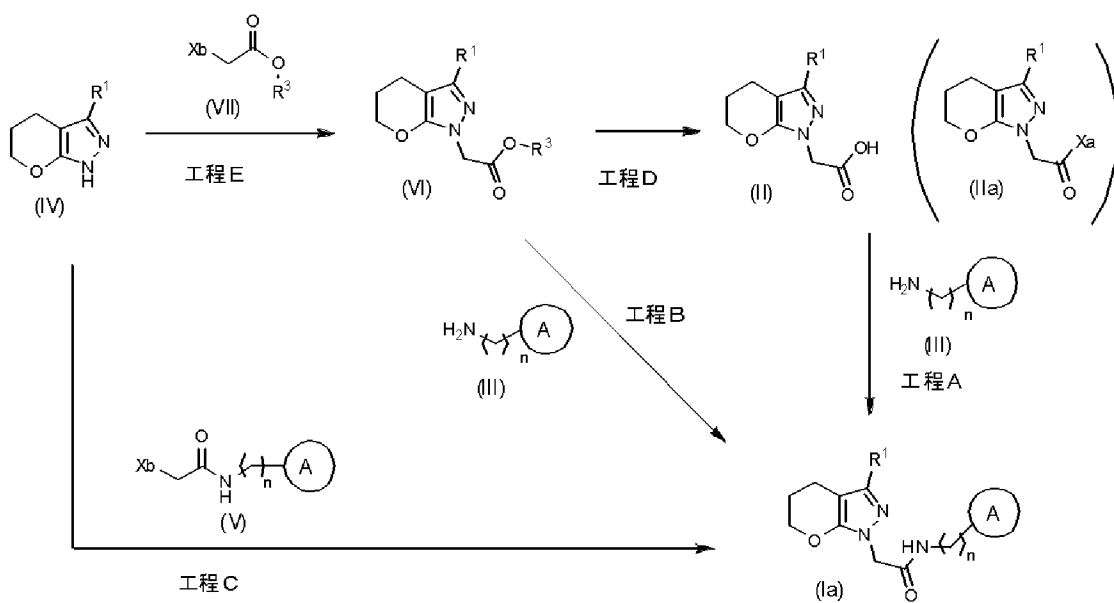
化合物（I₀）および化合物（I）の製造方法を以下に説明する。

化合物（I₀）および化合物（I）は、例えば、下記の方法またはこれに準じた方法により製造することができる。

反応式中の化合物は、塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、化合物（I₀）および化合物（I）における塩と同様のものが挙げられる。

[0147] <化合物 (I a) の製造>

[化34]

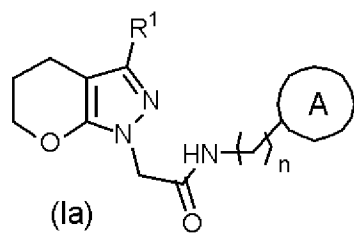


[0148] 工程 A

化合物 (I) が

化合物 (I a) :

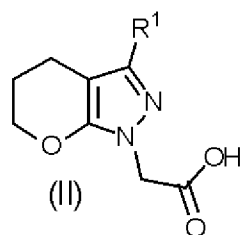
[化35]



(式中、 n は0または1の整数を示し、他の各記号は前記と同義である) の場合、化合物 (I) は、例えば、

化合物 (I I) :

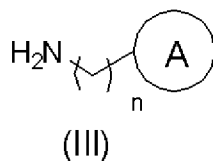
[化36]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (I I I) :

[化37]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、

A-1) 化合物 (I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法 ;

A-2) 化合物 (I I) のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物 (I I I) を反応させる方法 ;

等が挙げられる。

[0149] 工程 A-1

化合物 (I a) は、化合物 (I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBroP)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4, 6-ジメトキシ[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）や、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（I I）1モルに対して化合物（I I I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0150] 工程A-2

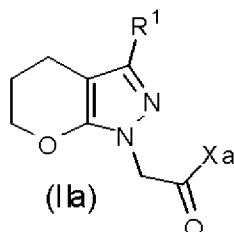
化合物（I a）は、化合物（I I）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（I I I）を反応させることにより製造することもできる。

化合物（I I）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロリド、2，4，6-トリクロロベンゾイルクロリド等を用いて混合酸無水物にする方法；塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；脱水縮合剤を用いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等で活

性エステルにする方法等が挙げられる。

代表的な例としては酸ハライドにする方法であり、酸ハライドとしては、化合物（I I a）：

[化38]



（式中、X_aはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）が挙げられ、例えば、化合物（I I）を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。この場合、添加剤として、例えばN，N-ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；またはトルエン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中または無溶媒で行われる。

この反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン中、N，N-ジメチルホルムアミドの存在下で化合物（I I）に塩化オキザリルを加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物I I）1モルに対してハロゲン化剤を通常、約1～約100当量、好ましくは、1～5当量を用いる。反応温度は、通常、-78℃～100℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

化合物（I I a）と化合物（I I I）の反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭

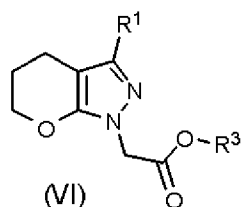
化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（I I a）1モルに対して化合物（I I I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0151] 工程B

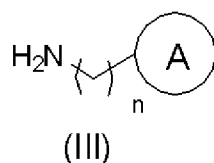
また、化合物（I a）は、
化合物（V I）：

[化39]



（式中、 R^3 は置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等）を示し、その他の各記号は前記と同義である）と化合物（I I I）：

[化40]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することもできる。

この反応は、例えば、化合物（V I）と化合物（I I I）を共存させ、加

熱する方法等により行われる。

この反応は、必要に応じて、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、アルキルリチウム、グリニャール試薬などの塩基；トリメチルアルミニウムなどの金属試薬の存在下で行ってもよい。

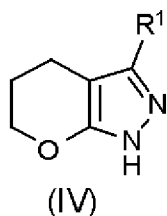
この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、原料化合物（化合物（I V））1モルに対して化合物（I I I）を通常、約1～約5モル用い、反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、40℃～200℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0152] 工程C

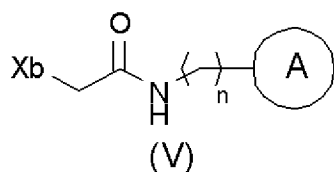
また、化合物（I a）は、
化合物（I V）：

[化41]



（式中の各記号は前記と同義である）と
化合物（V）：

[化42]



(式中、X bは脱離基を示し、他の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することもできる。

X bで示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子；p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子である。

化合物(I V)と化合物(V)との反応は、好ましくは、カリウムt e r t-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーフ-7-エン(DBU)、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物(I V)をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウムt e r t-ブトキシドを加えた後に化合物(V)を加えることにより行われる。

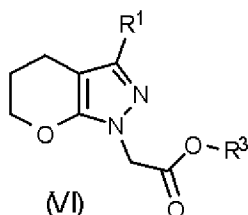
この反応は、原料化合物(化合物(I V)) 1モルに対して化合物(V)を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0. 1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0. 1～約100時間、好ましくは、約0. 5～約50時間である。

[0153] <化合物(I I)の製造>

工程D

化合物(I a)の製造に用いられる化合物(I I)は、例えば、
化合物(V I)：

[化43]



(式中の各記号は前記と同義である) を加水分解する方法 D-1) または D-2) により製造することができる。

[0154] 工程 D-1

この反応は、一般にエステルを塩基性条件下で加水分解する方法が採用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物 (VI) を、メタノール、およびエタノール等のアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、および水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (VI)) 1 モルに対して通常、アルカリ水溶液約 1 ～ 約 10 当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約 0.1 ～ 約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～ 約 50 時間である。

[0155] 工程 D-2

化合物 (II) は、化合物 (VI) のエステルを酸性条件下で加水分解する方法でも製造することができる。例えば、塩酸、硫酸、および硝酸などの酸で処理することにより行われる。好ましくは、化合物 (VI) を、メタノール、およびエタノールなどのアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、塩酸、および硫酸などの酸水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (VI)) 1 モルに対して通常、酸水溶液約 1 ～ 約 10 当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましく

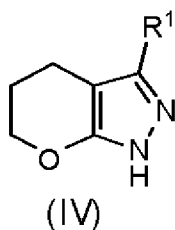
は、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0156] <化合物(VI)の製造>

工程E

化合物(II)の製造に用いられる化合物(VI)は、例えば、
化合物(IV)：

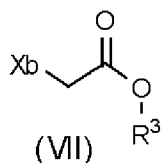
[化44]



(式中の各記号は前記と同義である)と

化合物(VII)：

[化45]



(式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することができる。

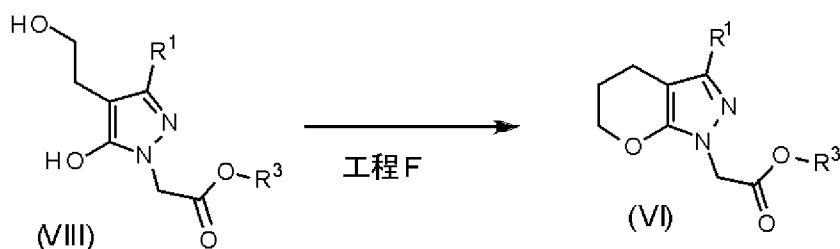
[0157] 化合物(IV)と化合物(VII)との反応は、好ましくは、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1,4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物(IV)をN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシドを加えた後に化合物(VII)を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（ⅠⅤ））１モルに対して化合物（ⅤⅠⅠ）を通常、約１～約５モル用い、塩基の量は、約０．１～約１００当量、好ましくは、１～５当量である。反応温度は、通常、０℃～２００℃、好ましくは、０℃～１００℃の反応温度で行われる。反応時間は、約０．１～約１００時間、好ましくは、約０．５～約５０時間である。

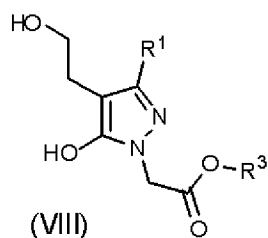
[0158] 工程 F

[化46]



また、化合物（ⅤⅠⅠ）は、
化合物（ⅤⅠⅠⅠ）：

[化47]



（式中の各記号は前記と同義である）を分子内環化反応させることにより製造することもできる。この反応としては、例えば、

F－１）化合物（ⅤⅠⅠⅠ）を一般的に知られる脱水縮合剤を用いる方法；

F－２）化合物（ⅤⅠⅠⅠ）を酸性条件下で脱水縮合させる方法；

等が挙げられる。

[0159] 工程 F－１

化合物（ⅤⅠⅠⅠ）の分子内環化反応は、例えば、ホスフィン類及びアゾカルボン酸エステル類を用いることにより行われる。

この反応で用いられるホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホス

フィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

この反応で用いられるアゾカルボン酸エステル類としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1、1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1，4 -ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N -ジメチルホルムアミド、N，N -ジメチルアセトアミド、1 -メチル -2 -ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2 -ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2 種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (V I I I) とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類とをテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾカルボン酸エステル類を用いて行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物 (化合物 (V I I I)) 1 モルに対して、ホスフィン類を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用い、アゾカルボン酸エステル類を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用いて行われる。反応温度は、通常、-78℃ ~ 100℃、好ましくは、-78℃ ~ 30℃である。反応時間は、約 0.1 ~ 約 100 時間、好ましくは、約 0.1 ~ 約 50 時間である。

[0160] 工程 F - 2

化合物 (V I I I) の分子内環化反応は、例えば、酸性条件下で行われてもよい。

この反応で用いられる酸としては、例えば、p - トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒として

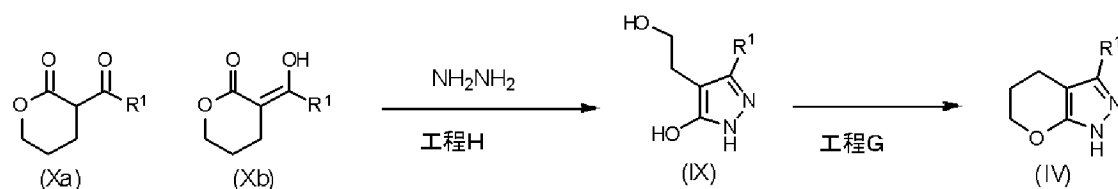
は、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（V I I I）をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、硫酸等の存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（V I I I））1モルに対して酸を通常、約0.1～約10モル、好ましくは、約0.1～約5モル用いて行われる。酸を溶媒として使用してもよい。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、25℃～100℃である。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0161] <化合物（I V）の製造>

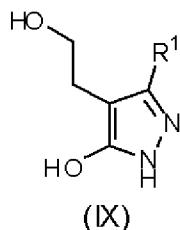
[化48]



工程 G

化合物（V I）の製造に用いられる化合物（I V）は、例えば、
化合物（I X）：

[化49]



(式中の各記号は前記と同義である) を分子内環化反応させることにより製造することもできる。この反応としては、例えば、

G-1) 化合物 (IX) を一般的に知られる脱水縮合剤を用いる方法；

G-2) 化合物 (IX) を酸性条件下で脱水縮合させる方法；

等が挙げられる。

[0162] 工程 G-1

化合物 (IX) の分子内環化反応は、例えば、ホスフィン類及びアゾカルボン酸エステル類を用いることにより行われる。

この反応で用いられるホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

この反応で用いられるアゾカルボン酸エステル類としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (IX) とトリフェニルホスフィン等の

ホスフィン類とをテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾカルボン酸エステル類を用いて行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（I X））1モルに対して、ホスフィン類を通常、約1～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、アゾカルボン酸エステル類を通常、約1～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用いて行われる。反応温度は、通常、 -78°C ～ 100°C 、好ましくは、 -78°C ～ 30°C である。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0163] 工程G-2

化合物（I X）の分子内環化反応は、例えば、酸性条件下で行われてもよい。

この反応で用いられる酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（I X）をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、硫酸等の存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（I X））1モルに対して酸を通常、約0.1～約10モル、好ましくは、約0.1～約5モル用いて行われる。酸を溶媒として使用してもよい。反応温度は、通常、 0°C ～ 20

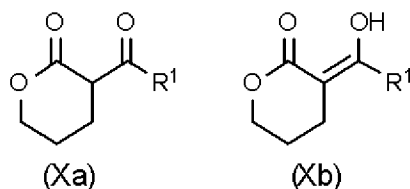
0℃、好ましくは、25℃～100℃である。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0164] <化合物 (IX) の製造>

工程H

化合物 (IV) の製造に用いられる化合物 (IX) は、例えば、
化合物 (Xa) または化合物 (Xb) :

[化50]



(式中の各記号は前記と同義である) とヒドラジンを反応させることにより製造することができる。化合物 (Xa) または化合物 (Xb) とヒドラジンとの反応は、例えば、必要に応じて、触媒または脱水縮合剤を用いて行われる。

この反応で、必要に応じて用いられる触媒としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等の酸；酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基、テトラブチルアンモニウムブロミド、酢酸ナトリウム等が挙げられる。脱水縮合剤としては、例えば、Burgess試薬、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド、プロモトリピロリジノホスホニウ

ムヘキサフルオロホスフェート（PyBroP）、ジエチルホスホロシアニデート（シアノリン酸ジエチル；DEPC）、ジフェニルホスホリルアジド（ジフェニルリン酸アジド；DPPA）、4-（4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド（DMTMM）等の縮合剤；ローソン試薬等が挙げられる。

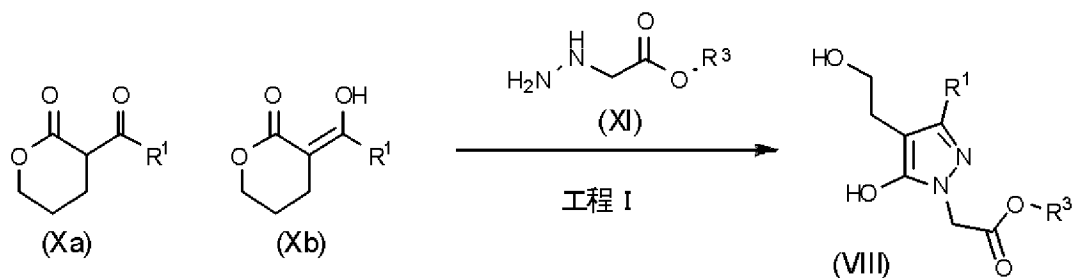
この反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、塩酸等の酸等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（Xa）または化合物（Xb）とヒドラジン-水和物をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（Xa）または化合物（Xb））1モルに対してヒドラジンを通常、約1～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、触媒を通常、約0.01～約1モル、好ましくは約0.01～約0.1モルを用いて行われる。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0165] <化合物（VII）の製造>

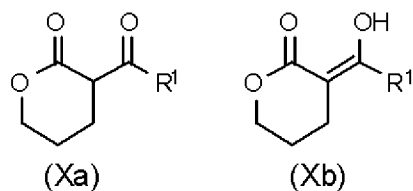
[化51]



工程 I

化合物 (V I) の製造に用いられる化合物 (V I I I) は、例えば、
化合物 (X a) または化合物 (X b) :

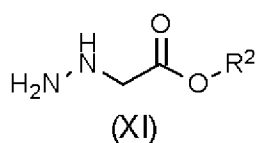
[化52]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (X I) :

[化53]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。

化合物 (X a) または化合物 (X b) と化合物 (X I) との反応は、例えば、必要に応じて、触媒または脱水縮合剤を用いて行われる。

この反応で、必要に応じて用いられる触媒または脱水縮合剤としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等の酸；酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、

ジイソプロピルアミン等の塩基、テトラブチルアンモニウムブロミド、酢酸ナトリウム、B u r g e s s 試薬、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (W S C) またはその塩酸塩、N, N' - カルボニルジイミダゾール、1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリウムクロリド、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B r o p)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; D E P C)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; D P P A)、4 - (4, 6 - ジメトキシ [1, 3, 5] トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド (D M T M M) 等の縮合剤; ローソン試薬等が挙げられる。

この反応は、公知の溶媒、例えば、水; メタノール、エタノール等のアルコール類; ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類; ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類; 酢酸エチル等のエステル類; クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類; アセトニトリル等のニトリル類; N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、1 - メチル - 2 - ピロリジノン等のアミド類; アセトン、2 - ブタノン等のケトン類; ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類; 酢酸、塩酸等の酸等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

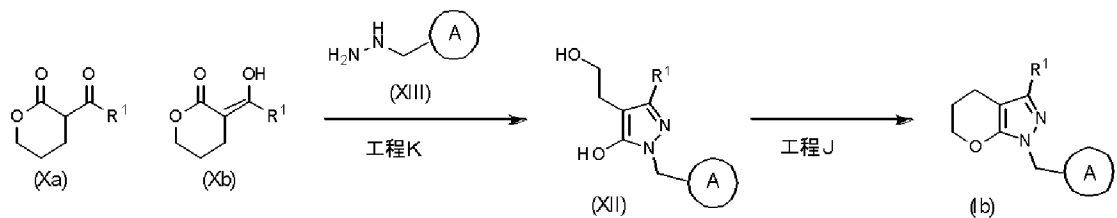
この反応は、好ましくは、化合物 (X a) または化合物 (X b) と化合物 (X I) をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、p - トルエンスルホン酸等の酸存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物 (化合物 (X a) または化合物 (X b)) 1 モルに対して化合物 (X I) を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは

、約 1 ～ 約 5 モル用い、触媒を通常、約 0.01 ～ 約 1 モル、好ましくは約 0.01 ～ 約 0.1 モルを用いて行われる。反応温度は、通常、0℃ ～ 200℃、好ましくは、0℃ ～ 100℃で行われる。反応時間は、約 0.1 ～ 約 100 時間、好ましくは、約 0.1 ～ 約 50 時間である。

[0166] <化合物 (I b) の製造>

[化54]

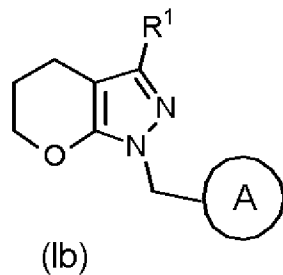


工程 J

化合物 (I) が

化合物 (I b) :

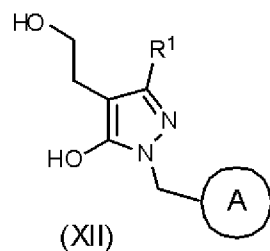
[化55]



(式中の各記号は前記と同義である) の場合、化合物 (I) は、例えば、

化合物 (X I I) :

[化56]



(式中の各記号は前記と同義である) を分子内環化反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、

J-1) 化合物 (X I I) を一般的に知られる脱水縮合剤を用いる方法 ;
J-2) 化合物 (X I I) を酸性条件下で脱水縮合させる方法 ;
等が挙げられる。

[0167] 工程 J-1

化合物 (X I I) の分子内環化反応は、例えば、ホスフィン類及びアゾカルボン酸エステル類を用いることにより行われる。

この反応で用いられるホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

この反応で用いられるアゾカルボン酸エステル類としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (A D D P) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類 ; ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類 ; 酢酸エチル等のエステル類 ; クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類 ; アセトニトリル等のニトリル類 ; N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類 ; アセトン、2-ブタノン等のケトン類 ; ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (X I I) とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類とをテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾカルボン酸エステル類を用いて行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物 (化合物 (X I I)) 1 モルに対して、ホスフィン類を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用い、アゾカルボン酸エステル類を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用いて行われる。反応温度は、通常、-78℃ ~ 100℃、好ましくは、-78℃ ~ 30℃である。反応時間は、約 0.1 ~ 約 100 時

間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0168] 工程J-2

化合物(X I I)の分子内環化反応は、例えば、酸性条件下で行われてもよい。

この反応で用いられる酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物(X I I)をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、硫酸等の存在下で行われる。

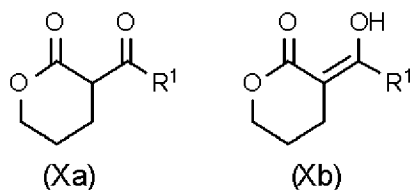
この反応は、好ましくは、原料化合物(化合物(X I I))1モルに対して酸を通常、約0.1～約10モル、好ましくは、約0.1～約5モル用いて行われる。酸を溶媒として使用してもよい。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、25℃～100℃である。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0169] <化合物(X I I)の製造>

工程K

化合物(I b)の製造に用いられる(X I I)は、例えば、化合物(X a)または化合物(X b)：

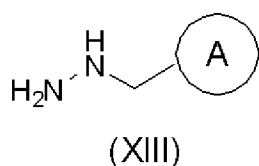
[化57]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (X I I I) :

[化58]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。

化合物 (X a) または化合物 (X b) と化合物 (X I I I) との反応は、例えば、必要に応じて、触媒または脱水縮合剤を用いて行われる。

この反応で、必要に応じて用いられる触媒または脱水縮合剤としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等の酸；酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基、テトラブチルアンモニウムブロミド、酢酸ナトリウム、B u r g e s s 試薬、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウ

ムクロリド、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBroP)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等の縮合剤; ローソン試薬等が挙げられる。

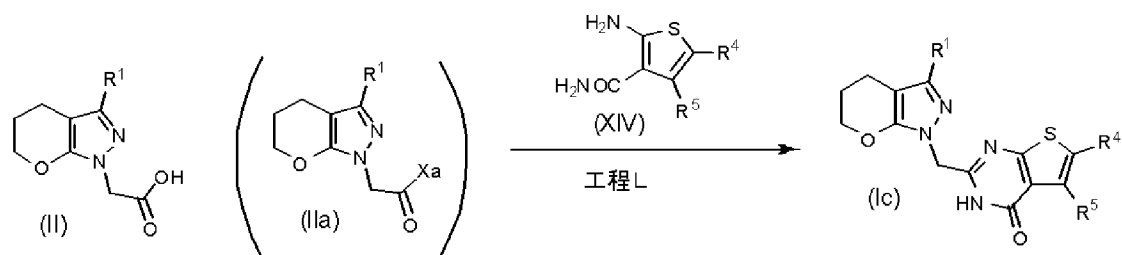
この反応は、公知の溶媒、例えば、水; メタノール、エタノール等のアルコール類; ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類; ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類; 酢酸エチル等のエステル類; クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類; アセトニトリル等のニトリル類; N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類; アセトン、2-ブタノン等のケトン類; ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類; 酢酸、塩酸等の酸等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (Xa) または化合物 (Xb) と化合物 (XIII) をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物 (化合物 (Xa) または化合物 (Xb)) 1 モルに対して化合物 (XIII) を通常、約 1 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用い、触媒を通常、約 0.01 ~ 約 1 モル、好ましくは約 0.01 ~ 約 0.1 モルを用いて行われる。反応温度は、通常、0 °C ~ 200 °C、好ましくは、0 °C ~ 100 °C で行われる。反応時間は、約 0.1 ~ 約 100 時間、好ましくは、約 0.1 ~ 約 50 時間である。

[0170] <化合物 (Ic) の製造>

[化59]

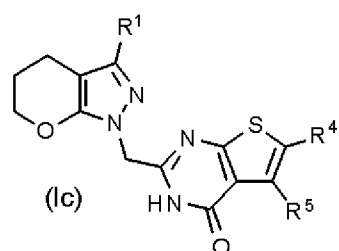


工程 L

化合物 (I) が

化合物 (I c) :

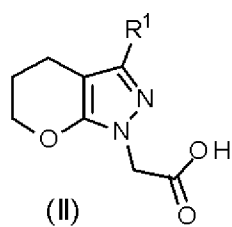
[化60]



(式中、 R^4 および R^5 は置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である) の場合、化合物 (I) は、例えば、

化合物 (I I) :

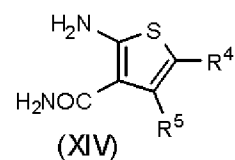
[化61]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (X I V) :

[化62]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、

Ｌ－１）化合物（ＩＩ）と化合物（ＸＩＶ）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

Ｌ－２）化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＩＶ）を反応させる方法；

等が挙げられる。

[0171] 工程Ｌ－１

化合物（Ｉｃ）は、化合物（ＩＩ）と化合物（ＸＩＶ）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、*N,N*-ジシクロヘキシルアミド、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、１*H*-ベンゾトリアゾール-１-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、*O*-(７-アザベンゾトリアゾール-１-イル)-１, １, ３, ３-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、ブトモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBroP）、ジエチルホスホロシアニデート（シアノリン酸ジエチル；DEPC）、ジフェニルホスホリルアジド（ジフェニルリン酸アジド；DPPA）、４-(４, ６-ジメトキシ[１, ３, ５]トリアジン-２-イル)-４-メチルモルホリニウムクロリド（DMTMM）等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、１-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）や、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、４-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド

類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、*n*-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（I I）1モルに対して化合物（X I V）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

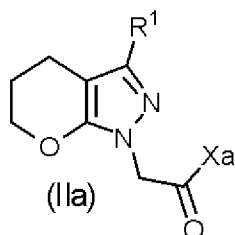
[0172] 工程L-2

化合物（I I）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（X I V）を反応させることにより製造することもできる。

化合物（I I）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等を用いて混合酸無水物にする方法；塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；脱水縮合剤を用いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等で活性エステルにする方法等が挙げられる。

代表的な例としては酸ハライドにする方法であり、酸ハライドとしては、化合物（I I a）：

[化63]



(式中の各記号は前記と同義である)

が挙げられ、例えば、化合物 (I I a) を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。この場合、添加剤として、例えばN, N-ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；またはトルエン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中または無溶媒で行われる。

この反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン中、N, N-ジメチルホルムアミドの存在下で化合物 (I I) に塩化オキザリルを加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 I I) 1 モルに対してハロゲン化剤を通常、約 1 ～ 約 100 当量、好ましくは、1 ～ 5 当量を用いる。反応温度は、通常、 -78°C ～ 100°C 、好ましくは、 0°C ～ 100°C の反応温度で行われる。反応時間は、約 0.1 ～ 約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～ 約 50 時間である。

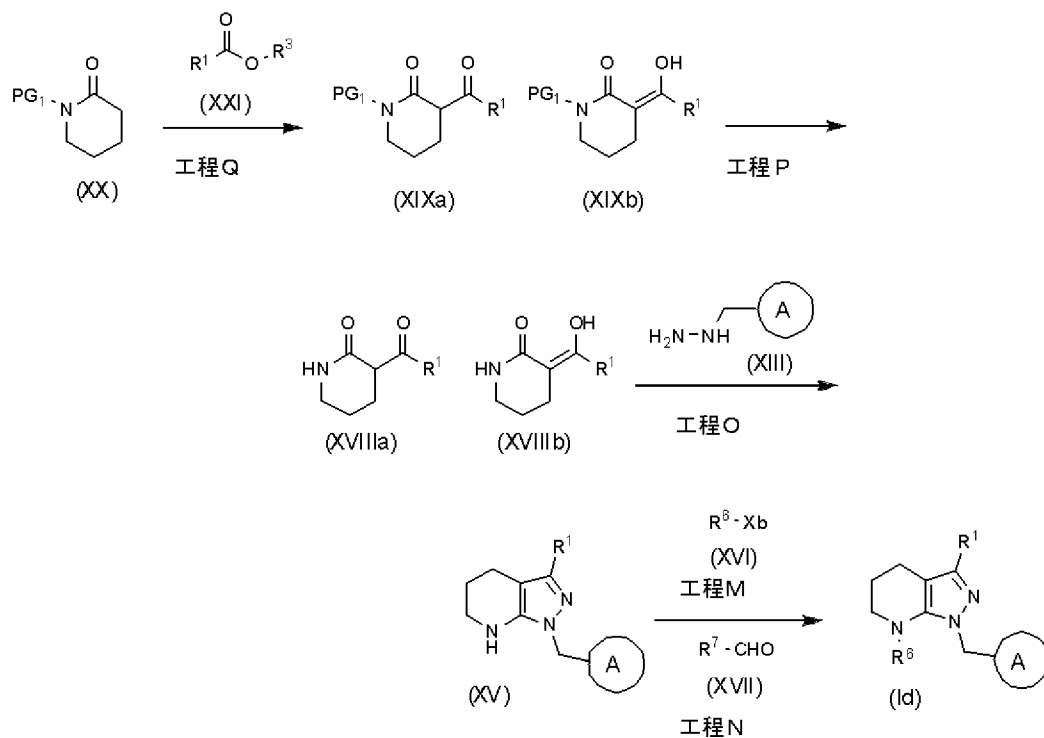
化合物 (I I a) と化合物 (X I V) の反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用

しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (I I a) 1 モルに対して化合物 (X I V) を通常、約 0.5 ～ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ～ 約 5 モル用い、塩基は、約 0.1 ～ 約 100 当量、好ましくは、約 1 ～ 約 5 当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃ ～ 200℃、好ましくは、0℃ ～ 100℃で行われる。反応時間は、約 0.1 ～ 約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～ 約 50 時間である。

[0173] <化合物 (I d) の製造>

[化64]

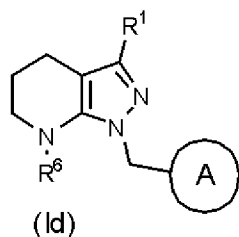


[0174] 工程M

化合物 (I) が

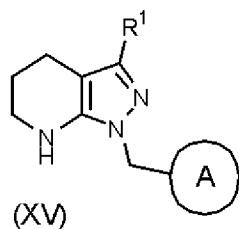
化合物 (I d) :

[化65]



(式中、 R^6 はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である)の場合、化合物(I)は、例えば、
化合物(XV)：

[化66]



(式中の各記号は前記と同義である)と

化合物(XVI)：

[化67]

 R^6-Xb

(XVI) (式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することができる。

化合物(XV)と化合物(XVI)との反応は、好ましくは、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーフーエン(DBU)、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物(XV)をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、炭酸カリウムを加えた後に化合物(XVI)を加える

ことにより行われる。

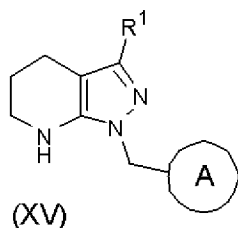
この反応は、原料化合物（化合物（X V）） 1 モルに対して化合物（X V I）を通常、約 1 ～約 5 モル用い、塩基の量は、約 0. 1 ～約 1 0 0 当量、好ましくは、1 ～5 当量である。反応温度は、通常、0℃～2 0 0℃、好ましくは、0℃～1 0 0℃の反応温度で行われる。反応時間は、約 0. 1 ～約 1 0 0 時間、好ましくは、約 0. 5 ～約 5 0 時間である。

[0175] 工程 N

また、化合物（I d）は、

化合物（X V）：

[化68]



（式中の各記号は前記と同義である）と

化合物（X V I I）：

[化69]

R⁷-CHO
(XVII)

（式中、R⁷はハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₅アルキル基を示す）を反応させた後、還元反応を行うことにより製造することができる。

化合物（X V）と化合物（X V I I）との反応は、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；または酢酸等の有機酸類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物（X V）と化合物（X V I I）を1, 2-ジクロロエタン等の溶媒で反応させた後、ナトリウムボロヒドリド、水素化ホウ素亜鉛、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノ

ボロヒドリド等の還元剤；パラジウム炭素等の触媒を用いる水素添加反応で還元することにより行われる。

この反応は、必要に応じて、酢酸等の有機酸の存在下で行ってもよい。

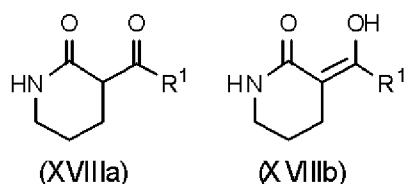
代表的な例としては、還元剤を用いる方法であり、この反応は、原料化合物（化合物（X V）） 1 モルに対して化合物（X V I I）を通常、約 1 ～約 5 モル用い、還元剤の量は、約 1 ～約 1 0 0 当量、好ましくは、約 1 ～5 当量を用いて行われる。反応温度は、通常 0 °C ～ 2 0 0 °C、好ましくは、0 °C ～ 1 0 0 °C で行われる。反応時間は約 0. 1 ～約 1 0 0 時間、好ましくは、約 0. 5 ～約 5 0 時間である。

[0176] <化合物（X V）の製造>

工程 O

化合物（I d）の製造に用いられる化合物（X V）は、例えば、化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）：

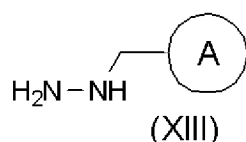
[化70]



（式中の各記号は前記と同義である）と

化合物（X I I I）：

[化71]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することができる。

化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）と化合物（X I I I）との反応は、例えば、必要に応じて、触媒または脱水縮合剤を用いて行われる。

この反応で、必要に応じて用いられる触媒または脱水縮合剤としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等の酸；酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基、テトラブチルアンモニウムブロミド、酢酸ナトリウム、Burgess 試薬、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrop)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル；DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド；DPPA)、4-(4, 6-ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等の縮合剤；ローソン試薬等が挙げられる。

この反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、塩酸等の酸等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）と化合物（X I I I）をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下で行われる。

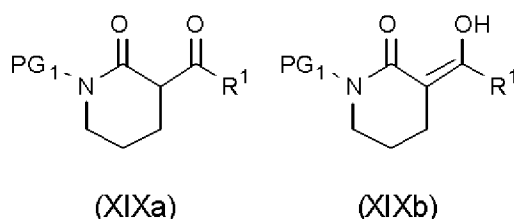
この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b））1モルに対して化合物（X I I I）を通常、約1～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、触媒を通常、約0.01～約1モル、好ましくは約0.01～約0.1モルを用いて行われる。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0177] <化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）の製造>

工程P

化合物（X V）の製造に用いられる化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）は、例えば、
化合物（X I X a）または化合物（X I X b）：

[化72]



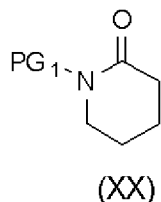
（式中、PG₁はtert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルアミンなどのアミノ基の保護基を示し、他の各記号は前記と同義である）の保護基を脱保護することにより製造することができる。この反応は、公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0178] <化合物（X I X a）または化合物（X I X b）の製造>

工程Q

化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）の製造に用いられる化合物（X I X a）または化合物（X I X b）は、例えば、
化合物（X X）：

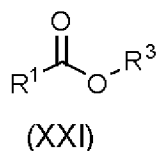
[化73]



（式中の各記号は前記と同義である）と

化合物（X X I）：

[化74]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することができる。

化合物（X X）と化合物（X X I）の反応は、好ましくは、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、水素化ナトリウムおよびナトリウムメトキシド等の塩基の存在下、公知の溶媒、例えば、ジエチルエーテル、1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類等の溶媒中で行われる。

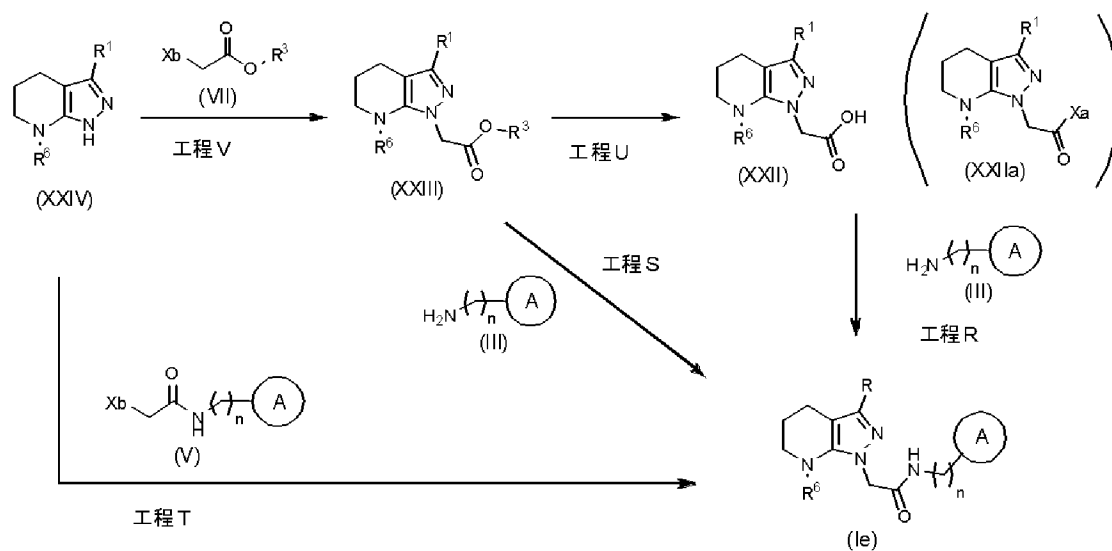
この反応は、好ましくは、化合物（X X）をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、リチウムジイソプロピルアミドを反応させた後に化合物（X X I）を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（X X））1モルに対して化合物（X X I）を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0.1～約50当量、好

ましくは、1～2当量である。反応温度は、通常、 -78°C ～ 100°C 、好ましくは、 -78°C ～ 20°C の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0179] <化合物 (I e) の製造>

[化75]

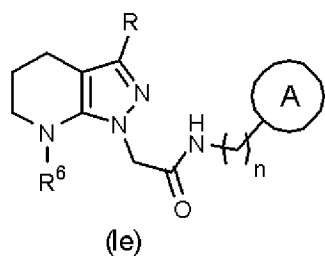


[0180] 工程 R

化合物 (I) が

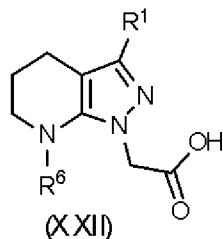
化合物 (I e) :

[化76]



(式中の各記号は前記と同義である) の場合、化合物 (I) は、例えば、
化合物 (XXII) :

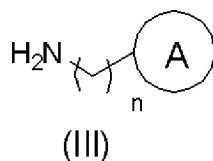
[化77]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (I I I) :

[化78]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、

R-1) 化合物 (X X I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法 ;

R-2) 化合物 (X X I I) のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物 (I I I) を反応させる方法 ;

等が挙げられる。

[0181] 工程 R-1

化合物 (I e) は、化合物 (X X I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ブトモトリピロリジノホスホニウムヘキサフル

オロホスフェート (PyBroP)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) や、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (XXII) 1モルに対して化合物 (III) を通常、約0.5~約10モル、好ましくは、約1~約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1~約100当量、好ましくは、約1~約5当量、塩基は、約0.1~約100当量、好ましくは、約1~約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃~200℃、好ましくは、0℃~100℃で行われる。反応時間は、約0.1~約100時間、好ましくは、約0.5~約50時間である。

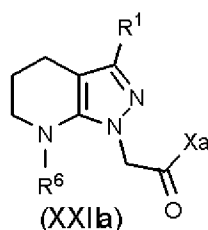
[0182] 工程R-2

化合物 (XXII) のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物 (III) を反応させることにより製造することもできる。

化合物（X X I I）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロリド、2，4，6－トリクロロベンゾイルクロリド等を用いて混合酸無水物にする方法；塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；脱水縮合剤を用いて1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等で活性エステルにする方法等が挙げられる。

代表的な例としては酸ハライドにする方法であり、酸ハライドとしては、化合物（X X I I a）：

[化79]



（式中の各記号は前記と同義である）が挙げられ、例えば、化合物（X X I I）を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。この場合、添加剤として、例えばN，N－ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；またはトルエン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中または無溶媒で行われる。

この反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン中、N，N－ジメチルホルムアミドの存在下で化合物（X X I I）に塩化オキザリルを加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物X X I I）1モルに対してハロゲン化剤を通常、約1～約100当量、好ましくは、1～5当量を用いる。反応温度は、通常、－78℃～100℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～

約 50 時間である。

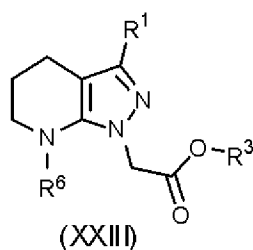
化合物 (XXIIa) と化合物 (III) の反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (XXIIa) 1 モルに対して化合物 (III) を通常、約 0.5 ~ 約 10 モル、好ましくは、約 1 ~ 約 5 モル用い、塩基は、約 0.1 ~ 約 100 当量、好ましくは、約 1 ~ 約 5 当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃ ~ 200℃、好ましくは、0℃ ~ 100℃で行われる。反応時間は、約 0.1 ~ 約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ~ 約 50 時間である。

[0183] 工程 S

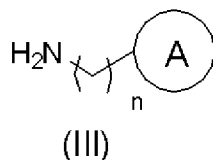
また、化合物 (Ie) は、
化合物 (XXIII) :

[化80]



(式中の各記号は前記と同義である) と化合物 (III) :

[化81]



(式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することもできる。

この反応は、例えば、化合物 (X X I I I) と化合物 (I I I) を共存させ、加熱する方法等により行われる。

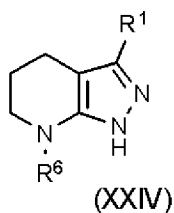
この反応は、必要に応じて、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、アルキルリチウム、グリニャール試薬などの塩基；トリメチルアルミニウムなどの金属試薬の存在下で行ってもよい。

この反応は、原料化合物 (化合物 (X X I I I)) 1 モルに対して化合物 (I I I) を通常、約 1 ～ 約 5 モル用い、反応温度は、通常、0 °C ～ 200 °C、好ましくは、40 °C ～ 200 °C の反応温度で行われる。反応時間は、約 0.1 ～ 約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～ 約 50 時間である。

[0184] 工程 T

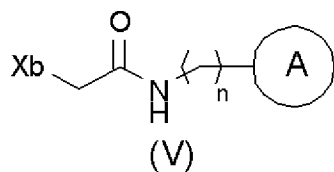
また、化合物 (I e) は、
化合物 (X X I V) :

[化82]



(式中の各記号は前記と同義である) と
化合物 (V) :

[化83]



(式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することもできる。

化合物 (X X I V) と化合物 (V) との反応は、好ましくは、カリウム t

tert-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物（XXIV）をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウムtert-ブトキシドを加えた後に化合物（V）を加えることにより行われる。

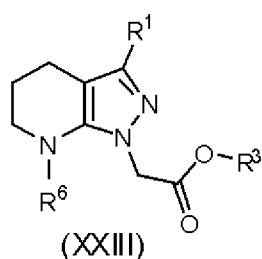
この反応は、原料化合物（化合物（XXIV））1モルに対して化合物（V）を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0. 1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0. 1～約100時間、好ましくは、約0. 5～約50時間である。

[0185] <化合物（XXII）の製造>

工程U

化合物（Ie）の製造に用いられる化合物（XXII）は、例えば、化合物（XXIII）：

[化84]



（式中の各記号は前記と同義である）を加水分解する方法U-1）またはU-2）により製造することができる。

[0186] 工程U-1

この反応は、一般にエステルを塩基性条件下で加水分解する方法が採用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウム等

のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物（X X I I I）を、メタノール、およびエタノール等のアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、および水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（X X I I I））1モルに対して通常、アルカリ水溶液約1～約10当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0187] 工程U-2

化合物（X X I I）は、化合物（X X I I I）のエステルを酸性条件下で加水分解する方法でも製造することができる。例えば、塩酸、硫酸、および硝酸などの酸で処理することにより行われる。好ましくは、化合物（X X I I I）を、メタノール、およびエタノールなどのアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、塩酸、および硫酸などの酸水溶液で処理することにより行われる。

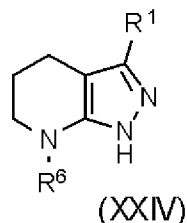
この反応は、原料化合物（化合物（X X I I I））1モルに対して通常、酸水溶液約1～約10当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0188] <化合物（X X I I I）の製造>

工程V

化合物（X X I I）および化合物（I e）の製造に用いられる化合物（X X I I I）は、例えば、
化合物（X X I V）：

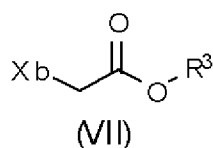
[化85]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (V I I) :

[化86]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。

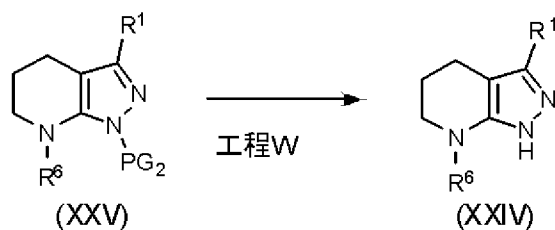
[0189] 化合物 (X X I V) と化合物 (V I I) との反応は、好ましくは、カリウム *t e r t*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー-7-エン (D B U)、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；または *N, N*-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物 (X X I V) を *N, N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウム *t e r t*-ブトキシドを加えた後に化合物 (V I I) を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (X X I V)) 1 モルに対して化合物 (V I I) を通常、約 1 ~ 約 5 モル用い、塩基の量は、約 0. 1 ~ 約 1 0 0 当量、好ましくは、1 ~ 5 当量である。反応温度は、通常、0℃ ~ 2 0 0℃、好ましくは、0℃ ~ 1 0 0℃の反応温度で行われる。反応時間は、約 0. 1 ~ 約 1 0 0 時間、好ましくは、約 0. 5 ~ 約 5 0 時間である。

[0190] <化合物 (X X I V) の製造>

[化87]

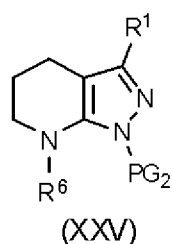


[0191] 工程W

化合物 (X X I I I) および化合物 (I e) の製造に用いられる化合物 (X X I V) は、例えば、

化合物 (X X V) :

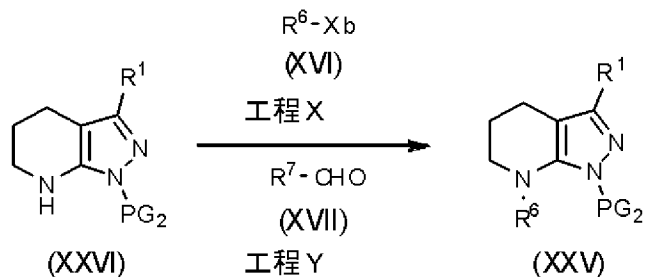
[化88]



(式中、PG₂はt e r t -ブトキシカルボニル、p -メトキシベンジルなどのアミノ基の保護基を示し、他の各記号は前記と同義である) の保護基を脱保護することにより製造することができる。この反応は、公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0192] <化合物 (X X V) の製造>

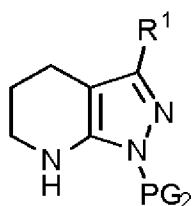
[化89]



[0193] 工程 X

化合物 (X X I V) の製造に用いられる化合物 (X X V) は、例えば、
化合物 (X X V I) :

[化90]



(XXVI)

(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (X V I) :

[化91]

R^6-Xb

(XVI)

(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。

化合物 (X X V I) と化合物 (X V I) との反応は、好ましくは、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU)、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物 (X X V I) をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、炭酸カリウムを加えた後に化合物 (X V I) を加えることにより行われる。

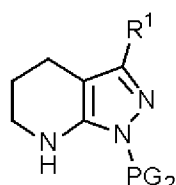
この反応は、原料化合物 (化合物 (X X V I)) 1モルに対して化合物 (X V I) を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0. 1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、

好ましくは、 0°C ～ 100°C の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0194] 工程Y

また、化合物 (XXV) は、
化合物 (XXVI) :

[化92]



(XXVI)

(式中の各記号は前記と同義である) と
化合物 (XVII) :

[化93]

$\text{R}^7\text{-CHO}$

(XVII)

(式中の記号は前記と同義である) を反応させた後、還元反応を行うことにより製造することができる。

化合物 (XXVI) と化合物 (XVII) との反応は、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；または酢酸等の有機酸類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物 (XXVI) と化合物 (XVII) を1, 2-ジクロロエタン等の溶媒で反応させた後、ナトリウムボロヒドリド、水素化ホウ素亜鉛、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド等の還元剤；パラジウム炭素等の触媒を用いる水素添加反応で還元することにより行われる。

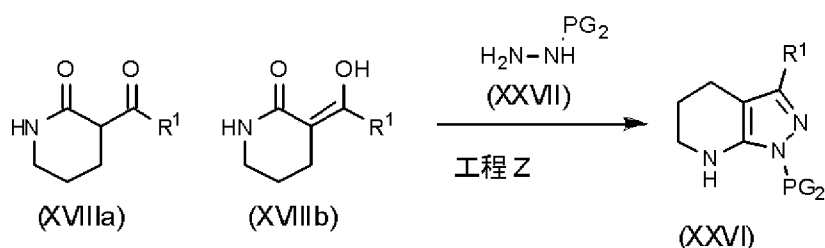
この反応は、必要に応じて、酢酸等の有機酸の存在下で行ってもよい。

代表的な例としては、還元剤を用いる方法であり、この反応は、原料化合

物（化合物（XXVI））１モルに対して化合物（XVII）を通常、約１～約５モル用い、還元剤の量は、約１～約１００当量、好ましくは、約１～５当量を用いて行われる。反応温度は、通常０℃～２００℃、好ましくは、０℃～１００℃で行われる。反応時間は約０．１～約１００時間、好ましくは、約０．５～約５０時間である。

[0195] <化合物（XXVI）の製造>

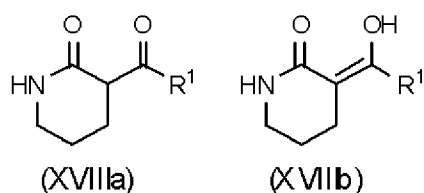
[化94]



[0196] 工程 Z

化合物（XXV）の製造に用いられる化合物（XXVI）は、例えば、化合物（XVIIa）または化合物（XVIIb）：

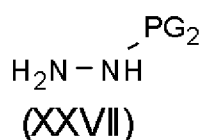
[化95]



（式中の各記号は前記と同義である）と

化合物（XXVII）：

[化96]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することができる。

化合物（XVIIa）または化合物（XVIIb）と化合物（XXVI）

I) との反応は、例えば、必要に応じて、脱水縮合剤または活性化剤を用いて行われる。

この反応で、必要に応じて用いられる脱水縮合剤または活性化剤としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、フッ化ホウ素酸等の酸；酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基、テトラブチルアンモニウムブロミド、酢酸ナトリウム、Burgess 試薬、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrop)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4, 6-ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等の縮合剤；ローソン試薬等が挙げられる。

この反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスル

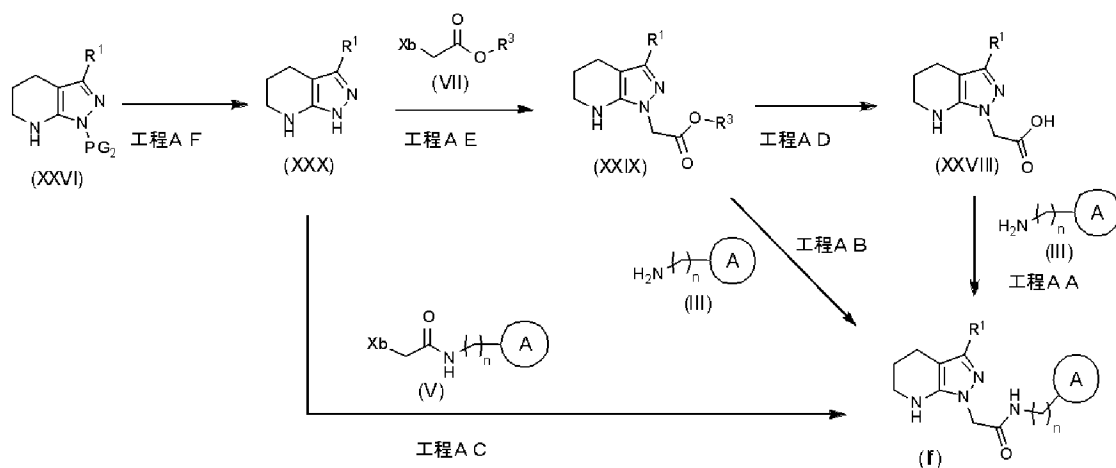
ホキシド類；酢酸、塩酸等の酸等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b）と化合物化合物（X X V I I）をメタノール等の溶媒に溶解し、必要に応じて、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下で行われる。

この反応は、好ましくは、原料化合物（化合物（X V I I I a）または化合物（X V I I I b））1モルに対して化合物（X X V I I）を通常、約1～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、触媒を通常、約0.01～約1モル、好ましくは約0.01～約0.1モルを用いて行われる。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.1～約50時間である。

[0197] <化合物（I f）の製造>

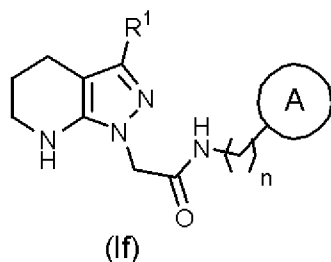
[化97]



[0198] 工程 A A

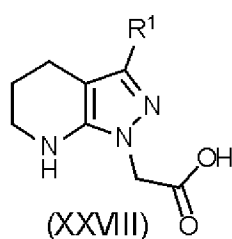
化合物（I）が
化合物（I f）：

[化98]



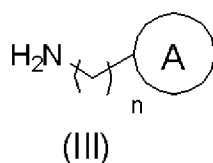
(式中の各記号は前記と同義である)の場合、化合物(I)は、例えば、
化合物(XXVII) :

[化99]



(式中の各記号は前記と同義である)と
化合物(III) :

[化100]



(式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、化合物(XXVII)と化合物(III)を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法等が挙げられる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ

ホスフェート（H A T U）、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（P y B r o p）、ジエチルホスホロシアニデート（シアノリン酸ジエチル；D E P C）、ジフェニルホスホリルアジド（ジフェニルリン酸アジド；D P P A）、4-（4，6-ジメトキシ[1，3，5]トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド（D M T M M）等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（H O B t）や、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

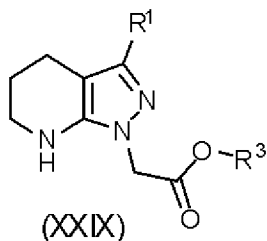
この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（X X V I I I）1モルに対して化合物（I I I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0199] 工程A B

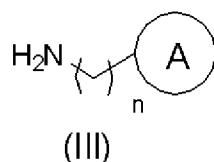
また、化合物（I f）は、
化合物（X X I X）：

[化101]



(式中の各記号は前記と同義である) と化合物 (I I I) :

[化102]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することもできる。

この反応は、例えば、化合物 (X X I X) と化合物 (I I I) を共存させ、加熱する方法等により行われる。

この反応は、必要に応じて、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、アルキルリチウム、グリニャール試薬などの塩基；トリメチルアルミニウムなどの金属試薬の存在下で行ってもよい。

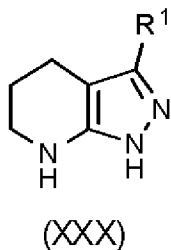
この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、原料化合物 (化合物 (X X I X)) 1 モルに対して化合物 (I I I) を通常、約 1 ～ 約 5 モル用い、反応温度は、通常、0 °C ～ 2 0 0 °C、好ましくは、4 0 °C ～ 2 0 0 °C の反応温度で行われる。反応時間は、約 0 . 1 ～ 約 1 0 0 時間、好ましくは、約 0 . 5 ～ 約 5 0 時間である。

[0200] 工程 A C

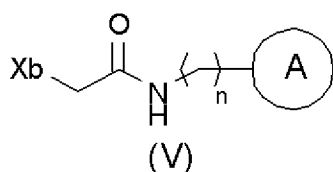
また、化合物 (I f) は、
化合物 (XXX) :

[化103]



(式中の各記号は前記と同義である) と
化合物 (V) :

[化104]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造すること
もできる。

化合物 (XXX) と化合物 (V) との反応は、好ましくは、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー-7-エン (DBU)、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物 (XXX) をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシドを加えた後に化合物 (V) を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (XXX)) 1 モルに対して化合物 (V) を通常、約 1 ～ 約 5 モル用い、塩基の量は、約 0. 1 ～ 約 100 当量、好

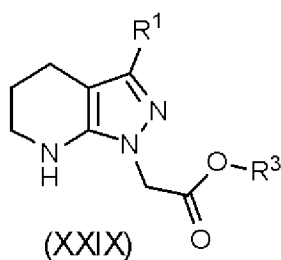
ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0201] <化合物 (XXVIIII) の製造>

工程AD

化合物 (If) の製造に用いられる化合物 (XXVIIII) は、例えば、化合物 (XXIX) :

[化105]



(式中の各記号は前記と同義である) を加水分解する方法AD-1) またはAD-2) により製造することができる。

[0202] 工程AD-1

この反応は、一般にエステルを塩基性条件下で加水分解する方法が採用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物 (XXIX) を、メタノール、およびエタノール等のアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、および水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (XXIX)) 1モルに対して通常、アルカリ水溶液約1～約10当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0203] 工程AD-2

化合物（XXVII）は、化合物（XXIX）のエステルを酸性条件下で加水分解する方法でも製造することができる。例えば、塩酸、硫酸、および硝酸などの酸で処理することにより行われる。好ましくは、化合物（XXIX）を、メタノール、およびエタノールなどのアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、塩酸、および硫酸などの酸水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（XXIX））1モルに対して通常、酸水溶液約1～約10当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

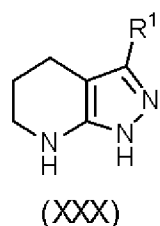
[0204] <化合物（XXIX）の製造>

工程AE

化合物（XXVII）および化合物（If）の製造に用いられる化合物（XXIX）は、例えば、

化合物（XXX）：

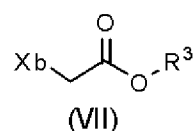
[化106]



（式中の各記号は前記と同義である）と

化合物（VII）：

[化107]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造すること

ができる。

[0205] 化合物（XXX）と化合物（VII）との反応は、好ましくは、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケーフーエン（DBU）、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

この反応は、好ましくは、化合物（XXX）をN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシドを加えた後に化合物（VII）を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（XXX））1モルに対して化合物（VII）を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0. 1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0. 1～約100時間、好ましくは、約0. 5～約50時間である。

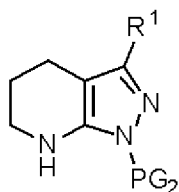
[0206] <化合物（XXX）の製造>

工程A F

化合物（XXIX）および化合物（If）の製造に用いられる化合物（XXX）は、例えば、

化合物（XXVI）：

[化108]



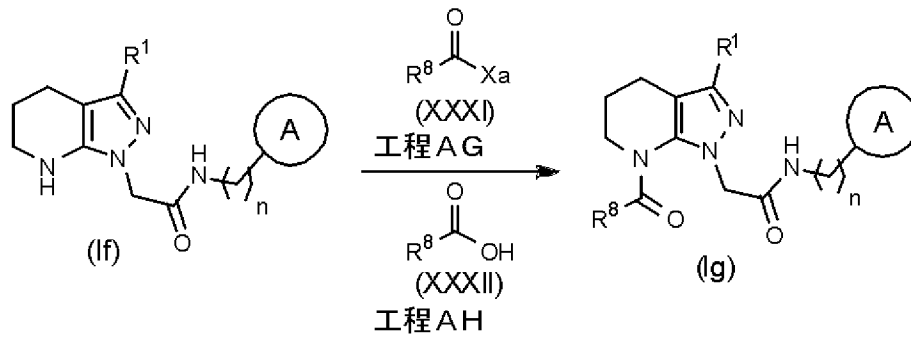
(XXVI)

（式中の各記号は前記と同義である）の保護基を脱保護することにより製造することができる。この反応は、公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organi

c Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0207] <化合物 (I g) の製造 (1)>

[化109]

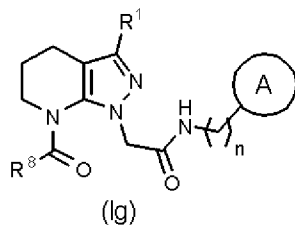


[0208] 工程 A G

化合物 (I) が

化合物 (I g) :

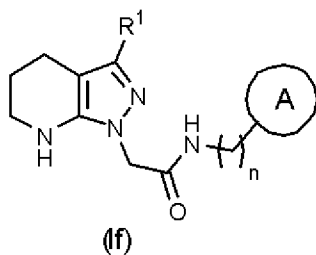
[化110]



(式中、 R^8 は C_{1-6} アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である) の場合、化合物 (I) は、例えば、

化合物 (I f) :

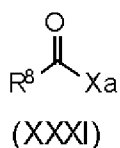
[化111]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物（XXXI）：

[化112]



（式中の各記号は前記と同義である）を反応させることにより製造することができる。

化合物（If）と化合物（XXXI）との反応は、好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1，4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

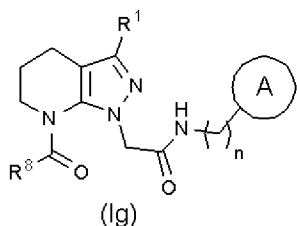
この反応は、好ましくは、化合物（If）をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、トリエチルアミンを加えた後に化合物（XXXI）を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（If））1モルに対して化合物（XXXI）を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0209] 工程AH

また、化合物：

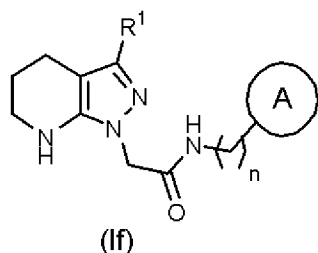
[化113]



（式中の各記号は前記と同義である）は、例えば、

化合物 (I f) :

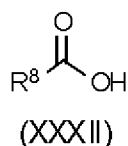
[化114]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (XXXI) :

[化115]



(式中の各記号は前記と同義である) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法により製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrop)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4, 6-ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

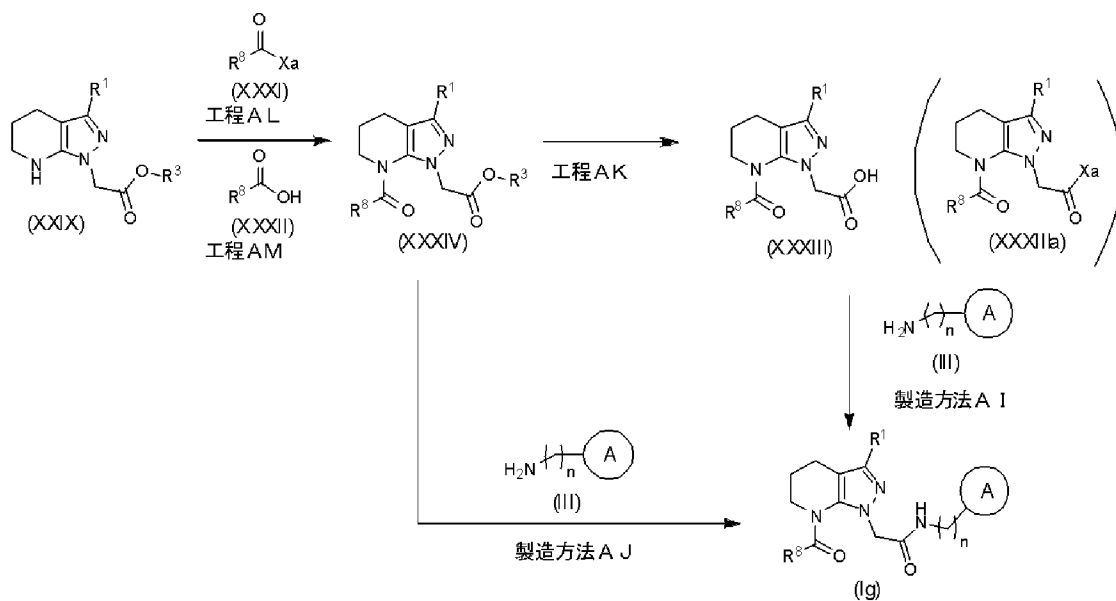
(HOBt) や、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物(I f) 1モルに対して化合物(X X X I I) を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0210] <化合物(I g) の製造(2)>

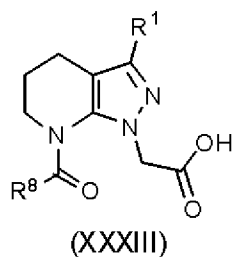
[化116]



[0211] 工程 A I

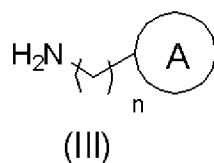
また、化合物 (I g) は、
化合物 (X X X I I I) :

[化117]



(式中の各記号は前記と同義である) と
化合物 (I I I) :

[化118]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することができる。この反応としては、例えば、

A I - 1) 化合物 (X X X I I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法 ;

A I - 2) 化合物 (X X X I I I) のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物 (I I I) を反応させる方法 ;

等が挙げられる。

[0212] 工程 A I - 1

化合物 (I g) は、化合物 (X X X I I I) と化合物 (I I I) を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルアミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ブトモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBroP)、ジエチルホスホロシアニデート (シアノリン酸ジエチル; DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド (ジフェニルリン酸アジド; DPPA)、4-(4, 6-ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) や、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類 ; ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類 ; 酢酸エチル等のエステル類 ; シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類 ; トルエン等の芳香族炭化

水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（XXXIII）1モルに対して化合物（III）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

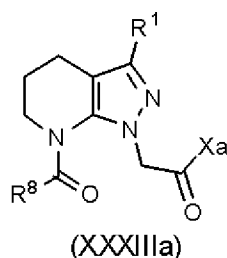
[0213] 工程A I-2

化合物（XXXIII）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（III）を反応させることにより製造することもできる。

化合物（XXXIII）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等を用いて混合酸無水物にする方法；塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；脱水縮合剤を用いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等で活性エステルにする方法等が挙げられる。

代表的な例としては酸ハライドにする方法であり、酸ハライドとしては、化合物（XXXIIIa）：

[化119]



(式中の各記号は前記と同義である)が挙げられ、例えば、化合物(X X X I I I)を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。この場合、添加剤として、例えばN, N-ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；またはトルエン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中または無溶媒で行われる。

この反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン中、N, N-ジメチルホルムアミドの存在下で化合物(X X X I I I)に塩化オキザリルを加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物(化合物X X X I I I) 1モルに対してハロゲン化剤を通常、約1～約100当量、好ましくは、1～5当量を用いる。反応温度は、通常、-78℃～100℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

化合物(X X X I I I a)と化合物(I I I)の反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

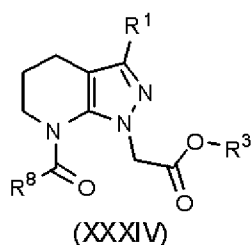
この反応は、好ましくは、化合物(X X X I I I a) 1モルに対して化合物(I I I)を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃である。

0℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0214] 工程A J

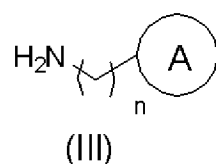
また、化合物 (I g) は、
化合物 (XXXIV) :

[化120]



(式中の各記号は前記と同義である) と
化合物 (III) :

[化121]



(式中の各記号は前記と同義である) を反応させることにより製造することもできる。

この反応は、例えば、化合物 (XXXIV) と化合物 (III) を共存させ、加熱する方法等により行われる。

この反応は、必要に応じて、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、アルキルリチウム、グリニャール試薬などの塩基；トリメチルアルミニウムなどの金属試薬の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジ

メトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

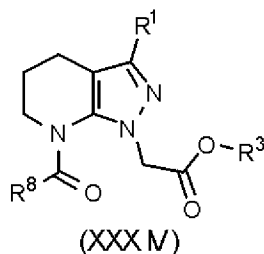
この反応は、原料化合物（化合物（XXXIV））１モルに対して化合物（III）を通常、約１～約５モル用い、反応温度は、通常、０℃～２００℃、好ましくは、４０℃～２００℃の反応温度で行われる。反応時間は、約０．１～約１００時間、好ましくは、約０．５～約５０時間である。

[0215] ＜化合物（XXXIII）の製造＞

工程AK

化合物（I g）の製造に用いられる化合物（XXXIII）は、例えば、化合物（XXXIV）：

[化122]



（式中の各記号は前記と同義である）を加水分解する方法AK-1）またはAK-2）により製造することができる。

[0216] 工程AK-1

この反応は、一般にエステルを塩基性条件下で加水分解する方法が採用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物（XXXIV）を、メタノール、およびエタノール等のアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、および水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（XXXIV））１モルに対して通常、アルカリ水溶液約１～約１０当量を用いる。反応温度は、通常、０℃～１０

0℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0217] 工程AK-2

化合物(XXXIII)は、化合物(XXXIV)のエステルを酸性条件下で加水分解する方法でも製造することができる。例えば、塩酸、硫酸、および硝酸などの酸で処理することにより行われる。好ましくは、化合物(XXXIV)を、メタノール、およびエタノールなどのアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、塩酸、および硫酸などの酸水溶液で処理することにより行われる。

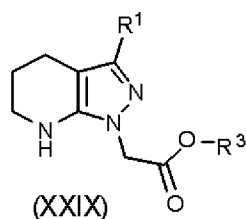
この反応は、原料化合物(化合物(XXXIV))1モルに対して通常、酸水溶液約1～約10当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0218] <化合物(XXXIV)の製造>

工程AL

化合物(XXXIII)および化合物(Ig)の製造に用いられる化合物(XXXIV)は、例えば、
化合物(XXIX)：

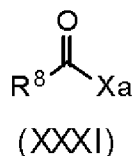
[化123]



(式中の各記号は前記と同義である)と

化合物(XXXI)：

[化124]



(式中の各記号は前記と同義である)を反応させることにより製造することができる。

化合物 (X X I X) と化合物 (X X X I) との反応は、好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、トルエン等の芳香族炭化水素類；1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフラン等のエーテル類；またはN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類などの溶媒中で行われる。

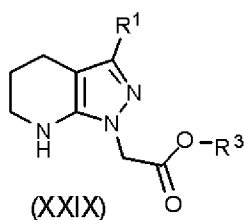
この反応は、好ましくは、化合物 (X X I X) をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、トリエチルアミンを加えた後に化合物 (X X X I) を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物 (化合物 (X X I X)) 1モルに対して化合物 (X X X I) を通常、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0219] 工程AM

また、化合物 (X X X I V) は、例えば、
化合物 (X X I X) :

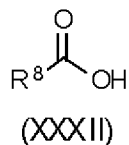
[化125]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物（XXXII）：

[化126]



（式中の各記号は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法により製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、例えば、N，N－ジシクロヘキシルアミド、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（WSC）またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、1H－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBrop）、ジエチルホスホロシアニデート（シアノリン酸ジエチル；DEPC）、ジフェニルホスホリルアジド（ジフェニルリン酸アジド；DPPA）、4－（4，6－ジメトキシ[1，3，5]トリアジン－2－イル）－4－メチルモルホリニウムクロリド（DMTMM）等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）や、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、トリエチルアミン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n－ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1，2－ジ

メトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；水等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

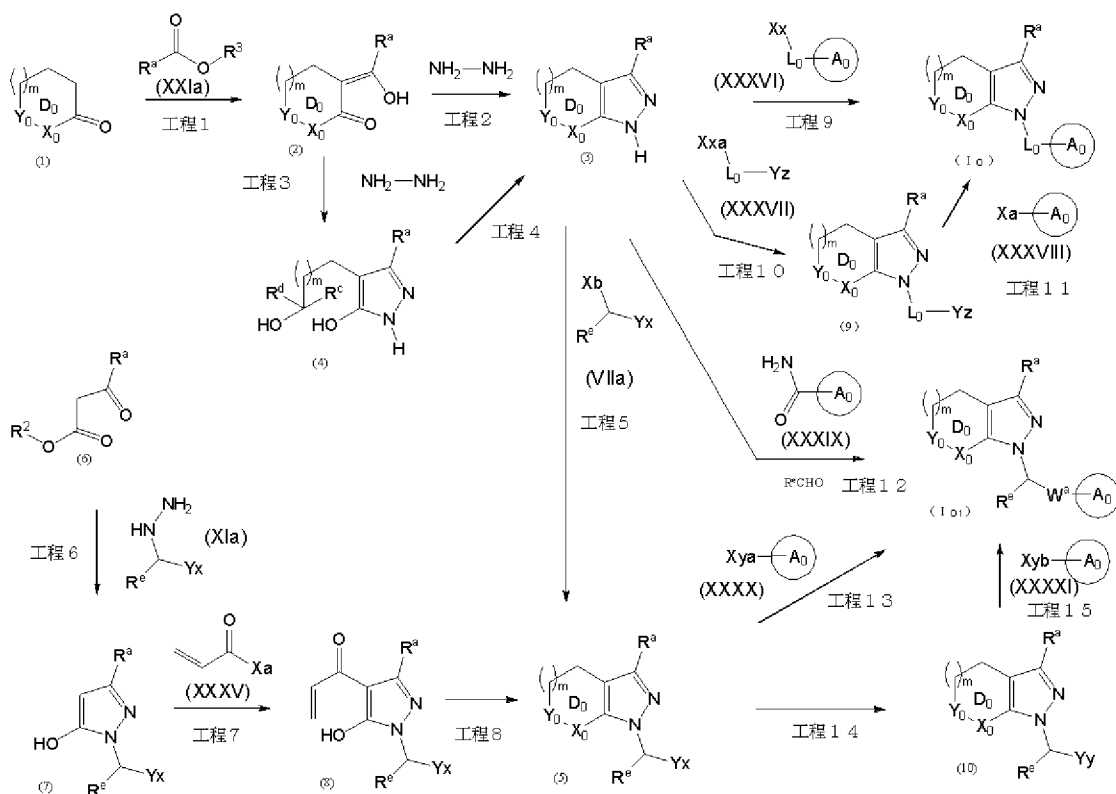
この反応は、好ましくは、化合物（X X I X）1モルに対して化合物（X X X I I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、脱水縮合剤の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行われる。反応温度は通常、0℃～200℃、好ましくは、0℃～100℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0220] 更に、本発明の化合物（I₀）の製造法を、以下に説明する。

本発明の化合物（I₀）は、例えば以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法などにより得られる。反応式中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば化合物（I₀）の塩と同様のものなどが挙げられる。また、各工程で得られた化合物は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、それ自体が公知の手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。または、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。

[0221] 以下にその反応式の略図を示した。

[化127]



[0222] 化合物 (2) は、工程 1 で、工程 Q と同様の手法により、化合物 (1) と化合物 (X X I a) を反応させることにより製造することができる。

[0223] 化合物 (3) は、工程 2 で、工程 Z と同様の手法により、化合物 (2) とヒドラジンを反応させることにより製造することができる。

[0224] 化合物 (4) は、工程 3 で、工程 H と同様の手法により、化合物 (2) とヒドラジンを反応させることにより製造することができる。

[0225] 化合物 (3) は、工程 4 で、工程 G と同様の手法により、化合物 (4) を分子内環化反応させることにより製造することができる。

[0226] 化合物 (5) は、工程 5 で、工程 E と同様の手法により、化合物 (3) と化合物 (V I I a) (式中、Y x はシアノ基、エステル基などの官能基を示す) を反応させることにより製造することができる。

[0227] 化合物 (7) は、工程 6 で、工程 I と同様の手法により、化合物 (6) と化合物 (X I a) と反応させることにより製造することができる。

[0228] 化合物 (8) は、工程 7 で、化合物 (7) から、公知の方法等に準じて、

適当な塩基の存在下、化合物（X X X V）を用いてアシル化することにより製造することができる。化合物（X X X V）の使用量は、化合物（7）の使用量1モルに対して、約1モルないし5モル、好ましくは約1モルないし2.0モルである。塩基の使用量は、化合物（7）の使用量1モルあたり、約1モルないし10モル、好ましくは約1モルないし3.0モルである。適当な塩基として、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンなどの第3級有機塩基や水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化カリウム、水素化カルシウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、マグネシウムエトキシドなどを用いて、非プロトン性溶媒などの適当な溶媒（例えば、極性化合物（例えば、DMF、DMSO、HMPA）、ニトリル化合物（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル）、エーテル化合物（THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン）、ケトン化合物（アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン）、芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化芳香族炭化水素（例えば、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼンなど）、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、オクタン）、および、それらの混合溶媒など）の中で行うことができる。反応温度は通常約-78～約100℃、好ましくは約0～約100℃である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。反応時間は通常約30分～約48時間、好ましくは約1時間～24時間である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

[0229] 化合物（5）は、工程8で、工程G-2と同様の手法により、化合物（8）を分子内環化反応させることにより製造することができる。

[0230] 化合物（I₀）は、工程9で、化合物（3）より、公知の方法等に準じて、化合物（X X X V I）（式中、X xは水酸基、または、水素原子などを示す）を用いて、光延法などによるアルキル化、または、カップリング反応により製造することができる。

[0231] 光延法によるアルキル化反応は、例えば、ホスフィン類及びアゾカルボン酸エステル類を用いることにより行われる。この反応で用いられるホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。この反応で用いられるアゾカルボン酸エステル類としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1、1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP) 等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、溶媒中で行うことができる。当該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1，4 -ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N -ジメチルホルムアミド、N，N -ジメチルアセトアミド、1 -メチル -2 -ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2 -ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いてもよく、2 種以上を適当な比率で混合して用いてもよい。

この反応は、好ましくは、化合物 (3)、化合物 (XXXVI) とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類とをテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾカルボン酸エステル類を用いて行われる。

この反応は、好ましくは、化合物 (3) 1 モルに対して、ホスフィン類を通常、約 1 ～約 10 モル、好ましくは、約 1 ～約 5 モル用い、アゾカルボン酸エステル類を通常、約 1 ～約 10 モル、好ましくは、約 1 ～約 5 モル用いて行われる。反応温度は、通常、 -78°C ～ 100°C 、好ましくは、 -78°C ～ 30°C である。反応時間は、約 0.1 ～約 100 時間、好ましくは、約 0.1 ～約 50 時間である。

[0232] また、カップリング反応は、例えば、塩基、パラジウム試薬または銅試薬を用いて行われる。必要に応じて、ホスフィンリガンドを用いてもよい。

この反応で用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸セシウム等のセシウム塩；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；ナトリウムアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルN-イソプロピルプロパン-2-アミン、ジイソプロピルアミン等のアミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）等の環状アミン等が挙げられる。

パラジウム試薬としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、トランス-ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム（II）、トリフルオロ酢酸パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）等が挙げられる。

銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅等が挙げられる。

ホスフィンリガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-（*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', -4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサテン-4,5-ジイル)ビス（ジフェニルホスフィン）等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、シクロヘキシル-1, 2-ジアミン

、N，N′-ジメチルシクロヘキシル-1，2-ジアミン、または、ピコリン酸等を用いてもよい。

この反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1，4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、必要に応じて、窒素、アルゴン等の雰囲気下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、化合物（3）モルに対して（X X X V I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、塩基の量は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量、パラジウム試薬または銅試薬は、約0.01～約2当量、好ましくは、約0.01～約0.5当量、ホスフィンリガンドは、約0.01～約2当量、好ましくは、約0.01～約0.5当量、シクロヘキシル-1，2-ジアミン類は、約0.01～約2当量、好ましくは、約0.01～約1当量を用いて行われる。反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、50℃～150℃で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0233] 化合物（9）は、工程10で、化合物（3）より、公知の方法等に準じて、化合物（X X X V I I）（式中、X x aは水酸基、または、脱離基などを示し、Y zはほう酸、または、ほう酸エステルなどを示す。「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子；p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニル

オキシ基等が挙げられる。X x aは好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子である）を用いて、塩基条件によるアルキル化により製造することができる。

塩基条件によるアルキル化では、化合物（X X X V I I）の使用量は、化合物（3）の使用量1モルに対して、約1モルないし5モル、好ましくは約1モルないし2.0モルである。塩基の使用量は、化合物（3）の使用量1モルあたり、約1モルないし10モル、好ましくは約1モルないし3.0モルである。適当な塩基として、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンなどの第3級有機塩基や水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムt e r t -ブトキシド、水素化カリウム、水素化カルシウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなどを用いて、非プロトン性溶媒などの適当な溶媒（例えば、極性化合物（例えば、DMF、DMSO、HMPA）、ニトリル化合物（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル）、エーテル化合物（THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン）、ケトン化合物（アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン）、芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化芳香族炭化水素（例えば、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼンなど）、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、オクタン）、および、それらの混合溶媒など）で行うことができる。反応温度は通常約-78～約150℃、好ましくは約0～約100℃である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。反応時間は通常約30分～約48時間、好ましくは約1時間～24時間である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

[0234] 化合物（I₀）は、工程11で、化合物（9）より、公知の方法等に準じて、化合物（X X X V I I I）を用いて、カップリング反応により製造することができる。

カップリング反応は、例えば、塩基、パラジウム試薬または銅試薬を用い

て行われる。必要に応じて、ホスフィンリガンドを用いてもよい。

この反応で用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸セシウム等のセシウム塩；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；ナトリウムアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルN-イソプロピルプロパン-2-アミン、ジイソプロピルアミン等のアミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）等の環状アミン等が挙げられる。

パラジウム試薬としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、トランス-ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム（II）、トリフルオロ酢酸パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）等が挙げられる。

銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅等が挙げられる。

ホスフィンリガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-（*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', -4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサ

ンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、シクロヘキシル-1,2-ジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシル-1,2-ジアミン、または、ピコリン酸等を用いてもよい。

この反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

この反応は、必要に応じて、窒素、アルゴン等の雰囲気下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、化合物(9)1モルに対して(XXXVII)を通常、約0.5~約10モル、好ましくは、約1~約5モル用い、塩基の量は、約0.1~約100当量、好ましくは、約1~約5当量、パラジウム試薬または銅試薬は、約0.01~約2当量、好ましくは、約0.01~約0.5当量、ホスフィンリガンドは、約0.01~約2当量、好ましくは、約0.01~約0.5当量、シクロヘキシル-1,2-ジアミン類は、約0.01~約2当量、好ましくは、約0.01~約1当量を用いて行われる。反応温度は、通常、0℃~200℃、好ましくは、50℃~150℃で行われる。反応時間は、約0.1~約100時間、好ましくは、約0.5~約50時間である。

[0235] 化合物(I₀₁)は、工程12で、化合物(3)より、公知の方法等に準じて、化合物(XXXIX)を用いて、アルデヒドとともに還元的アルキル化することにより製造することができる。アルデヒドとしては、パラホルムアルデ

ヒドなどが用いられる。アルデヒドの使用量は、それぞれ化合物（３）１モルに対し、約０．５～約１０モル、好ましくは約１～約５モルである。また所望によりアルデヒドとともに酸触媒を加えてもよい。酸触媒としては、プロトン酸（たとえば、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など）およびルイス酸（たとえば、塩化アルミニウムなど）などを用いることができる。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリンなどのアニリン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒などが用いられる。

反応温度は通常約０～約１５０℃、好ましくは約６０～約１２０℃である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。反応時間は通常約１０分～約２４時間、好ましくは約３０分～１２時間である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

[0236] 化合物（I₀₁）は、工程１３で、工程Ｂと同様の手法により、化合物（５）と化合物（XXXX）（式中、X_yaはアミノ基などを示す）を反応させることにより製造することができる。

[0237] 化合物（１０）（式中、Y_yはカルボキシ基、ヒドロキシアミジン、アミノメチル基などを示す）は、工程１４で、公知の方法等に準じて、化合物（５）より加水分解、還元、ヒドロキシアミンの付加反応などにより製造することができる。

加水分解反応は、一般に塩基性条件、もしくは酸性条件下で加水分解する

方法が採用され、塩基性条件としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物（５）を、メタノール、およびエタノール等のアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、および水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、化合物（５）１モルに対して通常、アルカリ水溶液約１～約１０当量を用いる。反応温度は、通常、０℃～１００℃、好ましくは、２０℃～１００℃の反応温度で行われる。反応時間は、約０．１～約１００時間、好ましくは、約０．５～約５０時間である。

酸性条件下としては、例えば、塩酸、硫酸、および硝酸などの酸で処理することにより行われる。好ましくは、化合物（５）を、メタノール、およびエタノールなどのアルコール類；またはテトラヒドロフラン、およびジオキサン等の水溶性の溶媒；またはこれらの混合溶媒に溶解し、塩酸、硫酸、硝酸などの酸水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、化合物（５）１モルに対して通常、酸水溶液約１～約１０当量を用いる。反応温度は、通常、０℃～１００℃、好ましくは、２０℃～１００℃の反応温度で行われる。反応時間は、約０．１～約１００時間、好ましくは、約０．５～約５０時間である。

還元反応としては、還元剤として、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウムなどの金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類などが用いられる。還元剤の使用量は、それぞれ化合物１モルに対し、約０．５～約１０モル、好ましくは約１～約５モルである。また所望により還元剤とともに酸触媒を加えてもよい。酸触媒としては、プロトン酸（たとえば、酢酸、トリフルオロ酢酸など）およびルイス酸（たとえば、塩化アルミニウムなど）などを用いることができる。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利で

ある。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンなどのアニリン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒などが用いられる。

反応温度は通常約0～約120℃、好ましくは約25～約60℃である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。反応時間は通常約10分～約24時間、好ましくは約30分～12時間である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

ヒドロキシアミンの付加反応は、公知の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒中で行われる。これらの溶媒は、適当な比率で混合してもよく、また、使用しなくてもよい。

公知の方法等に準じて、適当な塩基または酸の存在下、反応させてもよい。ヒドロキシルアミンの使用量は、化合物(5)の使用量1モルに対して、約1モルないし5モル、好ましくは約1モルないし2.0モルである。塩基の使用量は、化合物(5)の使用量1モルあたり、約1モルないし10モル、好ましくは約1モルないし3.0モルである。適当な塩基として、例えば

、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンなどの第3級有機塩基や水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化カリウム、水素化カルシウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、マグネシウムエトキシドなどを用いることができる。酸触媒としては、プロトン酸（たとえば、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など）およびルイス酸（たとえば、塩化アルミニウムなど）などを用いることができる。

反応温度は通常約−78～約100℃、好ましくは約0～約100℃である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。反応時間は通常約30分～約48時間、好ましくは約1時間～24時間である。必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

[0238] 化合物 (I₀₁) は、工程15で、化合物 (10) を化合物 (XXXXI) (式中、X_ybはアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシアミジン基などを示す) とともに、公知の方法等に準じて、カルボン酸を酸クロリドとしてアミンと縮合するアミド化、カルボン酸の転位反応によりイソシアネートに変換した後アミンと縮合するウレイド化、カルボン酸をヒドラジンと縮合し、さらに別のカルボン酸と縮合して得られるジアシルヒドラジンやカルボン酸とヒドロキシアミジンと縮合して得られるアシルヒドロキシアミジンを分子内脱水縮合させることによるオキサジアゾール環化、ジアシルヒドラジンを五硫化ニリンを用いた分子内脱水縮合によるチアジアゾール環化反応などを行なうことにより製造することができる。

酸クロリドを経由するアミド化、ジアシルヒドラジンやアシルヒドロキシアミジンの製造は、工程Aと同様の手法による。

カルボン酸からイソシアネートへの転位反応としては、クルチウス転位や、シュミット転位、ロッセン転位、ホフマン転位などが挙げられ、クルチウス転位が好ましい。

転位反応にはそれぞれの反応に対して様々な条件を適用することが可能であるが、クルチウス転位を行う場合には、ジフェニルホスホリルアジド (D

P P A) が好ましい。化合物 (5) で表されるカルボン酸は溶媒存在下に D P P A と反応させることにより、アシルアジドに変換されるが、このアシルアジドは溶媒中で加熱されることにより容易にイソシアネートに熱転位する。D P P A の使用量は計算上カルボン酸に対して 1 倍モル以上必要であるが、好ましくは、1 ~ 3 倍モル用いられる。

反応溶媒は不活性な溶媒であれば何れも用いることが出来るが、好ましくは、ベンゼンや、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒を用いることが出来る。

反応温度は、例えば、- 1 0 ~ 1 5 0 °C が適当であり、好ましくは、6 0 ~ 1 1 0 °C で実施することが出来る。必要に応じて、塩基を用いてもよい。

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミンや、ジイソプロピルエチルアミン、4 - メチルモルホリン、4 - エチルモルホリン、ピリジン、1 - メチルイミダゾール、1, 2 - ジメチルイミダゾール、1, 5 - ジアザビシクロ [4. 3. 0] - 5 - ノネン、1, 5 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] - 5 - ウンデセンなどの有機塩基類、リチウムメトキシドや、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *t e r t* - ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t e r t* - ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 7 0 °C から使用する溶媒の沸点の範囲が挙げられるが、好ましくは、- 1 0 °C から使用する溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

分子内脱水縮合反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、*n* - ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ピリジンなどの芳香族複素環類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニトリル

等のニトリル類；酢酸等の有機酸類；塩酸等の無機酸水溶液；または水等の溶媒中で行われる。

この反応は、必要に応じて、例えば、酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、安息香酸クロリド等の酸ハライド；p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウム等の塩基；テトラブチルアンモニウムブロミド；酢酸ナトリウム；またはBurgess試薬；または、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)またはその塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリドおよびブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート等の縮合剤等の存在下で行ってもよい。

また、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾカルボン酸エステル類、およびトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を用いた光延反応条件下で行ってもよい。

この反応は、通常、0℃～200℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

チアジアゾール環化反応は、好ましくは、公知の溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ピリジンなどの芳香族複素環類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニト

リル等のニトリル類；酢酸等の有機酸類；塩酸等の無機酸水溶液；または水等の溶媒中で行われる。

好ましくは、この反応は、ジアシルヒドラジンをTHF／トルエン等の溶媒に溶解し、加熱攪拌またはマイクロ波を照射することにより行われる。

この反応は、通常、0℃～200℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0239] いずれの場合にも、さらに所望により、分子内の官能基は、公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、アミド化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、および脱保護反応等が挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル、フタロイル、およびN,N-ジメチルアミノメチレン等が挙げられる。該「アミノ基の保護基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、およびニトロ基等が挙げられる、置換基の数は1～数個（例、3個）である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、C₇₋₁₁ア

ラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、および C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、1～3個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、および C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、1～3個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、および非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

上記した保護基の除去方法は、公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）等を使用する方法、還元法等が用いられる。

[0240] いずれの場合にも、さらに所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応ま

たは置換基交換反応を、単独またはその二つ以上を組み合わせることにより、化合物（I）または（I₀）を合成することができる。

化合物（I）または（I₀）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（I）または（I₀）に包含される。例えば、化合物（I）または（I₀）に光学異性体が存在する場合には、公知またはそれに準じる方法を用いて、光学分割して、光学活性体である化合物（I）または（I₀）とすることもできる。光学分割の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。「分別再結晶法」としては、ラセミ体と光学活性な化合物〔例、（+）－マンデル酸、（－）－マンデル酸、（+）－酒石酸、（－）－酒石酸、（+）－1－フェネチルアミン、（－）－1－フェネチルアミン、シンコニン、（－）－シンコニジン、ブルシン等〕とで塩を形成させ、これを分別再結晶法などによって分離し、所望により中和工程に付し、フリーの光学異性体を得る方法が挙げられる。「キラルカラム法」としては、ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）に付す方法が挙げられる。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）またはダイセル社製CHIRALシリーズなどのキラルカラムにラセミ体を添加し、水、緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン、トリエチルアミンなど）、またはこれらの混合溶媒で展開して光学異性体を分離する方法が挙げられる。例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する方法が挙げられる。「ジアステレオマー法」としては、ラセミ体および光学活性な試薬を反応させてジアステレオマーの混合物を得、次いで通常の方法（例、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）により一方のジアステレオマーを得た後、化学反応（例、酸加水分解反応、塩基性加水分解反応、加水素分解反応等）に付して光学活性

な試薬部位を切り離し、目的とする光学異性体を得る方法が挙げられる。該「光学活性な試薬」としては、例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(一)-メントキシ酢酸などの光学活性な有機酸；(1R-エンド)-2-(クロロメトキシ)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどの光学活性なアルコキシメチルハライドなどが挙げられる。

[0241] 化合物(I)または(I₀)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)または(I₀)にそれぞれ包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物(I)または(I₀)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性(例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物(I)または(I₀)は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物(例えば、無水物等)であってもよく、いずれも化合物(I)または(I₀)に包含される。

同位元素(例、²H、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、³⁵S、¹²⁵I等)で標識または置換された化合物も、化合物(I)または(I₀)に包含される。

化合物(I)または(I₀)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)または(I₀)に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)または(I₀)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)または(I₀)に変化する化合物をいう。化合物(I)または(I₀)のプロドラッグとしては、化合物(I)または(I₀)のアミノがアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物(例、化合物(I)または(I₀)のアミノが

エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）または（I_o）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物（例、化合物（I）または（I_o）のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）または（I_o）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）または（I_o）のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）または（I_o）から製造することができる。

また、化合物（I）または（I_o）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）または（I_o）に変化するものであってもよい。

化合物（I）および（I_o）、ならびにそれらのプロドラッグ（以下、単に本発明の化合物と略記することがある）は、優れたAMP A受容体機能増強作用を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬としても有用である。

優れたAMP A受容体機能増強作用を有する本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、例えば、

(1) 精神疾患〔例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害（季節性情動障害など）、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、タウレット症候群、自閉症、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症（精神分裂病）、神経症、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、てんかん、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害（ADHD）、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病〕、

(2) 神経変性疾患〔例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レヴィー小体認知症、HIV性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、運動神経原性疾患（MND）、クロイツフェルト・ヤコブ病またはプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症〕、

(3) 加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕

(4) 睡眠障害〔例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠など）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒など）、睡眠時随伴症、内科または精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群〕、

(5) 麻酔薬、外傷性疾患、または神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

(6) 外傷性脳損傷、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症

、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、H I V感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス、ストレス性胃腸障害等の疾患の予防・治療剤として有用である。

本発明の化合物は、特に、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）等の疾患の予防・治療剤として有用である。

[0242] 本発明の化合物は、優れたAMP A受容体機能増強作用を有するので、上記疾患に対して優れた治療効果が期待できる。

[0243] 本発明の化合物は、体内動態（例、血中薬物半減期）に優れ、毒性が低く（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等の点から医薬として、より優れている）、そのまま医薬として、または薬学的に許容される担体等と混合された医薬組成物として、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等）に対して、経口的、または非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内、腹腔内などへの投与及び直接的な病巣への投与を含む。

本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方

法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明の化合物を単独で、または本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリ

コール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0244] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

[0245] 本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状などによって異なるが、例えば、統合失調症の患者（成人、体重40～80kg、例えば60kg）に経口投与する場合、例えば1日0.001～1000mg/kg体重、好ましくは1日0.01～100mg/kg体重、さらに好ましくは1日0.1～10mg/kg体重である。この量を1日1回～3回に分けて投与することができる。

[0246] 前記の「薬学的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用されている各種の有機または無機担体が用いられる。例えば、固形製剤においては

、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤等が用いられ、液状製剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び無痛化剤等が用いられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0247] 医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.01～100%（w/w）、好ましくは0.1～95%（w/w）の割合で添加することにより、常法に従って製造することができる。

[0248] 本発明の化合物は、他の活性成分（以下、併用薬物と略記する）と併用して使用してもよい。

[0249] 併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。

ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、L-型カルシウムチャネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性または四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬、（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、5-HT₃拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではないβ阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等）、ヒスタミンH₁拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等）、CRF拮抗薬、そ

の他の抗不安薬（メプロバメート等）、タキキニン拮抗薬（MK-869、サレデュタント等）、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、 $\beta 3$ アドレナリン拮抗薬（塩酸アミベグロン等）、GAT-1阻害薬（塩酸チアガビン等）、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬（メマンチン等）、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン（T3、T4）、TSH、TRH、MAO阻害薬（硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等）、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、COMT阻害薬（エンタカポン等）、双極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等）、カンナビノイドCB1拮抗薬（リモナバント等）、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬（塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等）、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬（エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等）、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン等）、パーキンソン病治療薬、ALS治療薬（リルゾール等、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動治療薬または痴呆症による放浪癖の抑制薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシ

ス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リユーマチ治療薬（DMARD）、抗癌剤、副甲状腺治療薬（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカインース阻害薬等）、抗体医薬、核酸または核酸誘導体、アプタマー薬など。

[0250] 本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

（３）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（５）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0251] 以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択す

ることができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、または逆の順序での投与）などが挙げられる。

[0252] 本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体とし

ては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質があげられる。例えば、固形製剤では、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤を用いることができる。液状製剤では、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等を用いることができる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース

、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0253] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

[0254] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01～100重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01～100重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1～99.99重量%、好ましくは約10～90重量%程度である。

また、本発明の化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

実施例

[0255] 以下に参考例、実施例、製剤例および実験例を挙げて、本発明を更に具体

的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃～約35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。sはシングレット(singlet)、dはダブルット(doublet)、tはトリプレット(triplet)、qはカルテット(quartet)、sptはセプテット(septet)、mはマルチプレット(multiplet)、brはブロード(broad)、brsはブロードシングレット(broad singlet)、Jはカップリング定数(coupling constant)である。

[0256] 実施例、参考例における略号の意味は以下のとおりである。

LC-MS：液体クロマトグラフィー質量分析スペクトル

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

TLC：薄層クロマトグラフィー

M：モル濃度

N：規定

mp：融点

BINAP：2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

BSA：ウシ血清アルブミン

DCM：ジクロロメタン

DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA：N, N-ジメチルアセトアミド

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

HATU : O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

LDA : リチウムジイソプロピルアミド

NBS : N-ブロモスクシンイミド

PE : 石油エーテル

THF : テトラヒドロフラン

また、下記参考例および実施例における核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) 分析は以下の条件により測定した。

測定機器 : Burk er AVANCE III plus 400MHz、B
ruker AVANCE 300、Varian VNMR S-400

内部標準 : トリメチルシラン

また、下記実施例におけるMS値は以下の条件により測定した。

測定機器 : ウォーターズ社 LC-MSシステム

HPLC部 : アジレント社 HP1100

MS部 : ウォーターズ社 micromass ZQ

イオン化法 : ESI

または、

HPLC部 : アジレント 1200

MS部 : アジレント 6300

イオン化法 : ESI

または、

測定機器 : FINNIGAN Thermo LCQ Advan vant
age MAX、Agilent LC 1200series

イオン化法 : ESI

また、下記実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により実施した。

機器 : ウォーターズ社精製システム

カラム：YMC Combi Prep ODS-A、 $5\mu\text{m}$ 、 $50\times 20\text{mm}$

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

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10）、4.20分（A液/B液=0/100）、6.30分（A液/B液=0/100）、6.30分（A液/B液=90/10）、7.50分（A液/B液=90/10）

流速：25mL/min、検出法：UV220nm

または、

機器：ギルソン社精製システム

カラム：Welchrom XB-C18、 $5\mu\text{m}$ 、 $150\times 20\text{mm}$

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

0.00分（A液/B液=10/90）、5.00分（A液/B液=10/90）、20.00分（A液/B液=70/30）、25.00分（A液/B液=70/30）、30.00分（A液/B液=10/90）；または0.00分（A液/B液=10/90）、5.00分（A液/B液=10/90）、20.00分（A液/B液=80/20）、25.00分（A液/B液=80/20）、30.00分（A液/B液=10/90）；など

流速：25mL/min、検出法：UV220nm

[0257] 参考例 1

（3Z）-3-（2，2，2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン）
テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン

n-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、250mL、400mmol）を窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン（40.48g、400mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（600mL）溶液に -78°C で25分かけて滴下後、 0°C で25分攪拌した。得られたリチウムジイソプロピルアミド（LDA）のTHF溶液をテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン（3

3. 37 g、333 mmol) の THF (450 mL) 溶液に -78°C で 1.5 時間かけて滴下後、トリフルオロ酢酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルを -78°C で 20 分かけて滴下し、さらに 30 分攪拌した。反応液を 6 N 塩酸 (100 mL) および氷 (600 mL) の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (66 : 34)〕により精製することにより、標題化合物 (43.06 g) を橙色結晶として得た (収率 66%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.93–2.01 (2H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 4.40–4.43 (2H, m), 13.94 (1H, brs)。

[0258] 参考例 2

tert-ブチル 2-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]ヒドラジンカルボキシレート

4-ブロモメチル安息香酸 (15.0 g、70 mmol) のメタノール (168 mL) 溶液に 4.2 mL の濃硫酸を加え、混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を 200 mL のジエチルエーテルで抽出後、200 mL の水および 100 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (13.0 g、収率 82%) を得た。得られた 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (13.0 g、57 mmol)、カルバジン酸 tert-ブチル (8.3 g、63 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (65 mL) の混合物にジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (14.0 mL、86 mmol) を加えた。当該混合物を 90°C で 1.5 時間加熱し、200 mL のジエチルエーテルで抽出後、200 mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して標題化合物 (10.0 g) を黄色固体として得た (収率 63%)。得られた標題化合物を精製することなく次工程に

用いた。

[0259] 参考例 3

メチル 4- (ヒドラジノメチル) ベンゾアート

tert-ブチル 2- [4- (メトキシカルボニル) ベンジル] ヒドラジンカルボキシレート (10.0 g、36 mmol) の酢酸エチル (500 mL) 溶液に飽和塩酸メタノール (300 mL) 溶液を加え、混合物を、窒素雰囲気下、4 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を 10 mL のジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物の塩酸塩を得、これを 100 mL の酢酸エチルおよび 2 mL の水に加え、混合物を 0℃ に冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を 40~60℃ で滴下した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.4 g) を黄色固体として得た (収率 22%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.87 (br s, 3H), 7.48–7.54 (m, 2H), 7.90–7.96 (m, 2H) .

[0260] 参考例 4

メチル 4- { [5-ヒドロキシ-4- (3-ヒドロキシプロピル) -3- (トリフルオロメチル) -1*H*-ピラゾール-1-イル] メチル} ベンゾアート

(3*Z*)-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン) テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-オン (1.4 g、7.2 mmol)、メチル 4- (ヒドラジノメチル) ベンゾアート (1.3 g、7.2 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (0.13 g、0.7 mmol) のベンゼン (50 mL) 溶液を 4 時間還流し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.3 g) を黄色固体として得た (収率 50%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.67–3.71 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.23 (s, 2H),

7. 25–7. 27 (m, 2H), 7. 96–7. 98 (m, 2H). * 2つの「OH基」のピークは観察されなかった。

[0261] 参考例 5

tert-ブチル 2-[3-(メトキシカルボニル)ベンジル]ヒドラジンカルボキシレート

メチル 3-(ブロモメチル)ベンゾアート (5. 0 g、22 mmol)、カルバジン酸 *tert*-ブチル (3. 2 g、24 mmol) の DMF (25 mL) 攪拌溶液に DIEA (5. 8 mL、33 mmol) を加えた。当該混合物を 90℃ で 1. 5 時間加熱し、200 mL のジエチルエーテルで抽出後、200 mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物 (4. 9 g) を黄色固体として得た (収率 80%)。得られた標題化合物を精製することなく次工程に用いた。

[0262] 参考例 6

メチル 3-(ヒドラジノメチル)ベンゾアート

tert-ブチル 2-[3-(メトキシカルボニル)ベンジル]ヒドラジンカルボキシレート (4. 9 g、17. 5 mmol) の酢酸エチル (500 mL) 溶液に、飽和塩酸メタノール (200 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下、混合物を室温で、4 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物の塩酸塩を得て、これに 100 mL の酢酸エチルおよび 2 mL の水を加えた。当該混合物を 0℃ に冷却し、40～60℃ で炭酸ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) を滴下した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (1. 9 g) を黄色固体として得た (収率 60%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 3. 86 (s, 3H), 4. 16 (s, 2H), 5. 96 (br s, 3H), 7. 41–7. 45 (m, 2H), 7. 84–8. 01 (m, 2H).

[0263] 参考例 7

メチル 3-[[5-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-

(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] メチル} ベンゾアート

(3Z) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (2.5 g, 12.9 mmol)、メチル 3 - (ヒドラジノメチル) ベンゾアート (2.3 g, 12.9 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.25 g, 1.3 mmol) のベンゼン (90 mL) 溶液を4時間還流し、減圧濃縮して標題化合物 (765 mg) を黄色固体として得た (収率16%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.93–2.00 (m, 2H), 2.62–2.69 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.39–4.44 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.33–7.51 (m, 2H), 7.72–8.06 (m, 2H), 13.95 (br s, 2H).

[0264] 参考例8

4 - (3-ヒドロキシプロピル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-5-オール

窒素雰囲気下、(3Z) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (43.06 g, 220 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.09 g, 11 mmol) およびトルエン (400 mL) の混合物にヒドラジン一水和物 (14.29 g, 286 mmol) を加えた後、80°Cで4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチル/THF混合溶媒 (3/1) で抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF-酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (24.02 g) を桃色結晶として得た (収率52%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.46–1.69 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.38 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 12.66 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$). *

2つの「OH基」のピークは観察されなかった。

[0265] 参考例 9

3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール

4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (24.02 g, 114 mmol)、トリフェニルホスフィン (44.97 g, 171 mmol)、塩化アンモニウム (12.2 g, 228 mmol) および THF (750 ml) の混合物にジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (2.2 M トルエン溶液、78 ml, 171 mmol) を 40 分かけて滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチル/THF 混合溶媒 (3/1) で抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を熱酢酸エチルに飽和させ、室温下放置して生じた白色針状結晶を濾別した。濾液を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〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (84:16-67:33)〕により精製することにより、標題化合物 (20.03 g) を黄色結晶として得た (収率 91%)。

MS Found: 193 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.95-2.04 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 9.67 (1H, brs).

[0266] 参考例 10

[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1(4H)-イル] 酢酸エチル

3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール (4.97 g, 26 mmol) および THF (90 ml) の混合物にカリウム *tert*-ブトキシド (5.80 g, 52 mmol) を 0°C で加えた後、5 分攪拌した。ブromo酢酸エチル (8.63 g, 52 mmol)

mol) を 0℃ で加えた後、室温で 20 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (50 ml) を 0℃ で加えた後、室温下酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (95 : 5-90 : 10-80 : 20)〕により精製することにより、標題化合物 (4.29 g) を淡黄色油状物として得た (収率 60%)。

MS Found : 279 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.29-4.32 (2H, m), 4.73 (2H, s).

[0267] 参考例 11

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル] 酢酸

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル] 酢酸エチル (4.29 g、15 mmol)、THF (15 ml)、メタノール (15 ml)、水 (28 ml) の混合物に水酸化リチウム-水和物 (1.94 g、46 mmol) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、1 N 塩酸 (100 ml) を加えて酸性にした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (3.02 g) を無色結晶として得た (収率 78%)。

MS Found : 250 (M)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.87-2.15 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.21-4.47 (2H, m), 4.79 (2H, s). * 「COOH 基」のピークは観

察されなかった。

[0268] 参考例 1 2

[3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] アセチルクロリド

[3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] 酢酸 (250 mg、0.999 mmol) および DMF (1 滴) のジクロロメタン (8.0 mL) 溶液にオキサリルクロリド (102 μ l、1.16 mmol) を室温で滴下した。得られた反応混合物を 2 時間攪拌した後、減圧下濃縮して酸クロリド体 (270 mg) を得、これを精製することなく次の反応に用いた。

[0269] 参考例 1 3

3- (トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-オン

5.00 g (25 mmol) の 2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを 50 mL のジメトキシエタンに溶解させ、得られた溶液を -78°C に冷却した後、30 mL (30 mmol) のヘキサメチルジシラザンリチウム (LiHMDS、1 M、THF 溶液) を滴下し、約 1 時間攪拌し、次いで 3.9 mL (33 mmol) のトリフルオロ酢酸エチルを滴下した。1 時間攪拌後、ドライアイス-アセトン浴を取り外し、更に約 2 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル/ジクロロメタン (1 : 1)〕で精製して 3.26 g (収率 44%) の生成物を白色固体として得た。生成物を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム/アンモニア水溶液 (3 : 1、40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、濾過した。得られた固体をエーテルで洗浄し、乾燥して、1.85 g の標題化合物を無色ゲル状物として得た (収率

86%)。

[0270] 参考例 14

7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (300mg、0.92mmol) のトリフルオロ酢酸 (10mL) およびクロロホルム (10mL) 溶液を 55℃で一晩攪拌した。当該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH7 に調整した。当該混合物を 20mL のジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (150mg) を白色固体として得た (収率 79%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.95-2.01 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 2H). *「OH基」のピークは観察されなかった。

[0271] 参考例 15

エチル [7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]アセタート

7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (410mg、2.0mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (448mg、4.0mmol) の 0℃の THF (20mL) 溶液に 2-ブromo酢酸エチル (0.46mL、4.0mmol) を加えた。当該混合物を室温で一晩攪拌した。当該混合物を 20mL の 1N 塩酸で洗浄した。その水層を 100mL の酢酸エチルで抽出した。その有機層を 50mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および 50mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル/酢酸エチル (

5 : 1)] で精製して標題化合物 (400mg) を白色固体として得た (収率70%) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.88–1.91 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.05–3.08 (m, 2H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H)

[0272] 参考例 16

[7-メチルー3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル] 酢酸

エチル [7-メチルー3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル] アセタート (400mg, 1.37mmol) および水酸化リチウム-水和物 (173mg, 4.1mmol) の THF (10mL) / メタノール (10mL) / 水 (3mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して、残渣を100mLの酢酸エチルで洗浄した。その水層を30mLの1N塩酸で中和し、30mLの酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を30mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (320mg) を白色固体として得た (収率89%) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.78–1.81 (m, 2H), 2.58–2.61 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.06–3.09 (m, 2H), 4.87 (s, 2H). * 「COOH 基」のピークは観察されなかった。

[0273] 参考例 17

7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

1-(4-メトキシベンジル)-7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3

、 4-b] ピリジン (300 mg、0.73 mmol) のトリフルオロ酢酸 (10 mL) / クロロホルム (10 mL) 溶液を 55°C で 2 時間攪拌した。当該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7 に調整した。当該混合物を 20 mL のジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (155 mg) を黄色固体として得た (収率 73%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.10–2.17 (m, 2H), 2.76 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.98–4.01 (m, 2H), 11.73 (br, 1H)。

[0274] 参考例 18

3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (429 mg、1.49 mmol) および水酸化リチウム一水和物 (188 mg、4.48 mmol) の THF (5 mL) / メタノール (5 mL) / 水 (2.5 mL) 溶液を 2 時間室温で攪拌した。その溶媒を減圧下濃縮して、残渣を 50 mL の酢酸エチルで洗浄した。水層を 20 mL の 1 N 塩酸で中和し、20 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。当該抽出物を 20 mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (315 mg、不純物を含む) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.88–1.92 (m, 2H), 2.64 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.26–3.29 (m, 2H)。* 2つの「NH基」のピークは観察されなかった。

[0275] 参考例 19

エチル [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] アセタート

3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラ

ゾロ [3, 4-b] ピリジン (285 mg, 1.49 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (200 mg, 1.79 mmol) の THF (15 mL) 溶液を 0°C で攪拌しながら、2-ブロモ酢酸エチル (0.18 mL, 1.64 mmol) を加えた。当該混合物を室温で一晩攪拌した。当該混合物を 30 mL の 1 N 塩酸で洗浄した。その水層を 200 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機層を 60 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および 60 mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル (4 : 1)〕で精製して標題化合物 (86 mg) を白色固体として得た (収率 21%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80–1.85 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24–3.28 (m, 2H), 3.70 (br s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.75 (s, 2H)。

[0276] 参考例 20

エチル [7-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] アセタート

エチル [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] アセタート (86 mg, 0.31 mmol) の 0°C の DMF (7 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%, ミネラルオイル中, 19 mg, 0.47 mmol) を加えた。5 分後、無水酢酸 (0.044 mL, 0.47 mmol) を加えた。反応混合物を室温に暖め、一晩攪拌した。当該混合物を 30 mL のジエチルエーテルで抽出し、30 mL の水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗標題化合物を得て、精製を行わずに次の工程に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.26 (t, J

= 7.6 Hz, 3H), 1.97–2.03 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67–3.71 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H).

[0277] 参考例 21

[7-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]酢酸

参考例 20 で合成したエチル [7-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]アセタートおよび水酸化リチウム-水和物 (51 mg, 1.2 mmol) の THF (2 mL) / メタノール (2 mL) / 水 (1 mL) 溶液を 2 時間室温で攪拌した。その溶媒を減圧下濃縮して、残渣を 20 mL の酢酸エチルで洗浄した。その水層を 20 mL の 1 N 塩酸で中和し、20 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。その抽出物を 20 mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (72 mg) を黄色固体として得た (2 工程の収率 80%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.96–2.01 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.88–2.91 (m, 2H), 3.68–3.72 (m, 2H), 4.99 (s, 2H).

[0278] 参考例 22

2-ブロモ-N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アセトアミド
 ブロモ酢酸 (2.58 mL, 36 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 溶液にオキサリルクロリド (4.7 mL, 54 mmol) および DMF (1 滴) を 0°C で加え、窒素雰囲気下、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をジクロロメタン (72 mL) に溶解させた。5-クロロ-2-メトキシフェニルアミン (5.1 g, 32.4 mmol) およびトリエチルアミン (6 mL, 0.68 mmol) の混合物に前記反応溶液を加え、室温で 4 時間攪拌した。当該混合物に 200 mL のジクロロメタンを加え

、50 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を200 mLの水、100 mLの1 N塩酸、100 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および100 mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル（4：1）〕で精製して標題化合物（4.5 g）を白色固体として得た（収率50%）。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 3.91（s, 3 H）, 4.02（s, 2 H）, 6.82（dd、 $J=8.4, 2.4$ Hz, 1 H）, 7.04–7.08（m, 1 H）, 8.38–8.41（m, 1 H）, 8.77（br s, 1 H）。

[0279] 参考例 23

N-（5-クロロ-2-メトキシフェニル）-2-〔7-（トリフルオロアセチル）-3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド
および

N-（5-クロロ-2-メトキシフェニル）-2-〔3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-1-イル〕アセトアミド

7-（トリフルオロアセチル）-3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン（155 mg、0.54 mmol）、2-ブロモ-N-（5-クロロ-2-メトキシフェニル）アセトアミド（180 mg、0.65 mmol）およびカリウム *tert*-ブトキシド（90 mg、0.81 mmol）のTHF（4 mL）溶液を0℃で2時間攪拌した。当該混合物を10 mLの1 N塩酸で洗浄した。水層を50 mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を30 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル（4：1）〕で精製して、N-（5-ク

ロロ-2-メトキシフェニル)-2-[7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]アセトアミド

および

N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル]アセトアミド

の混合物(130mg)を白色固体として得た。

[0280] 参考例 24

3-ブロモペンタン-2,4-ジオン

アセチルアセトン(5.00mL、48.9mmol)の四塩化炭素(49mL)溶液にN-ブロモスクシンイミド(NBS)(9.15g、51.4mmol)および酢酸アンモニウム(377mg、4.89mmol)を加えた。当該反応混合物を80℃で1.5時間攪拌し、室温に冷却した。当該混合物を飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を減圧下蒸留(2torr、35℃)で精製して、標題化合物(6.50g)を無色油状物として得た(収率36%)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 2.34(6H, s), 4.73(1H, s)。

[0281] 参考例 25

2-ブロモペンタン-3-オン

3-ペンタノン(5.00g、58.1mmol)、NBS(11.3g、63.9mmol)および四塩化炭素(58mL)の混合物に文献記載の方法(J. Org. Chem. 1997, 62, 8952-8954)で調製した硫酸水素ナトリウム-シリカゲル(5.81g、27.4mmol)を室温に加えた。反応混合物を80℃で1.5時間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、残渣にヘキサンを加え、析出した白色固体を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物(6.97g)を茶色油状物として得た(収率72%)

。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.11 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.74 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.53–2.64 (1H, m), 2.81–2.91 (1H, m), 4.41 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$) .

[0282] 参考例 26

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (2.50 g、
10.4 mmol)、クロロアセトアルデヒド (45%水溶液、1.99 g、
11.4 mmol) およびエタノール (19.0 mL) の混合物を24時間還流し、室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣を水 (80 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、ジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1-1:2)〕で精製して、標題化合物 (2.33 g) を黄色固体として得た (収率85%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$) .

[0283] 参考例 27

N-(ジフェニルメチリデン)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (2.20 g、8.30 mmol)、ベンゾフェノンイミン (2.08 mL、12.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (380 mg、0.415 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) (775 mg、1.24 mmol) の混合物を24時間還流し、室温に冷却した後、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1-1:2)〕で精製して、標題化合物 (1.15 g) を黄色固体として得た (収率45%)。

mol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.03 g、10.7 mmol) およびトルエン (41.5 mL) の混合物を 85°C で 6 時間加熱後、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1-1:1)〕で精製して、標題化合物 (2.61 g) を黄色油状物として得た (収率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.35 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.18–7.23 (5H, m), 7.42 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 8.13 (1H, t, $J=1.6$ Hz)。

[0284] 参考例 28

6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-アミン N-(ジフェニルメチリデン)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-アミン (2.61 g、7.14 mmol) のメタノール (71.4 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (1.40 g、17.1 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (894 mg、12.8 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1:1-1:5)〕で精製して、標題化合物 (812 mg) を黄色固体として得た (収率 56%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 4.74 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.60 (2H, s), 7.97 (1H, t, $J=0.9$ Hz)。

[0285] 参考例 29

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、2-ブロモプロパナール (3.41 g、24.9 mmol)、リン酸水素二ナトリウム (2.65 g、18.6 mmol) およびn-ブタノール (25 mL) の混合物を120℃で3日間で攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (10:1-3:1)〕で精製して、標題化合物 (2.24 g) を黄色固体として得た (収率64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.52 (3H, s), 7.56 (2H, s), 5.20 (1H, s).

[0286] 参考例30

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (2.20 g、7.88 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.98 mL、11.8 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (361 mg、0.394 mmol)、BINAP (736 mg、1.18 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (985 mg、10.2 mmol) およびトルエン (42.0 mL) の混合物を85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (5:1-2:1)〕で精製して、標題化合物 (2.40 g) を黄色油状物として得た (収率81%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.45 (3H, s), 6.33 (1H, s), 7.19 (5H, s), 7.37–7.47 (4H, m), 7.82–7.84 (3H, m).

[0287] 参考例 3 1

3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン (2.40 g、6.35 mmol) のメタノール (64.0 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (1.25 g、15.2 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (794 mg、11.4 mmol) を室温で加えた。当該混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1–1 : 3)〕で精製して、標題化合物 (1.06 g) を黄色固体として得た (収率 78%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.46 (3H, s)、4.72 (2H, brs), 6.39 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.68 (1H, s)。

[0288] 参考例 3 2

8-ブロモ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、ブロモアセトン (1.14 mL、13.6 mmol)、リン酸水素二ナトリウム (2.65 g、18.6 mmol) およびn-ブタノール (25 mL) の混合物を120℃で3日間で攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル（１０：１－３：１）〕で精製して、標題化合物（１．９２ｇ）を黄色固体として得た（収率５５％）。

^1H NMR（４００MHz， CDCl_3 ）： δ ppm ２．５２（３H，d， $J=0.8\text{ Hz}$ ），７．５２－７．５７（２H，m），８．４０（１H，d， $J=1.2\text{ Hz}$ ）。

[0289] 参考例３３

N－（ジフェニルメチリデン）－２－メチル－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－８－アミン
８－ブロモ－２－メチル－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－a〕ピリジン（１．８０g、６．４５mmol）、ベンゾフェノンイミン（１．６２mL、９．６８mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２９５mg、３２３mmol）、BINAP（６０２mg、０．９６８mmol）、ナトリウム *tert*-ブトキシド（８０６mg、８．３９mmol）およびトルエン（３３mL）の混合物を８５℃で６時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル（３：１－１：１）〕で精製して、標題化合物（１．４０g）を黄色油状物として得た（収率５７％）。

^1H NMR（４００MHz， CDCl_3 ）： δ ppm ２．４６（３H，d， $J=0.8\text{ Hz}$ ），６．２０（１H，d， $J=1.6\text{ Hz}$ ），７．１８－７．２４（５H，m），７．３４－７．４２（４H，m），７．８４（１H，s），７．８６（１H，s），８．０１－８．０３（１H，m）。

[0290] 参考例３４

２－メチル－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－８－アミン

N-（ジフェニルメチリデン）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン（1.40 g、3.69 mmol）のメタノール（40.0 mL）溶液に酢酸ナトリウム（1.25 g、15.2 mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（794 mg、11.4 mmol）を室温に加えた。当該混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液（50 mL）とジクロロメタン（50 mL）とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（2：1-1：3）〕で精製して、標題化合物（689 mg）を黄色固体として得た（収率87%）。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.45（3H, s）, 4.66（2H, br s）, 6.38（1H, d, $J=1.2$ Hz）, 7.33（1H, d, $J=0.8$ Hz）, 7.87（1H, d, $J=1.4$ Hz）。

[0291] 参考例 35

1-〔8-ブロモ-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル〕エタノン
2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン（2.00 g、8.30 mmol）, 3-ブロモペンタン-2, 4-ジオン（2.97 g、16.6 mmol）, リン酸水素二ナトリウム（1.76 g、12.4 mmol）およびn-ブタノール（20 mL）の混合物を120℃で3日間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（10：1-3：1）〕で精製して、標題化合物（339 mg）を茶色固体として得た（収率12%）。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.68（3H,

s), 2.88 (3H, s), 7.86 (1H, d, J=1.6 Hz), 10.13 (1H, s).

[0292] 参考例 36

1-[8-ブロモ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]エタノール

THF (3.00 mL) およびメタノール (6.00 mL) の混合液中の 1-[8-ブロモ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]エタノン (610 mg, 1.90 mmol) に水素化ホウ素ナトリウム (94.0 mg, 2.47 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、水により反応を停止させた。減圧下濃縮後、その残渣を水 (15 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×15 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (650 mg、定量的) を得て、精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.64 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.31 (3H, s), 5.35 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.88 (1H, s). *OH のピークは観察されなかった。

[0293] 参考例 37

8-ブロモ-3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1-[8-ブロモ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]エタノール (550 mg, 1.70 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2.62 mL, 34.0 mmol) 溶液にトリエチルシラン (1.69 mL, 10.2 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した後、アルゴン雰囲気下で、80°C に 16 時間加熱した。減圧下濃縮後、その残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、飽和水溶液で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し

た。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（7：1ー4：1）〕で精製して、標題化合物（472mg）を白色固体として得た（収率90％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 1.26（3H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 2.50（3H, s）, 2.92（2H, q, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 7.53,（1H, d, $J=1.2\text{Hz}$ ）, 8.18（1H, t, $J=1.2\text{Hz}$ ）。

[0294] 参考例 38

Nー（ジフェニルメチリデン）ー3ーエチルー2ーメチルー6ー（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2ーa〕ピリジンー8ーアミン

8ーブロモー3ーエチルー2ーメチルー6ー（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2ーa〕ピリジン（550mg、1.79mmol）、ベンゾフェノンイミン（451 μ l、2.69mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（42.0mg、0.179mmol）、BINAP（167mg、0.269mmol）、ナトリウム *tert*ーブトキシド（224mg、2.32mmol）およびトルエン（9mL）の混合物を、85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（10：1ー3：1）〕で精製して、標題化合物（700mg）を黄色油状物として得た（収率96％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 1.23（3H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 2.45（3H, s）, 2.88（2H, q, $J=7.6\text{Hz}$ ）, 6.16（1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ ）, 7.18ー7.25（4H, m）, 7.36ー7.52（5H, m）, 7.82ー7.85（2H, m）。

[0295] 参考例 39

3ーエチルー2ーメチルー6ー（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2ー

a] ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン(700 mg、1.71 mmol)のメタノール(17.0 mL)溶液に酢酸ナトリウム(338 mg、4.12 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(215 mg、3.09 mmol)を室温に加えた。反応混合物を6時間室温で攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)とジクロロメタン(25 mL)とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(1:1-1:5)〕で精製して、標題化合物(319 mg)を黄色固体として得た(収率76%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.62 (2H, br s), 6.38 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

[0296] 参考例40

8-ブロモ-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン(500 mg、2.07 mmol)、2-ブロモペンタン-3-オン(856 mg、5.19 mmol)、四塩化チタン(171 μL 、1.55 mmol)、およびトリエチルアミン(173 μL 、1.24 mmol)およびクロロホルム(2.0 mL)の混合物を攪拌しながら110°Cで25分間のマイクロ波照射に付した。反応混合物をジクロロメタン(15 mL)および10% 炭酸カリウム水溶液(15 mL)で希釈した。その水層をジクロロメタン(2×15 mL)で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(10:1-5:1)〕で精製して、標題化合物(5

0.5 mg) を黄色固体として得た (収率 79%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.12 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

[0297] 参考例 41

N-(ジフェニルメチリデン)-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (560 mg, 1.82 mmol)、ベンゾフェノンイミン (459 μ l, 2.74 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (42.7 mg, 0.182 mmol)、BINAP (341 mg, 0.547 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (228 mg, 2.37 mmol) およびトルエン (9 mL) の混合物を 85°C で 6 時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (4:1-2:1)〕で精製して、標題化合物 (708 mg) を黄色油状物として得た (収率 95%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.26 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.17-7.24 (4H, m), 7.38-7.52 (5H, m), 7.78-7.85 (2H, m).

[0298] 参考例 42

2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-2-エチル-3-メチル-6-(トリフル

オロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (708 mg、1.73 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (342 mg、4.15 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (217 mg、3.13 mmol) を室温で加えた。当該混合物を6時間室温で攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) とジクロロメタン (25 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1-1 : 5) 〕で精製して、標題化合物 (339 mg) を黄色固体として得た (収率68%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.63 (2H, br s), 6.39 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=1.2$ Hz) .

[0299] 参考例 43

8-ブロモ-2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、3-ブロモブタン-2-オン (2.76 g、18.2 mmol)、リン酸水素二ナトリウム (3.53 g、23.9 mmol) およびn-ブタノール (33.0 mL) の混合物を120°Cで3日間で攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×75 mL) で抽出した。その有機層をあわせ、飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1-2 : 1) 〕で精製して、標題化合物 (3.40 g) を黄色固体として得た (収率69%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.46 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, s)

).

[0300] 参考例 4 4

N-(ジフェニルメチリデン)-2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1. 42 g、4. 85 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1. 22 mL、7. 27 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (222 mg、0. 242 mmol)、BINAP (453 mg、0. 727 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (605 mg、6. 30 mmol) およびトルエン (25. 0 mL) の混合物を 85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (5: 1-1: 1)〕で精製して、標題化合物 (1. 34 g) を黄色油状物として得た (収率 70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2. 40 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 6. 18 (1H, d, J=1. 2 Hz), 7. 18-7. 25 (5H, m), 7. 36-7. 42 (2H, m), 7. 46-7. 52 (1H, m), 7. 76-7. 85 (3H, m).

[0301] 参考例 4 5

2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン (1. 32 g、3. 36 mmol) のメタノール (34. 0 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (661 mg、8. 05 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (420 mg、6. 04 mmol) を室温に加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を 0. 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロ

ロメタン（50 mL）とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（2：1－1：4）〕で精製して、標題化合物（397 mg）を黄色固体として得た（収率51％）。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.40（3H, s）, 2.42（3H, s）, 4.61（2H, s）, 6.40（1H, d, $J=1.6$ Hz）, 7.63（1H, t, $J=1.6$ Hz）。

[0302] 参考例 46

2-ヒドラジノー5-（トリフルオロメチル）ピリジン

2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（20.0 g、110 mmol）のエタノール（370 mL）溶液にヒドラジンー水和物（10.8 mL、220 mmol）を室温に加えた。得られた反応混合物を6時間還流した後、減圧下濃縮して標題化合物（18.5 g、95％）を黄色油状物として得て、精製することなく次の工程に用いた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ ppm 5.63（2H, br s）, 6.82（1H, d, $J=8.8$ Hz）, 7.70（1H, dd, $J=8.8, 1.6$ Hz）, 8.27（1H, s）, 8.28（1H, br s）。

[0303] 参考例 47

3-メチルー6-（トリフルオロメチル）[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

2-ヒドラジノー5-（トリフルオロメチル）ピリジン（18.5 g、104 mmol）および酢酸（500 mL）の混合物を24時間還流した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）および飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチルのみ〕で精製して標題化合物（16.0 g）

を黄色固体として得た（収率 76%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.83 (3H, s), 7.37 (1H, dd, $J=10.0, 1.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

[0304] 参考例 48

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (16.0 g、80.0 mmol) のアセトニトリル (260 mL) 溶液に NBS (17.0 g、95 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 6 時間還流し、室温に冷却した後、水 (100 mL) により反応を停止させた。当該混合物を酢酸エチル (150 mL) で抽出し、水 (3 × 150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1)] で精製して標題化合物 (8.00 g) を黄色固体として得た（収率 36%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.84 (3H, s), 7.63 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.27 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

[0305] 参考例 49

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

(1.50 g、5.36 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.35 mL、8.03 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (1.47 g、1.61 mmol)、BINAP (2.00 g、3.21 mmol) ナトリウム tert-ブトキシド (0.720 g、7.50

mmol) およびトルエン (26.8 mL) の混合物を、85°Cで3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1)〕で精製して標題化合物 (430 mg) を黄色固体として得た (収率21%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.76 (3H, s), 6.37 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.24–7.27 (5H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.83 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.82–7.89 (2H, m) .

[0306] 参考例 50

3-メチルー6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチルー6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-アミン

(430 mg、1.13 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (223 mg、2.71 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (141 mg、2.04 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチルのみ〕で精製して標題化合物 (100 mg) を白色固体として得た (収率41%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.77 (3H, s), 5.17 (2H, brs), 6.38 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=1.2$ Hz) .

[0307] 参考例 51

5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン

5-ブロモピリジン-2-アミン (10 g、57.8 mmol) を-6°Cで

濃硫酸（60 mL）に加えた後、同温度で硝酸（3 mL）を徐々に滴下した。反応液を0℃で90分攪拌した後、2時間かけて室温まで昇温した。反応液を氷水（300 mL）に注ぎ、50%水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH 8に調整した。析出した結晶をろ取し、水およびジエチルエーテルで洗浄することにより、標題化合物（10.1 g）を得た（収率81%）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). (*「NH基」のピークは観察されなかった。)

[0308] 参考例 5 2

5-ブロモピリジン-2,3-ジアミン

5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン（10.1 g、46.5 mmol）およびエタノール（150 mL）の混合物に塩化すず（II）（52 g、233 mmol）を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水（200 mL）を加えた後、酢酸エチル（200 mL）抽出した。有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／ジエチルエーテル（10：1）〕で精製して標題化合物（8.6 g）を黄色固体として得た（収率99%）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 5.00 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0309] 参考例 5 3

6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン

5-ブロモピリジン-2,3-ジアミン（1.0 g、5.3 mmol）、3-ブロモブタン-2-オン（2.41 g、15.9 mmol）、2,6-ルチジン（1.7 g、15.9 mmol）およびアセトニトリル（55 mL）の混合物を加熱還流下、36時間攪拌した（12時間毎に3-ブロモブタン-2-オンおよび2,6-ルチジンを1当量ずつ追加した）。室温に冷却後、結晶をろ取することにより、標題化合物（1.13 g）を茶色固体として得た（収

率 90%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.41 (br s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

[0310] 参考例 54

ジ-tert-ブチル (6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミドジカルボナート

6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン (2 g、8.33 mmol)、2 炭酸-ジ-tert-ブチル (5.44 g、25 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (4.1 g、33 mmol) およびクロロホルム (80 mL) の混合物を加熱還流下、終夜撹拌した。反応液を 1 N 塩酸 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: クロロホルム〕で精製して標題化合物 (3.1 g) を白色固体として得た (収率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 18H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

[0311] 参考例 55

6-シクロプロピル-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン

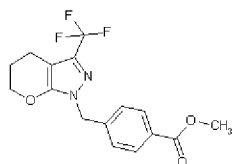
ジ-tert-ブチル (6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミドジカルボナート (400 mg、0.91 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (936 mg、10.9 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (120 mg、0.27 mmol)、炭酸カリウム (1.5 g、10.9 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (16 mL) および水 (4 mL) の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流下で終夜撹拌した (8 時間毎にシクロプロピルボロン酸 (0.4 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.1 当量)、炭酸カリウム (0.4 当量) を追加した)。反応液をクロロホルム (100 mL) で抽出し、有機層を水 (100 mL) で 2 回洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に塩酸/メタノール溶液（100 mL）を加え、3時間室温で攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム（20 mL X 2）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム/石油エーテル（1：4）〕で精製して標題化合物（66 mg）を白色固体として得た（収率67%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.65–0.70 (m, 2H), 0.90–0.95 (m, 2H), 1.85–1.89 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

[0312] 実施例 1

メチル 4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンゾアート
[化128]



メチル 4- { [5-ヒドロキシ-4- (3-ヒドロキシプロピル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] メチル} ベンゾアート（参考例4の化合物）（1.3 g、3.6 mmol）およびトリフェニルホスフィン（1.9 g、7.2 mmol）のTHF（36 mL）溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）（1.4 mL、7.2 mmol）を加え、混合物を0℃で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル/ジエチルエーテル（7：3）〕で精製して標題化合物（500 mg）を白色固体として得た（収率41%）。

MS Found: 341 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

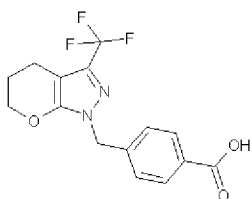
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.94–2.0

1 (m, 2H), 2.64 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.27–4.30 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.26–7.29 (m, 2H), 8.00 (dt, $J=6.6, 1.5$ Hz, 2H).

[0313] 実施例 2

4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸

[化129]



メチル 4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンゾアート (480 mg, 1.41 mmol) および水酸化リチウム-水和物 (178 mg, 4.23 mmol) の THF (2.8 mL) / メタノール (2.8 mL) / 水 (1.4 mL) を 1.5 時間室温で攪拌した。その溶媒を減圧下濃縮して、その残渣を 50 mL の酢酸エチルで洗浄した。水層を 20 mL の 1 N 塩酸で中和し、10 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。その抽出物を 40 mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (400 mg) を白色固体として得た (収率 87%)。

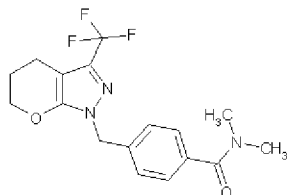
MS Found: 327 (M^++H).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.96–2.00 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.27–4.31 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J=6.6, 1.5$ Hz, 2H). * 「COOH 基」のピークは観察されなかった。

[0314] 実施例 3

N, N-ジメチル-4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンズアミド

[化130]



4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (100mg、0.31mmol) のジクロロメタン (3.2mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.34mL、1.86mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (78mg、0.94mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt、127mg、0.94mmol) および1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI、191mg、0.94mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取薄相クロマトグラフィー (TLC) (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物 (70mg) を黄色固体として得た (収率64%)。

MS Found: 354 (M⁺+H).

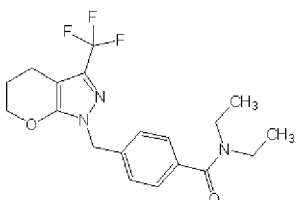
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.93-2.01 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.95 (brs, 3H), 3.10 (brs, 3H), 4.27-4.30 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.37 (d

t, $J = 8.4, 1.8 \text{ Hz}$, 2H).

[0315] 実施例 4

N, N-ジエチル-4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンズアミド

[化131]



4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (100mg、0.31mmol) のジクロロメタン (3.2mL) 溶液に DIEA (0.34mL、1.86mmol)、ジエチルアミン (0.1mL、0.94mmol)、HOBt (127mg、0.94mmol) および EDCI (191mg、0.94mmol) を 0°C で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に 20mL のジクロロメタンを加え、10mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を 20mL の水、10mL の 1N 塩酸、10mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および 10mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取 TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物 (90mg) を黄色ゲル状物として得た (収率 76%)。

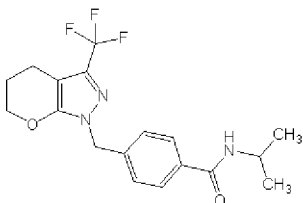
MS Found : 382 ($M^+ + H$).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.09–1.28 (m, 6H), 1.96–1.99 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.17–3.28 (m, 2H), 3.42–3.58 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.24 (dd, $J = 6.3, 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.32 (dd, $J = 6.3, 1.8 \text{ Hz}$, 2H).

[0316] 実施例 5

N-（1-メチルエチル）-4- { [3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] メチル} ベンズアミド

[化132]



4- { [3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] メチル} 安息香酸（100mg、0.31mmol）のジクロロメタン（3.2mL）溶液にDIEA（0.34mL、1.86mmol）、イロプロピルアミン（0.1mL、0.94mmol）、HOBt（127mg、0.94mmol）およびEDCI（191mg、0.94mmol）を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）で精製して標題化合物（90mg）を白色固体として得た（収率79%）。

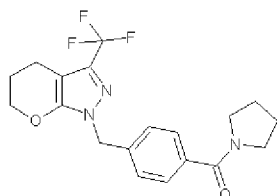
MS Found：368（M⁺+H）。

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ ppm 1.24（d，J＝6.3Hz，6H），1.95－1.98（m，2H），2.63（t，J＝6.3Hz，2H），4.25－4.29（m，3H），5.17（s，2H），5.88（d，J＝4.8Hz，1H），7.27（dd，J＝6.3，1.8Hz，2H），7.69（dd，J＝6.3，1.8Hz，2H）。

[0317] 実施例 6

1- [4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) ベンジル] -3- (トリフルオロメチル) -1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール

[化133]



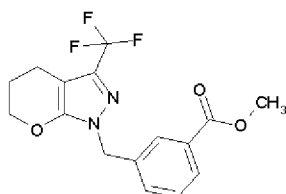
4- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (100mg、0.31mmol) のジクロロメタン (3.2mL) 溶液にDIEA (0.34mL、1.86mmol)、ピロリジン (0.1mL、0.94mmol)、HOBt (127mg、0.94mmol) およびEDCI (191mg、0.94mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物 (25mg) を黄色固体として得た (収率21%)。

MS Found: 380 (M⁺+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.83-2.02 (m, 6H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.61-3.65 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.24 (dd, J=6.3, 2.1Hz, 2H), 7.47 (dd, J=6.3, 2.1Hz, 2H).

[0318] 実施例 7

メチル 3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンゾアート
[化134]



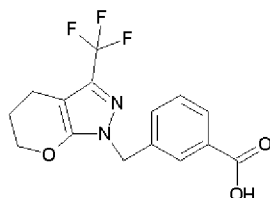
メチル 3- { [5-ヒドロキシ-4- (3-ヒドロキシプロピル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] メチル} ベンゾアート (参考例7の化合物) (350mg、0.98mmol) およびトリフェニルホスフィン (514mg、1.96mmol) のTHF (36mL) 溶液に、DIAD (0.38mL、1.96mmol) を加えた。当該混合物を0℃で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル/ジエチルエーテル (7:3)〕で精製して標題化合物 (239mg) を白色固体として得た (収率72%)。

MS Found: 341 (M⁺+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.94-2.01 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H).

[0319] 実施例8

3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸
[化135]



メチル 3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンゾアート (267 mg、0.78 mmol)、および水酸化リチウム-水和物 (98 mg、2.36 mmol) の THF (2.0 mL) / メタノール (2.0 mL) / 水 (1.0 mL) 溶液を 1.5 時間、室温で攪拌した。その溶媒を減圧下濃縮して、その残渣を 30 mL の酢酸エチルで洗浄した。水層を 10 mL の 1 N 塩酸で中和し、20 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。当該抽出物を 20 mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (256 mg) を白色固体として得た (定量的)。

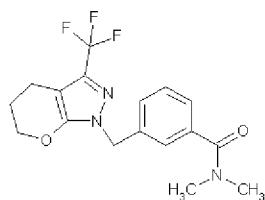
MS Found: 325 ($M^+ - H$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.95–2.03 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.44–7.49 (m, 2H), 8.02–8.05 (m, 2H). *「COOH 基」のピークは観察されなかった。

[0320] 実施例 9

N, N-ジメチル-3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンズアミド

[化136]



3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (150 mg、0.46 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に DIEA (0.50 mL、2.76 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (117 mg、1.38 mmol)

o l)、HOBt (127 mg、1.38 mmol) およびEDCI (287 mg、1.38 mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。当該混合物に20 mLのジクロロメタンを加え、15 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を30 mLの水、15 mLの1 N塩酸、15 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および15 mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物 (160 mg) を茶色ゲル状物として得た (定量的)。

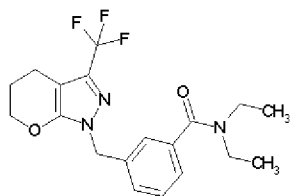
MS Found: 354 ($M^+ + H$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.86–1.93 (m, 2H), 2.56 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.21 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.19–7.32 (m, 4H).

[0321] 実施例10

N, N-ジエチル-3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンズアミド

[化137]



3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (100 mg、0.31 mmol) のジクロロメタン (3.2 mL) 溶液にDIEA (0.34 mL、1.86 mmol)、ジエチルアミン (0.1 mL、0.94 mmol)、HOBt (127 mg、0.94 mmol) およびEDCI (191 mg、0.94 mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌し

た。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）で精製して標題化合物（72mg）を黄色ゲル状物として得た（収率61%）。

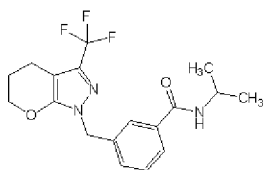
MS Found : 382 ($M^+ + H$).

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.05–1.26 (m, 6H), 1.92–1.96 (m, 2H), 2.59–2.61 (m, 2H), 3.19 (brs, 2H), 3.51 (brs, 2H), 4.24–4.27 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.19–7.34 (m, 4H).

[0322] 実施例 11

N-（1-メチルエチル）-3- { [3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] メチル} ベンズアミド

[化138]



3- { [3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] メチル} 安息香酸（100mg、0.31mmol）のジクロロメタン（3.2mL）溶液にDIEA（0.34mL、1.86mmol）、イソプロピルアミン（0.1mL、0.94mmol）、HOBt（127mg、0.94mmol）およびEDCI（191mg、0.94mmol）を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を20mLの水、10mLの

1 N塩酸、10 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10 mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）で精製して標題化合物（77 mg）を白色固体として得た（収率68％）。

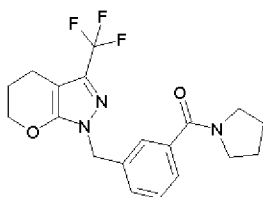
MS Found : 368 ($M^+ + H$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.91–2.00 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.21–4.29 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.10 (br, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.63–7.66 (m, 2H).

[0323] 実施例 12

1- [3- (ピロリジン-1-イルカルボニル) ベンジル] -3- (トリフルオロメチル) -1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール

[化139]



3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル]安息香酸 (200 mg、0.61 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液にDIEA (0.66 mL、3.68 mmol)、ピロリジン (0.2 mL、1.83 mmol)、HOBt (254 mg、1.83 mmol) およびEDCI (382 mg、1.83 mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20 mLのジクロロメタンを加え、20 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層を40 mLの水、20 mLの1 N塩酸、20 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および20 mLの飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）で精製して標題化合物（210mg）を黄色ゲルと状物して得た（収率91％）。

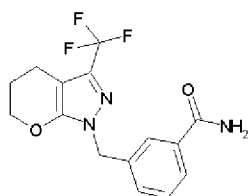
MS Found：380（M⁺+H）。

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ ppm 1.84－1.99（m，6H），2.60－2.64（m，2H），3.36－3.41（m，2H），3.60－3.64（m，2H），4.26－4.30（m，2H），5.16（s，2H），7.28－7.46（m，4H）。

[0324] 実施例13

3－{ [3－（トリフルオロメチル）－5，6－ジヒドロピラノ [2，3－c] ピラゾールー1（4H）－イル] メチル} ベンズアミド

[化140]



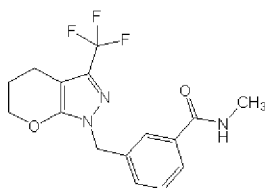
3－{ [3－（トリフルオロメチル）－5，6－ジヒドロピラノ [2，3－c] ピラゾールー1（4H）－イル] メチル} 安息香酸（130mg、0.40mmol）のジクロロメタン（2mL）溶液にオキサリルクロリド（0.052mL、0.60mmol）およびDMF（1滴）を室温に加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を2mLのTHFに溶解させた。アンモニア水（28％、0.2mL）に上記の酸クロリド溶液を室温に加え、当該混合物を室温で5時間攪拌した。当該混合物10mLの1N塩酸で洗浄した。その水層を20mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を20mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および20mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝1：1）で精製して標題化合物（105mg）を白色固体として得た（収率81％）。

MS Found : 326 ($M^+ + H$).

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.95–1.99 (m, 2H), 2.63 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.28–4.31 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.00–5.50 (brs, 1H), 6.00–6.30 (1H, brs), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.72–7.73 (m, 2H).

[0325] 実施例 14

N-メチルー3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} ベンズアミド
[化141]



3- { [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] メチル} 安息香酸 (130mg、0.40mmol) のジクロロメタン (2mL) にオキサリルクロリド (0.052mL、0.60mmol) およびDMF (1滴) を室温に加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を2mLのTHFに添加した。メチルアミン溶液 (40%、 H_2O 中、0.2mL) に上記の酸クロリド溶液を室温に加え、当該混合物を室温で5時間攪拌した。当該混合物を10mLの1N塩酸で洗浄した。その水層を20mLの酢酸エチルで2回抽出した。その有機層を20mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および20mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル=1:1) で精製して標題化合物 (80mg) を白色固体として得た (収率59%)。

MS Found : 340 ($M^+ + H$).

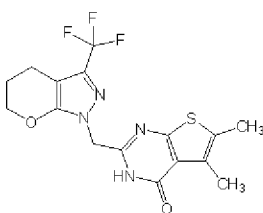
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.95–2.00 (m, 2H), 2.62 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.00 (d,

J = 4.8 Hz, 3H), 4.27–4.30 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.37–7.39 (m, 2H), 7.66–7.68 (m, 2H).

[0326] 実施例 15

5,6-ジメチル-2-[[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

[化142]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(80mg、0.32mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液にオキサリルクロリド(0.055mL、0.64mmol)およびDMF(1滴)を室温に加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を1mLのN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)に溶解した。2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキサミド(63mg、0.32mmol)のDMA(2mL)溶液に調製した酸クロリドのDMA溶液を0℃に加え、当該混合物を室温で一晩攪拌した。水を当該混合物に加えた後、室温で3時間攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄して、標題化合物(82mg)を茶色固体として得た(収率67%)。

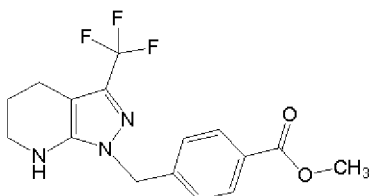
MS Found: 383 (M⁺-H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2.03–2.09 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.42 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.37 (brs, 1H).

[0327] 実施例 16

メチル 4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} ベンゾアート

[化143]



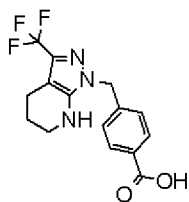
3- (トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-オン (565 mg、2.9 mmol) (参考例 13 の化合物)、4- (ヒドラジノメチル) 安息香酸メチル (参考例 3 の化合物) (522 mg、2.9 mmol)、トルエン (50 mL) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (23 mg、0.05 mmol) の混合物を 4 時間還流した後、減圧下濃縮した。残渣に THF (30 mL) およびローソン試薬 (Lawesson's reagent) (1.2 g、2.9 mmol) を加えた後、室温で 15 分攪拌後、当該混合物を加熱還流下、終夜攪拌した。溶液を室温に冷却し、シリカゲル (10 g) を加え、混合物を濃縮後、ショートシリカゲルカラムで (酢酸/酢酸エチル/石油エーテル = 2 : 18 : 80) で洗浄した。溶液を濃縮し、生成物をシリカゲル・フラッシュカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 : 酢酸エチル/石油エーテル (10 : 90) — 酢酸/酢酸エチル/石油エーテル (2 : 13 : 85)] で精製して標題化合物 (570 mg) を橙色固体 (収率 58%) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.72–1.81 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.16–3.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

[0328] 実施例 17

4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} 安息香酸

[化144]



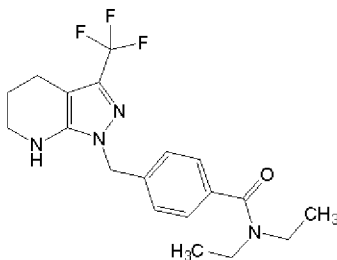
メチル 4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} ベンゾアート (570mg、1.7mmol) のTHF (8mL) /メタノール (8mL) /水 (8mL) 溶液に水酸化リチウム-水和物 (430mg、10.2mmol) を加え、室温で3時間攪拌した後、当該溶液に2N塩酸 (10mL) を加え、酢酸エチル (20mL) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、および濃縮して標題化合物 (405mg) を橙色固体として得た (収率73%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.73-1.75 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H). (*「COOH基」のピークは観察されなかった。)

[0329] 実施例18

N, N-ジエチル-4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} ベンズアミド

[化145]



4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} 安息香酸 (実施

例 17 の化合物) (300 mg、0.92 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 溶液を 0°C に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン (0.96 mL、5.6 mmol)、ジエチルアミン (0.30 mL、2.8 mmol)、HOBt (378 mg、2.8 mmol)、EDCI (540 mg、2.8 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、当該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。その有機層を水 (10 mL)、1 N 塩酸 (10 mL)、水 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、次いで飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、その残渣をクロマトグラフィー〔展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール (100 : 0-98 : 3)〕で精製して、標題化合物 (278 mg) を橙色結晶として得た (収率 80%)。

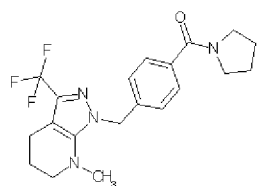
MS Found : 381 ($M^+ + H$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.06-1.15 (m, 3H), 1.16-1.30 (m, 3H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.61 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.14-3.19 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 5.17, (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

[0330] 実施例 19

7-メチルー1-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[化146]



4- { [3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1

H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル] 安息香酸 (実施例 17 の化合物) (100 mg、0.30 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を 0°C に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.8 mmol)、ピロリジン (0.077 mL、0.92 mmol)、HOBt (124 mg、2.8 mmol)、および EDCI (177 mg、2.8 mmol) を添加した。室温で 24 時間攪拌後、当該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。その有機層を水 (10 mL)、1 N 塩酸 (10 mL)、水 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、その後飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗生成物として 1-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (75 mg) を橙色油状物として得た (収率 66%)。

得られた 1-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンジル]-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (70 mg、0.19 mmol) の DMF (1.2 mL) 溶液を 0°C に冷却後、水素化ナトリウム (11 mg、0.28 mmol、60%、ミネラルオイル中) を加えた。5 分後、ヨードメタン DMF 溶液 (0.5 mL、0.22 mmol、0.43 M) を加えた。反応混合物を室温に戻して、一晩攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮し、得られた残渣を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール=98.5:1.5) で精製して標題化合物 (25 mg) を黄色油状物として得た (収率 34%)。

MS Found: 393 ($M^+ + H$).

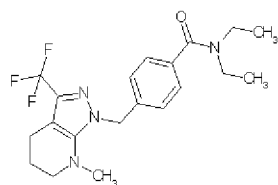
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.75-1.96 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.59 (t, $J=6.3$ Hz,

2 H), 3.02–3.06 (m, 2 H), 3.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.63 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H).

[0331] 実施例 20

N, N-ジエチル-4- { [7-メチル-3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} ベンズアミド

[化147]



N, N-ジエチル-4- { [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] メチル} ベンズアミド (140 mg、0.36 mmol) の0°CのDMF (1.4 mL) 溶液に水素化ナトリウム (22 mg、0.54 mmol、60%、ミネラルオイル中) を加えた。5分後、ヨードメタンDMF溶液 (1 mL、0.43 mmol、0.43 M) を加えた。反応混合物を室温に戻して、一晚攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール (100 : 0–98 : 1)〕で精製して標題化合物 (128 mg) を茶色油状物として得た (収率89%)。

MS Found : 395 ($M^+ + H$).

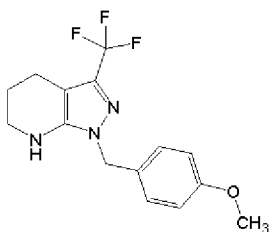
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.04–1.15 (m, 3 H), 1.15–1.25 (m, 3 H), 1.73–1.77 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.59 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.00–3.03 (m, 2 H), 3.19–3.22 (m, 2 H), 3.44–3.55 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.12 (d,

$J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H).

[0332] 実施例 2 1

1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[化148]



3-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-2-オン(参考例13の化合物)(8.0 g , 40 mmol)、および(4-メトキシベンジル)ヒドラジン(6.2 g , 40 mmol)のトルエン(100 mL)／酢酸エチル(10 mL)溶液を4時間還流した後、減圧下濃縮した。残渣を 500 mL のTHFに溶かした後、ローソン試薬(Lawesson reagent)(19.4 g , 48 mmol)を加え、 55°C で一晩攪拌し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル(4:1)〕で精製して標題化合物(7.0 g)を黄色固体として得た(収率56%)。

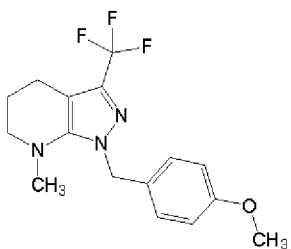
MS Found: 312 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): δ ppm 1.75 – 1.79 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.14 (br s, 1H), 3.16 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.87 (dd, $J = 6.8, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.13 (dd, $J = 6.8, 2.0 \text{ Hz}$, 2H).

[0333] 実施例 2 2

1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[化149]



1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(311mg、1.0mmol)の0℃のDMF(20mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%、ミネラルオイル中、60mg、1.5mmol)を加え、5分後、ヨードメタン(0.075mL、1.2mmol)を加えた。反応混合物を室温に暖め、一晚攪拌した。当該混合物を50mLのジエチルエーテルで抽出し、50mLの水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル(4：1)〕で精製して標題化合物(269mg)を白色固体として得た(収率83%)。

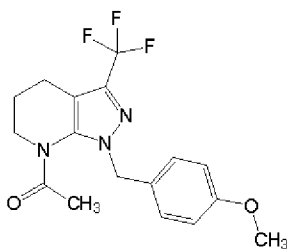
MS Found: 326 (M⁺+H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.74-1.77 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.02-3.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (dd, J=6.8, 2.0Hz, 2H), 7.11 (dd, J=6.8, 2.0Hz, 2H).

[0334] 実施例23

7-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[化150]



1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(311mg、1.0mmol)の0℃のDMF(20mL)に水素化ナトリウム(60%、ミネラルオイル中、60mg、1.5mmol)を加えた。5分後、無水酢酸(0.15mL、1.5mmol)を加えた。反応混合物を室温に暖め、一晚攪拌した。当該混合物を50mLのジエチルエーテルで抽出し、50mLの水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル(4：1)〕で精製して標題化合物(300mg)を黄色固体として得た(収率85%)。

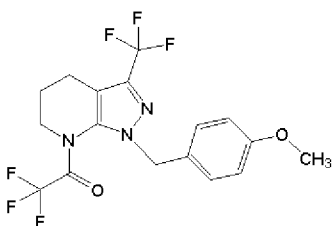
MS Found: 354 (M⁺+H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.89-1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.43 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 2H).

[0335] 実施例24

1-(4-メトキシベンジル)-7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

[化151]



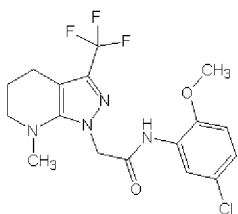
1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(実施例21の化合物)(311mg、1.0mmol)の0℃のジクロロメタン(5mL)溶液にトリエチルアミン(0.83mL、6.0mmol)を加えた。5分後、無水トリフルオロ酢酸(0.42mL、3.0mmol)を加えた。反応混合物を室温に暖め、2時間攪拌した。当該混合物を50mLの水に注ぎ、50mLのジクロロメタンで抽出し、50mLの1N塩酸および50mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル(5:1)〕で精製して標題化合物(300mg)を黄色固体として得た(収率73%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.97–2.03 (m, 2H), 2.75 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 3.50–3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.78–6.82 (m, 2H), 6.94–6.96 (m, 2H).

[0336] 実施例25

N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]アセトアミド

[化152]



[7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]酢酸（参考例16の化合物）（320mg、1.22mmol）のジクロロメタン（5mL）溶液にオキサリルクロリド（0.16mL、1.83mmol）およびDMF（1滴）を0℃で加え、窒素雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を2mLの1,2-ジクロロエタンに溶かした。5-クロロ-2-メトキシフェニルアミン（192mg、1.22mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）（15mg、0.122mmol）およびピリジン（0.2mL、2.44mmol）の混合物を前記反応溶液に加え、室温で4時間攪拌した。当該混合物に50mLのジクロロメタンを加え、30mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および20mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）で精製して標題化合物（200mg）を白色固体として得た（収率41%）。

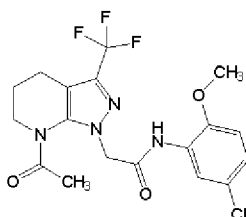
MS Found: 403 ($M^+ + H$).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.78–1.80 (m, 2H), 2.60–2.63 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.07–3.10 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.97 (brs, 1H).

[0337] 実施例26

2-[7-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]-N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アセトアミド

[化153]



[7-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]酢酸 (72 mg、0.25 mmol) のジクロロメタン (2 mL) にオキサリルクロリド (0.033 mL、0.37 mmol) および DMF (1 滴) を 0℃ で加え、窒素雰囲気下、1 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を 2 mL の 1,2-ジクロロエタンに溶解した。5-クロロ-2-メトキシフェニルアミン (39 mg、0.25 mmol)、DMAP (3 mg、0.025 mmol) およびピリジン (0.03 mL、0.50 mmol) の混合物に前記反応溶液を加え、室温で 4 時間攪拌した。当該混合物に 20 mL のジクロロメタンを加え、10 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を 10 mL の水、10 mL の 1 N 塩酸、10 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および 10 mL の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取 TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物 (19 mg) を白色固体として得た (収率 18%)。

MS Found : 431 ($M^+ + H$).

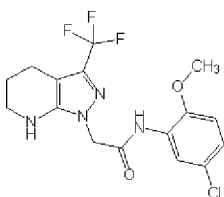
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 1.96–2.02 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.77 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.70–3.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H).

[0338] 実施例 27

N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]酢酸

チル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] アセトアミド

[化154]



N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[[7-(トリフルオロアセチル)-3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル] アセトアミドおよびN-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル] アセトアミドの混合物(参考例23)(130mg)をTHF(2mL)、メタノール(2mL)および水(1mL)の溶液に水酸化リチウム水和物(45mg、1.08mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。その溶媒を減圧下濃縮して、その残渣を20mLの酢酸エチルで洗浄した。水層を10mLの1N塩酸で中和し、10mLの酢酸エチルで2回抽出した。その抽出物10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、その残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=2:1)で精製して標題化合物(40mg)を白色固体として得た(2工程の収率 19%)。

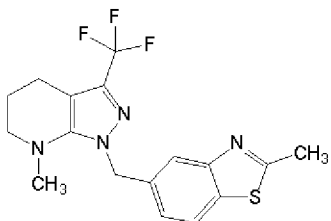
MS Found: 389 (M⁺+H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.84-1.87 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.74 (brs, 1H). *「NH基」のピークは観察されなかった。

[0339] 実施例28

7-メチル-1-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[化155]



7-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(参考例14の化合物)(102 mg、0.50 mmol)の0°CのDMF(2 mL)溶液に水素化ナトリウム(60%、ミネラルオイル中、30 mg、0.75 mmol)を加えた。5分後、5-(ブロモメチル)-2-メチル1,3-ベンゾチアゾール(145 mg、0.60 mmol)を加えた。反応混合物を室温に戻して、一晩攪拌した。当該混合物を20 mLの水に注ぎ、20 mLのジエチルエーテルで抽出し、20 mLの水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：石油エーテル／酢酸エチル(4:1)〕で精製して標題化合物(23 mg)を黄色固体として得た(収率12%)。

MS Found: 367 (M⁺+H).

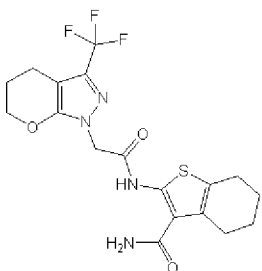
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.74–1.80 (m, 2H), 2.59–2.63 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 3.03–3.06 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H).

[0340] 実施例29

2-({[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル}アミノ)-4,5,6,

7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

[化156]



[3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] 酢酸（参考例 11 の化合物）（80 mg、0.32 mmol）のジクロロメタン（2 mL）溶液にオキサリルクロリド（0.055 mL、0.64 mmol）および DMF（1 滴）を窒素雰囲気下、0℃で加え、1 時攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を DMA（1 mL）に溶解した。2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド（63 mg、0.32 mmol）の DMA（2 mL）に前記酸クロリドの溶液を 0℃で加え、当該混合物を室温で一晩攪拌した。水を当該混合物に加えた後、室温で 3 時間攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄して、標題化合物（54 mg）を茶色固体として得た（収率 39%）。

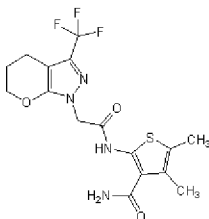
MS Found : 429 (M⁺+H) .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.84–1.87 (m, 4H), 2.04 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.70–2.72 (m, 6H), 4.37 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 12.22 (br s, 1H).

[0341] 实施例 30

4, 5-ジメチル-2-（{ [3-（トリフルオロメチル）-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1（4H）-イル] アセチル} アミノ）チオフェン-3-カルボキサミド

[化157]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(100mg、0.40mmol)のジクロロメタン(3.2mL)溶液にDIEA(0.44mL、2.40mmol)、2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキサミド(204mg、1.20mmol)、HOBt(162mg、1.20mmol)およびEDCI(230mg、1.20mmol)を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)で精製して標題化合物(90mg)を白色固体として得た(収率56%)。

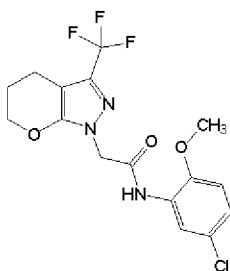
MS Found: 403 ($M^+ + H$).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.03–2.06 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.71 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.75 (brs, 2H), 12.07 (brs, 1H).

[0342] 実施例31

N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化158]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(80mg、0.32mmol)のジクロロメタン(2mL)にオキサリルクロリド(0.055mL、0.64mmol)およびDMF(1滴)を窒素雰囲気下、0℃で滴下した。1時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を2mLの1,2-ジクロロエタンに溶解した。5-クロロ-2-メトキシアニリン(50mg、0.32mmol)、DMAP(3.9mg、0.032mmol)およびピリジン(0.05mL、0.64mmol)の溶液に前記酢酸クロリドの溶液を加え、80℃で1.5時間攪拌した。当該混合物に20mLのジクロロメタンを加え、20mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機層を20mLの水、10mLの1N塩酸、10mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10mLの飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)で精製して標題化合物(70mg)を白色固体として得た(収率56%)。

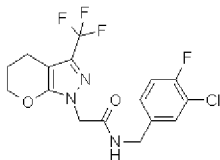
MS Found: 390 ($M^+ + H$).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.01–2.07 (m, 2H), 2.70 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.99 (br s, 1H).

[0343] 実施例 3 2

N-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）-2-〔3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロピラノ〔2,3-c〕ピラゾール-1（4H）-イル〕アセトアミド

[化159]



〔3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロピラノ〔2,3-c〕ピラゾール-1（4H）-イル〕酢酸（参考例 11 の化合物）（100 mg、0.40 mmol）および DMF（5 mL）の混合物に EDCI（115 mg、0.60 mmol）、HOBt-水和物（81 mg、0.60 mmol）、および 1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）メタンアミン（96 mg、0.60 mmol）を室温に加えた後、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（60：40-20：80）〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物（53.6 mg）を無色結晶として得た（収率 34%）。

MS Found：392（M+H）。

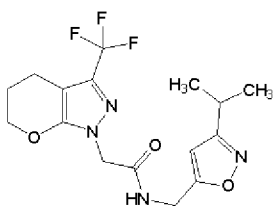
¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ ppm 1.95-2.06（2H, m）, 2.65（2H, t, J=6.3 Hz）, 4.30-4.37（2H, m）, 4.41（2H, d, J=6.1 Hz）, 4.69（2H, s）, 6.56（1H, br s）, 7.06-7.13（2H, m）, 7.22-7.31（1H, m）。

[0344] 実施例 3 3

N-〔〔3-（1-メチルエチル）イソオキサゾール-5-イル〕メチル〕

－2－[3－（トリフルオロメチル）－5，6－ジヒドロピラノ[2，3－c]ピラゾール－1（4H）－イル]アセトアミド

[化160]



[3－（トリフルオロメチル）－5，6－ジヒドロピラノ[2，3－c]ピラゾール－1（4H）－イル]酢酸（参考例11の化合物）（300mg、1.2mmol）、THF（6ml）およびDMF（6滴）の混合物にオキサリルクロリド（304mg、2.4mmol）を0℃で加え20分撹拌した後、室温で40分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、DMA（6mL）を加えた。これを1－[3－（1－メチルエチル）イソオキサゾール－5－イル]メタンアミン塩酸塩（233mg、1.3mmol）、トリエチルアミン（146mg、1.4mmol）およびDMA（6mL）の混合物に0℃で加え10分撹拌した後、室温で6時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（75：25→40：60）〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物（290.8mg）を無色結晶として得た（収率65%）。

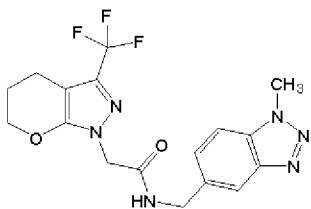
MS Found：373（M+H）。

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ ppm 1.26（6H，d，J=6.8Hz），1.79-2.27（2H，m），2.66（2H，t，J=6.3Hz），3.02（1H，m）4.24-4.43（2H，m）4.53（2H，d，J=5.7Hz）4.68（2H，s）6.03（1H，s）6.68（1H，brs）。

[0345] 実施例34

N-[(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化161]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(100mg、0.40mmol)およびDMF(5mL)の混合物にEDCI(115mg、0.60mmol)、HOBt-水和物(81mg、0.60mmol)、および1-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)メタンアミン(71mg、0.60mmol)を室温で加えた後、2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物(31.9mg)を無色結晶として得た(収率20%)。

MS Found: 395 (M+H).

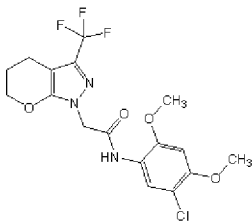
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.94-2.06 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.29 (3H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.62 (1H, brs), 7.39-7.51 (2H, m), 7.85 (1H, s).

[0346] 実施例35

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4

H) -イル] アセトアミド

[化162]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(200mg、0.8mmol)、THF(4mL)およびDMF(4滴)の混合物にオキサリルクロリド(203mg、1.6mmol)を0℃で加え20分攪拌した後、室温で40分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、DMA(4mL)を加えた。これを5-クロロ-2,4-ジメトキシアニリン(165mg、0.9mmol)およびDMA(4mL)の混合物に0℃で加え10分攪拌した後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(70:30-20:80)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物(175.0mg)を無色結晶として得た(収率52%)。

MS Found: 420 (M+H).

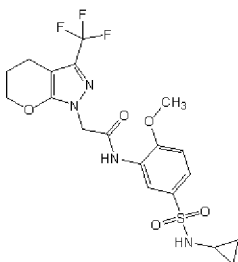
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.94-2.14 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.27-4.41 (2H, m), 4.75 (2H, s), 6.48 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, brs).

[0347] 実施例36

N-[5-(シクロプロピルスルファモイル)-2-メトキシフェニル]-

2- [3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c]
] ピラゾール-1 (4H) -イル] アセトアミド

[化163]



[3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H) -イル] 酢酸 (参考例 11 の化合物) (100 mg、0.40 mmol) および DMF (5 mL) の混合物に EDCI (115 mg、0.60 mmol)、HOBt-水和物 (81 mg、0.60 mmol)、および 3-アミノ-N-シクロプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (107 mg、0.60 mmol) を室温で加えた後、48 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (75.6 mg) を無色結晶として得た (収率 40%)。

MS Found: 475 (M+H).

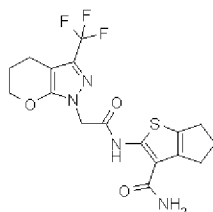
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.54-0.70 (4H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.18-2.35 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.30-4.42 (2H, m), 4.79 (3H, br s), 6.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.14 (1H, s).

[0348] 実施例 37

2- ([3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-

ーc] ピラゾールー1 (4H) -イル] アセチル] アミノ) -5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-3-カルボキサミド

[化164]



[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾールー1 (4H) -イル] 酢酸 (参考例 11 の化合物) (100 mg、0.4 mmol)、THF (2 mL) および DMF (2 滴) の混合物にオキサリルクロリド (102 mg、0.8 mmol) を 0°C で加え 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、DMA (2 mL) を加えた。これを 2-アミノ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-3-カルボキサミド (80 mg、0.4 mmol) および DMA (2 mL) の混合物に 0°C で加え 10 分攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (75 : 25-40 : 60)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (80.1 mg) を無色結晶として得た (収率 48%)。

MS Found : 415 (M+H) .

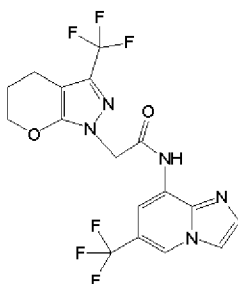
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.94-2.11 (2H, m), 2.39-2.57 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.88 (4H, t, J=7.2 Hz), 4.27-4.44 (2H, m), 4.88 (2H, s), 5.59 (2H, brs), 12.04 (1H, brs) .

[0349] 実施例 38

2-[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c]

] ピラゾールー 1 (4H) -イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド

[化165]



[3- (トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾールー 1 (4H) -イル] アセチルクロリド (参考例 12 の化合物) (268 mg、0.999 mmol) のジクロロメタン (8.00 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.232 mL、1.66 mmol)、次いで 6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (参考例 28 の化合物) (168 mg、0.833 mmol) を 0°C で滴下した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1-1:1)] で精製して標題化合物 (77.0 mg) を黄色固体として得た (収率 21%)。

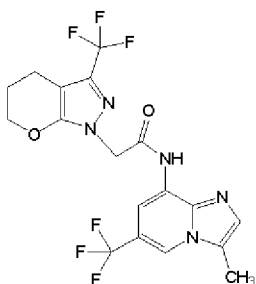
MS Found: 434.2 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.03 (2H, m), 2.69 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.90 (2H, s), 7.62 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.38 (1H, brs).

[0350] 実施例 39

N- [3-メチルー 6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピ

リジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド
[化166]



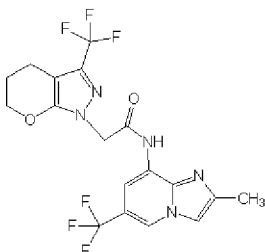
[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチルクロリド(参考例12の化合物)(268mg、0.999mmol)のジクロロメタン(8.00mL)溶液にトリエチルアミン(0.232mL、1.66mmol)、次いで3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(参考例31の化合物)(179mg、0.833mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)および飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(5:1-1:1)〕で精製して標題化合物(144mg)を黄色固体として得た(収率38%)。

MS Found: 448.3 (M+H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2.03 (2H, m), 2.50 (3H, d, J=0.8Hz), 2.68 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.90 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=0.8Hz), 7.98 (1H, d, J=1.2Hz), 8.27 (1H, d, J=1.6Hz), 8.32 (1H, brs).

[0351] 実施例40

N-〔2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-イル〕-2-〔3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ〔2, 3-c〕ピラゾール-1(4H)-イル〕アセトアミド
[化167]



〔3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ〔2, 3-c〕ピラゾール-1(4H)-イル〕アセチルクロリド(参考例12の化合物)(268mg、0.999mmol)のジクロロメタン(8.00mL)溶液にトリエチルアミン(0.232mL、1.66mmol)、次いで2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-アミン(参考例34の化合物)(179mg、0.833mmol)を0℃で滴下した。その反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)および飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(5:1-1:1)〕で精製して標題化合物(141mg)を黄色固体として得た(収率37%)。

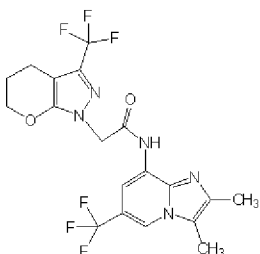
MS Found: 448.2 (M+H).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2.03 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.69 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.89 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=0.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=1.2Hz), 8.47 (1H, brs).

[0352] 実施例41

N- [2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル] -2-[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ[2, 3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化168]



[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ[2, 3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(200mg、0.80mmol)、2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン(参考例45の化合物)(180mg、0.8mmol)、トリエチルアミン(0.33ml、2.4mmol)およびDMF(4ml)の混合物にブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)(560mg、1.2mmol)、を0℃で加えた後、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(85:15-50:50)〕により精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物(160mg)を無色結晶として得た(収率43%)。

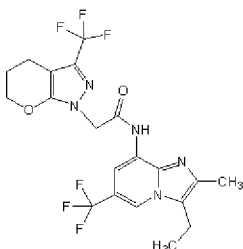
MS Found: 462 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.97-2.08 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=6.2Hz), 4.32-4.41 (2H, m), 4.89 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=1.5Hz), 9.39 (1H, brs).

[0353] 実施例 4 2

N- [3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -2-[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H)-イル] アセトアミド

[化169]



[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1 (4H)-イル] アセチルクロリド (参考例 12 の化合物) (268 mg、0.999 mmol) のジクロロメタン (8.00 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.232 mL、1.66 mmol)、次いで 3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (参考例 39 の化合物) (150 mg、0.617 mmol) を 0℃ で滴下した。反応混合物を室温で 5 時間で攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (50 mL) を抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1-1:1)] で精製して標題化合物 (160 mg) を黄色固体として得た (収率 54%)。

MS Found: 476.3 (M+H).

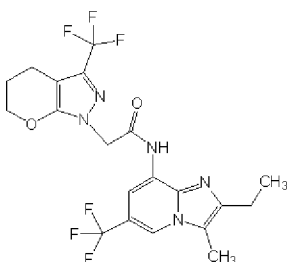
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.02 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.68 (2H, m), 2.88 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.36 (2H, m), 4.88 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.19 (1

H, d, J = 1.2 Hz), 9.41 (1H, brs).

[0354] 実施例 43

N-[2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化170]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチルクロリド(参考例12の化合物)(268mg、0.999mmol)のジクロロメタン(8.00mL)溶液にトリエチルアミン(0.232mL、1.66mmol)、次いで2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(参考例42の化合物)(203mg、0.833mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)および飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(5:1-1:1)〕で精製して標題化合物(160mg)を黄色固体として得た(収率40%)。

MS Found: 476.3 (M+H).

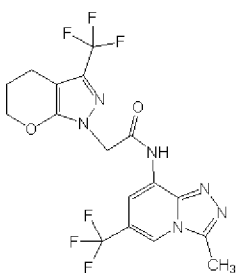
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.29 (3H, t, J=7.6Hz), 2.02 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.67-2.76 (4H, m), 4.36 (2H, m), 4.90 (2H,

s), 7.90 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=1.6 Hz), 9.33 (1H, br s).

[0355] 実施例 44

N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化171]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチルクロリド(参考例12の化合物)(271mg、1.01mmol)のジクロロメタン(5.00mL)溶液にトリエチルアミン(0.374mL、2.69mmol)、次いで3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-アミン(参考例50の化合物)(150mg、0.694mmol)を0℃で滴下した。その反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)および飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(5:1)〕で精製して標題化合物(40.0mg)を黄色固体として得た(収率14%)。

MS Found: 449.2 (M+H).

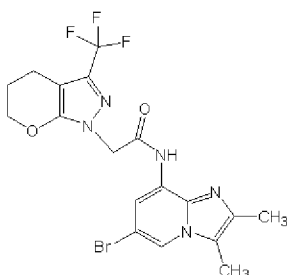
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2.02-2.0

7 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.80 (3H, s), 4.40 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 4.96 (2H, s), 7.96 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.49 (1H, br s).

[0356] 実施例 45

N-(6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化172]



6-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(参考例53の化合物)(1.50g、6.25mmol)、[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(1.56g、6.25mmol)、ホウ酸(1.16g、18.75mmol)のクロロベンゼン(300mL)溶液を24時間還流し、ディーン・スターク(dean stark)装置に水素化カルシウムを用いて水を除去した後、冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を塩基性カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:100%クロロホルム〕で精製して標題化合物(2.5g)を茶色固体として得た(収率83%)。

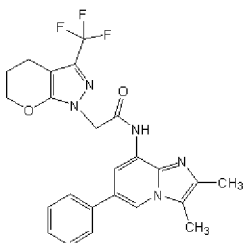
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2.01-2.08 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.70 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.20 (d,

$J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 9.40 (br s, 1 H).

[0357] 実施例 46

N-(2,3-ジメチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化173]



N-(6-ブromo-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド (実施例 45 の化合物) (268 mg, 0.57 mmol)、フェニルボロン酸 (139 mg, 1.14 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (51 mg, 0.11 mmol)、炭酸カリウム (236 mg, 1.71 mmol) のジメトキシエタン (24 mL) / 水 (6 mL) を窒素雰囲気下、一晚攪拌した。当該混合物 50 mL のクロロホルムで抽出し、50 mL の水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を塩基性カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム〕で精製して標題化合物 (250 mg) を白色固体として得た (収率 93%)。

MS Found: 470 ($M^+ + H$).

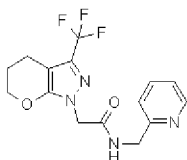
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.00–2.08 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.68–2.73 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.37–7.40 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (s

, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (brs, 1H).

[0358] 実施例 47

N-(2-ピリジルメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化174]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(100mg, 0.40 mmol) およびDMF (5 mL) の混合物にトリエチルアミン(121 mg, 1.20 mmol)、2-ピコリルアミン(59 mg, 0.40 mmol)、およびPyBrop (280 mg, 0.60 mmol) を0℃で加え5分撹拌した後、室温下で20時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (40:60-10:90)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (72.3 mg) を無色結晶として得た(収率53%)。

MS Found: 341 (M⁺+H).

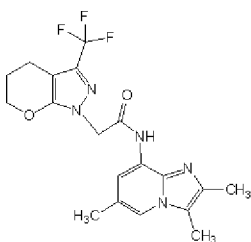
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.91-2.08 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.26-4.40 (2H, m), 4.56 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.72 (2H, s), 7.12-7.26 (2H, m), 7.44 (1H, brs), 7.64 (1H, td, J=7.8, 1.9 Hz), 8.42

− 8. 58 (1 H, m) .

[0359] 実施例 48

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]
ピラゾール-1(4H)-イル]-N-(2,3,6-トリメチルイミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アセトアミド

[化175]



N-(6-ブromo-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-
イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,
3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド(実施例45の
化合物)(800mg、1.69mmol)、ジメチル亜鉛(17mL、1
7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(192mg
、0.08mmol)、ヨウ化銅(I)(16mg、0.08mmol)お
よび1,2-ジメトキシエタン(32mL)の混合物を窒素雰囲気下、60
°Cで終夜撹拌した。セライトを用いて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し
た。残渣を分取HPLCで精製して標題化合物(125mg)を白色固体と
して得た(収率17%)。

MS Found: 408 (M⁺⁺H) .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.01
−2.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H),
2.38 (s, 3H), 2.68−2.71 (m, 2H), 4.36−4.
38 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.9
4 (s, 1H). (*「NH基」のピークは観察されなかった。)

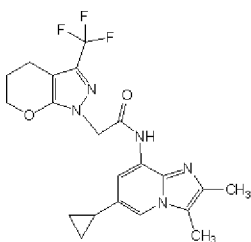
[0360] 実施例 49

N-(6-シクロプロピル-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-[3-

(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]
アセトアミド

N-(6-シクロプロピル-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ
ピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化176]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピ
ラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(90mg、0.
36mmol)、6-シクロプロピル-2,3-ジメチルイミダゾ[1,
2-a]ピリジン-8-アミン(参考例55の化合物)(66mg、0.3
3mmol)、ホウ酸(51mg、0.82mmol)のクロロベンゼン(50mL)溶液を24時間還流し、ディーン・スターク(dean stark)装置に水素化カルシウムを用いて水を除去した後、冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を塩基性カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:100%クロロホルム〕で精製して標題化合物(144mg)を茶色固体として得た(収率98%)。

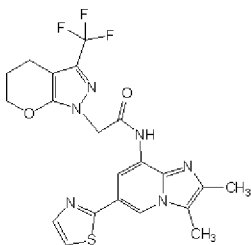
MS Found: 434 (M⁺+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.70-0.74 (m, 2H), 0.92-0.96 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.37-4.39 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1H). (*「NH基」のピークは観察されなかった。)

[0361] 実施例 50

N-〔2, 3-ジメチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)イミダゾ
〔1, 2-a〕ピリジン-8-イル〕-2-〔3-(トリフルオロメチル)
-5, 6-ジヒドロピラノ〔2, 3-c〕ピラゾール-1(4H)-イル〕
アセトアミド

[化177]



N-(6-ブromo-2, 3-ジメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8
-イル)-2-〔3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ〔
2, 3-c〕ピラゾール-1(4H)-イル〕アセトアミド(実施例45の
化合物)(400mg、0.85mmol)、2-(トリブチルスタンナ
ル)-1, 3-チアゾール(700mg、1.87mmol)、テトラキス
トリフェニルホスフィンパラジウム(196mg、0.17mmol)、ヨ
ウ化銅(I)(32mg、0.17mmol)およびDMF(16mL)の
混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分攪拌した。反応液をク
ロロホルム(100mL)で抽出後、有機層を水(100mL)で2回洗浄
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取TLCで精
製して標題化合物(55mg)を黄色固体として得た(収率15%)。

MS Found: 477 (M⁺+H).

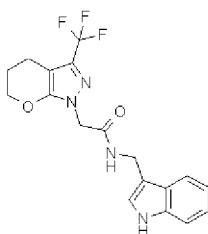
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.05-
2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.
72 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.38-4.41 (m, 2H),
4.96 (s, 2H), 7.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.87
(d, J=3.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.2 Hz, 1H),
8.56 (d, J=1.2 Hz, 1H). (*「NH基」のピークは観察さ

れなかった。)

[0362] 実施例 5 1

N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[化178]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例 11の化合物)(143mg、0.57mmol)およびDMF(9ml)の混合物にトリエチルアミン(174mg、1.72mmol)、1-(1H-インドール-3-イル)メタンアミン(84mg、0.57mmol)、およびPyBrop(401mg、0.86mmol)を0℃で加えた後、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20-40:60)〕により精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより標題化合物(171.7mg)を無色結晶として得た(収率79%)。

MS Found: 378 (M).

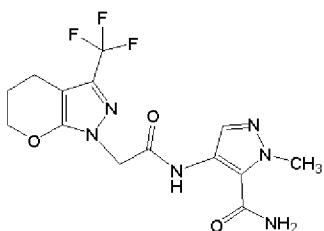
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.83-1.95 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=6.3Hz), 4.17-4.26 (2H, m), 4.60-4.69 (4H, m), 6.33 (1H, br s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m),

8. 05 (1H, brs).

[0363] 実施例 52

1-メチル-4-({[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル}アミノ)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

[化179]



[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(参考例11の化合物)(100mg、0.40mmol)、THF(2mL)およびDMF(2滴)の混合物にオキサリルクロリド(102mg、0.80mmol)を0℃で加え2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、DMA(2mL)を加えた。これを4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(62mg、0.44mmol)およびDMA(2mL)の混合物に0℃で加え10分攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(70:30-10:90-0:100)〕により精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより標題化合物(55.1mg)を無色結晶として得た(収率37%)。

MS Found: 373 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.94-2.13 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.4Hz), 4.09 (3H, s), 4.31-4.42 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.89 (2H, brs), 7.91 (1H, s), 8.67 (1H, brs).

[0364] 実施例53

N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例32と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.97–2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.06 (3H, s), 4.32–4.45 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.46–7.59 (1H, m), 7.66–7.81 (2H, m), 8.09 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 8.68 (1H, brs).

mp: 187–189 °C

[0365] 実施例54

N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[0366] A) 2-メチル-8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (868 mg) のエタノール (17 mL) 溶液にヒドラジン-水和物を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下で5分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。オルト酢酸トリメチル (16 mL) を室温下加えた。反応混合物を80 °Cで終夜攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (141 mg) を黄色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 247.1.

[0367] B) 2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン

10%パラジウム-炭素 (50%wet, 120 mg) および2-メチル-8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (130 mg) のTHF (50 mL

) 混合液を水素雰囲気下14時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して標題化合物 (115 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), 4.72 (2H, brs), 6.67 (1H, s), 8.27 (1H, s).

[0368] C) N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)イル]アセトアミド

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)イル]酢酸(参考例11の化合物) (126 mg)、脱水THF (3 mL)、および脱水DMF (3 滴) の混合物にオキサリルクロリド (129 mg) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下で20分間攪拌後、室温下で40分間攪拌した。溶媒および過剰のオキサリルクロリドを減圧下留去し、脱水THF (3 mL) を加えた。これを、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-アミン (110 mg)、トリエチルアミン (62 mg) および脱水THF (3 mL) の混合物に氷冷下で加えた。反応混合物を室温下で4時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (34 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.14 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.32-4.41 (2H, m), 4.88 (2H, s), 8.54 (2H, brs), 9.55 (1H, brs).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.3.

mp: 210-211 °C

[0369] 実施例55

3-(トリフルオロメチル)-1-[3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ベンジル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0370] A) {3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]フェニル}メタノール

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(参考例26の化合物) (532 mg)、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸 (319 mg) および1,2-ジメトキシエタン (5 mL) の混合物に、炭酸ナトリウム (1060 mg)、水 (5 mL) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (145 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで150分間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (400 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.43–7.55 (3H, m), 7.76–7.79 (2H, m), 7.90–7.92 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.51–8.52 (1H, m). * 「OH基」のピークは観察されなかった。

[0371] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ベンジル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール(参考例9の化合物) (116 mg)、{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]フェニル}メタノール (176 mg)、トリブチルホスフィン (122 mg) およびトルエン (4 mL) の混合物に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (229 mg) を-78 °Cで加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、-78 °Cで10分間攪拌後、室温下で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.91–2.04 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.26–4.34 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.5 Hz),

7.78 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.84–7.88 (1H, m), 7.95–8.00 (1H, m), 8.48–8.53 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 467.3.

mp: 125–126 °C

[0372] 実施例56

3-(トリフルオロメチル)-1-{4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ベンジル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール
実施例55と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 467.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89–2.06 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.25–4.38 (2H, m), 5.21 (2H, s), 7.36–7.47 (3H, m), 7.77 (2H, dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz), 7.92–7.99 (2H, m), 8.42–8.55 (1H, m).

mp: 135–137 °C

[0373] 実施例57

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

[0374] A) 2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(50.0g、240 mmol)および塩化ホスホリル(224 mL)の混合物を110°Cで終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(300 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)で中和した後、酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(10:1)〕で精製して標題化合物(52.8 g)を黄色油状物として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 208.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.89 (1H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz).

[0375] B) 2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(20.0g、88.0 mmol)のエタノール(100 mL)溶液にヒドラジン-水和物(9.13mL、88.0 mmol)を室温で加えた。反応混合物を0.5時間室温で攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水(100 mL)で希釈した後、酢酸エチル(100 mL)で3回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物(19.0 g)を暗茶色油状物として得て、精製することなく次の工程に用いた。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.43 (2H, s), 8.67 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 9.28 (1H, s).

[0376] C) 8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(30.0 mg、0.135 mmol)およびギ酸(3 mL)の混合物を85°Cで16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈した後、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(10 : 1)〕で精製して標題化合物(20 mg)を黄色油状物として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.29 (1H, dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz).

[0377] D) 6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-アミン

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(15.0 mg、0.065 mmol)、およびエタノール(2 mL)の混合物に10%パラジウム炭素(13.7 mg)を室温で加えた後、水素気流下、3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(10 : 1)〕により精製することにより、標題化合物(11.4 mg)を白色結晶として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 203. 2.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.10 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.38 (1 H, s).

[0378] E) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-8-イル]アセトアミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435. 2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.96-2.11 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.32-4.44 (2H, m), 4.91 (2H, s), 8.36 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.48 (1H, s).

[0379] 実施例58

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-8-イル]アセトアミド

[0380] A) 8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (10.0 g、45.0 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (50 mL) の混合物を85°Cで16時間加熱した。析出した固体をろ取した後、エーテル (100 mL) で3回洗浄した後、25°Cで乾燥して標題化合物 (6.77 g) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.17 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.33 (1H, s).

[0381] B) 6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-アミン

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (6.50 g、28.0 mmol) の水 (100 mL) と酢酸 (20 mL) の混合溶液に鉄粉 (15.6 g、28.0 mmol) 室温で加えた。混合物を50°Cで2時間加熱した後、室温に冷

却した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を水(100 mL)と酢酸エチル(200 mL)で希釈した後、混合物を室温で30分間攪拌した。水層を分離して、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した後。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(1 : 1)〕で精製して標題化合物(1.50g)を茶色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 203.2.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.25 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.86 (1H, s).

[0382] C) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.96-2.13 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.32-4.48 (2H, m), 4.96 (2H, s), 8.21-8.30 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.90 (1H, s), 9.54 (1H, s).

[0383] 実施例59

N-[3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[0384] A) 8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン 塩酸塩 (8.00 g)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(10.0 g)およびTHF (200 mL)の混合物を85 °Cで16時間攪拌した。析出物をろ取し、ヘキサンで洗浄して、標題化合物(5.10 g)を茶色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 249.0.

[0385] B) 3-メトキシ-8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (40.0 mg) と炭酸カリウム (44.6 mg) のDMF (2.0 mL) 溶液 にヨードメタン (0.756 mL) を室温で加えた後、反応混合物を50 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出後、合わせた抽出液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、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(8.10 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , Varian 400 MHz) δ 4.23 (3H, t, $J = 1.4$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.03 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 0.8 Hz).

[0386] C) 3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-アミン

3-メトキシ-8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (43.0 mg) とPd/C (5 wt%, 34.9 mg) のエタノール (5.0 mL) 懸濁液を室温で2時間、水素気流下、攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(35.0 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.2.

^1H NMR (CDCl_3 , Varian 400 MHz) δ 4.11 (3H, s), 7.60 (2H, s), 6.70 (1H, s), 8.18 (1H, s).

[0387] D) N-[3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.98-2.09 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 6.0$ Hz),

4.13 (3H, s), 4.34–4.42 (2H, m), 4.88 (2H, s), 8.44–8.49 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.34 (1H, s).

[0388] 実施例60

3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0389] A) {5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]チオフェン-2-イル}メタノール

(5-ホルミルチオフェン-2-イル)ボロン酸 (300 mg) の2-プロパノール (3.0 mL) 懸濁液にテトラヒドロホウ素酸ナトリウム (90.9 mg) を0 °Cで加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣をDME (5.0 mL) に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (111 mg) および2N炭酸ナトリウム水溶液を加え、100 °Cで21.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (204.5 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 299.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.90 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.44 (1H, quin, $J = 1.3$ Hz).

[0390] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

{5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]チオフェン-2-イル}メタノール (119 mg) のTHF (4.0 mL) 溶液に3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール (76.7 mg)、トリフェニ

ルホスフィン (136 mg) およびDIAD (102 μ L) を0 °Cで加えた。反応溶液を0 °Cで1時間攪拌後、室温に昇温しさらに13時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) および分取HPLCで精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し標題化合物 (23.1 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92–2.05 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.28–4.38 (2H, m), 5.34 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.49–7.55 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.41–8.46 (1H, m).

[0391] 実施例61

N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[0392] A) 6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボン酸メチル

6-アミノピリジン-3-カルボン酸メチル (35.0 g) の無水THF (767 mL) 溶液にNBS (49.1 g) を0 °Cで少しづつ加えた後、反応混合物を室温で、17時間攪拌した。水(2 L)を加えて、析出した結晶をろ取し、水(700 mL)で洗浄した後、減圧下で乾燥して標題化合物 (27.2 g) を白色固体として得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.89 (3H, s), 5.35 (2H, brs), 8.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

[0393] B) 8-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル

6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボン酸メチル (27.2 g)、2-クロロアセトアルデヒド(45%水溶液、1.24.6 g) およびエタノール (392 mL) の混合物を85 °Cで24時間加熱攪拌した。室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400 mL)を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（14.7 g）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.97 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.91 (1H, s).

[0394] C) 8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル

8-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル（14.7 g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)（2.64 g）、ベンゾフェノンイミン（11.6 mL）、炭酸セシウム（28.2 g）、2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（BINAP）（5.38 g）、およびトルエン（192 mL）の混合物を95°Cで6日間、アルゴン気流下、撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、セライトでろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に6N 塩酸（150 mL）を加え、混合物を30分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（200 mL）を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（7.20 g）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.92 (3H, s), 4.60 (2H, brs), 6.86 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.59 (2H, s), 8.40 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0395] D) 2-(8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)プロパン-2-オール

8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル（2.00 g）、HMPA（3.64 mL）、および無水THF（35 mL）の混合物にメチルリチウム（1.6 M エーテル溶液、39.2 mL）を-78°Cで滴下して加えた後、-78°Cで30分間、室温で2日間撹拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで4回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（390 mg）を茶色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.59 (6H, s), 4.47 (2H, brs), 6.40 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.49–7.50 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz). * 「OH基」のピークは観察されなかった。

[0396] E) N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.3.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (6H, s), 1.97–2.04 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.30–4.40 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.48 (1H, brs), * 「OH基」のピークは観察されなかった。

[0397] 実施例62

8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

[0398] A) 8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸

8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (3.20 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(16.7 mL)、およびメタノール (30 mL)の混合物を室温で17時間攪拌した。10% クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取し、水(50 mL)で洗浄し、標題化合物 (2.70 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.81 (2H, brs), 6.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 12.85 (1H, brs).

[0399] B) 8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

8-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(2.70 g)、塩化アンモニウム(2.45 g)、HOBt (2.80 g)、EDCI (3.51 g)、DIEA (7.99 mL)、およびTHF (50.8 mL)の混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メ

タノール)で精製し、標題化合物 (2.00 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 177.1.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.72 (2H, brs), 6.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.48 (1H, s), 7.83 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz).

[0400] C) 8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル]アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド

[0401] 実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 409.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88-1.99 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.28-4.38 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.43 (1H, brs), 7.67 (1H, s), 8.00 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.61 (1H, s).

[0402] 実施例63

N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[0403] A) 6-クロロ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸メチル

6-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸メチル(60.0 g)と塩化チオニル(119 mL)の混合物にDMF(2.52 mL)を0°Cで滴下して加えた後、80°Cで17時間、攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン(700 mL)の溶解し、メタノール(350 mL)を0°Cで滴下して加えた後、室温に戻した。反応混合物に水(600 mL)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(48.0 g)を茶色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.03 (3H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.18 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0404] B) 6-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸メチル

6-クロロ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸メチル (48.0 g) のTHF (169 mL) と1,4-ジオキサン (369 mL) の混合溶液に ヒドラジーン水和物 (126 mL) のTHF (200 mL) 溶液を0°Cで加えた後、30分間0°Cで攪拌した。反応混合物に氷水 (500 mL) を加え、析出物をろ取し、水 (300 mL) で洗浄し、減圧下、乾燥して標題化合物 (28.7 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.95 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 4.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.33 (1H, brs).

[0405] C) 8-ニトロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル

6-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン-3-カルボン酸メチル (20.0 g) とぎ酸 (94 mL) の混合物を85°Cで17時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (18.2 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.98 (3H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.95 (1H, s), 9.97 (1H, d, J = 1.6 Hz).

[0406] D) 8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル

8-ニトロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (18.2 g) の水 (341 mL) と酢酸 (68.3 mL) 混合溶液に鉄粉 (45.8 g) を室温で加えた後、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、不溶物質をセライトろ過で除去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (13.5 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.96 (3H, s), 4.69 (2H, brs), 7.18 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.76 (1H, s).

[0407] E) 2-(8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル) プロパン-2-オール

8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル ((2.50 g)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) (4.53 mL)、および無水THF (43 mL

)の混合物にメチルリチウム (1.6 M エーテル溶液、48.8 mL) を -78°C で滴下して加えた後、 -78°C で30分間、室温で5日間攪拌した。反応混合物を 0°C とした後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (100 mg) を黄色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 193.1.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 1.45 (6H, s), 5.20 (1H, s), 5.86 (2H, br s), 6.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.27 (1H, s).

[0408] F) N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[0409] 実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 425.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (6H, s), 1.92 (1H, s), 1.97-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.34-4.43 (2H, m), 4.90 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.10 (1H, s).

[0410] 実施例64

8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

[0411] A) 8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (5.00 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (26.0 mL)、およびメタノール (43 mL) の混合物を室温で17時間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取し、水 (50 mL) で洗浄し、標題化合物 (3.77 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.23 (2H, brs), 7.04 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.59 (1H, s), 13.29 (1H, brs).

[0412] B) 8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

8-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(3.77 g)、塩化アンモニウム(3.40 g)、HOBt (3.89 g)、EDCI (4.87 g)、DIEA (11.1 mL)、およびTHF (70.5 mL)の混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(2.20 g)を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.1.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.14 (2H, brs), 7.02 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.47 (1H, brs), 8.01 (1H, brs), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0413] C) 8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.3.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.87-2.01 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.28-4.39 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.64 (1H, brs), 8.15 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.25 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.95 (1H, s).

[0414] 実施例65

2-([6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキサミド

[0415] A) 6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン

窒素雰囲気下、4-アセチル酪酸エチル(27.3 g)およびジエチルエーテル

(280 mL) の混合物に、メチルマグネシウムヨードのジエチルエーテル溶液 (1.7M, 100 mL) を0 °Cで加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で20時間攪拌後、1N塩酸 (200 mL) を0 °Cで加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (11.98 g) を無色液体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 129.9.

[0416] B) (3Z)-6,6-ジメチル-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (11.3 g) および脱水THF (175 mL) の混合物に、ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 70 mL) を-78 °Cで加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、0 °Cで40分間攪拌した。これを、6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (11.92 g) および脱水THF (130 mL) の混合物に-78 °Cで加え35分間攪拌後、トリフルオロ酢酸2,2,2-トリフルオロエチル (21.90 g) を加えて1時間攪拌した。反応混合物を6N塩酸 (66 mL) および氷 (400 mL) の混合物に加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (20.65 g) を橙色液体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (6H, s), 1.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.64-2.69 (2H, m), 14.30 (1H, brs).

[0417] C) 4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-オール

(3Z)-6,6-ジメチル-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (18.44 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.78 g) およびトルエン (150 mL) の混合物にヒドラジーン一水和物 (5.36 g)

を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで4時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水相を酢酸エチル/THF混合物で抽出後、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (14.03 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10 (6H, s), 1.45–1.50 (2H, m), 2.34–2.40 (2H, m), 12.66 (1H, brs). *2つの「OH基」のピークは観察されなかった。

[0418] D) 6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール

4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-オール (14.03 g) およびトルエン (180 mL) の混合物に15%硫酸 (86 mL) を加えた。反応混合物を105 °Cで150分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (13.45 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (6H, s), 1.79 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 9.54 (1H, brs).

[0419] E) [6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル

6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール (7.58 g) およびTHF (120 mL) の混合物にカリウム tert-ブトキシド (7.61 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下10分間攪拌後、ブromo酢酸エチル (7.72 g) を氷冷下ゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で20時間攪拌後、1N塩酸 (60 mL) を氷冷下加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (5.50 g) を淡黄色液体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.37 (6H, s), 1.79 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.62 (2 H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s).

[0420] F) [6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸

[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル (5.50 g)、THF (18 ml)、メタノール (18 mL) および水 (36 mL) の混合物に水酸化リチウム-水和物 (2.27 g) を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌した。水層をジエチルエーテルで洗浄後、1 N塩酸を酸性になるまで加えた。混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化して標題化合物 (2.92 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (6H, s), 1.80 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.62 (2 H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.76 (2H, s). * 「COOH基」のピークは観察されなかった。

[0421] G) 2-([6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキサミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (6H, s), 1.81 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.38-2.58 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.87 (4H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.87 (2H, s), 5.71 (2H, brs), 11.97 (1H, brs).

mp: 208-210 °C

[0422] 実施例66

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 448.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (6H, s), 1.80 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.48 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.76 (1H, brs).

mp: 160–162 °C

[0423] 実施例67

2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(参考例28の化合物)(0.71 g)のトルエン(30 mL)溶液にトリエチルアルミニウム(15%トルエン溶液, 2.0 mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した後、[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル(0.36 g)のトルエン(10 mL)溶液を加えた。反応混合物を24時間攪拌した後、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(0.25 g)を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 462.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (6 H, s) 1.82 (2 H, t, $J=6.4$ Hz) 2.67 (2 H, t, $J=6.4$ Hz) 4.89 (2 H, s) 7.61 (1 H, d, $J=1.1$ Hz) 7.64 (1 H, d, $J=1.1$ Hz) 8.20 – 8.32 (2 H, m) 9.38 (1 H, brs).

mp: 129–130 °C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$: C, 49.46; H, 3.71; N, 15.18. Found: C, 49.65; H, 3.76; N, 14.98.

[0424] 実施例68

2-[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イ

ル]アセトアミド

[0425] A) [5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル (14.7 g)、ヒドラジノ酢酸エチル塩酸塩 (12.4 g)、トリエチルアミン (8.10 g, 80 mmol)、およびエタノール (200 mL) の混合物を加熱還流下、72時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (16.5 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 239.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3 H, t, $J=7.0$ Hz) 4.15 (2 H, q, $J=7.2$ Hz) 4.85 (2 H, s) 5.75 (1 H, s) 11.97 (1 H, brs).

[0426] B) 4-アクリロイル-5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

[5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (1.19 g)、マグネシウムエトキシド (0.57 g)、およびTHF (50 mL) の混合物を加熱還流下、4時間攪拌した後、0°Cまで冷却した。塩化アクリロリル (0.45 g) のTHF (3 mL) 溶液を加えた後、反応混合物を室温で18時間溶媒を攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (0.20 g) を桃色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 293.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3 H, d, $J=7.2$ Hz) 4.20 (2 H, q, $J=7.2$ Hz) 4.31 – 4.99 (2 H, m) 5.42 (1 H, brs), 5.73 – 6.62 (2 H, m) 7.87 (1 H, brs).

[0427] C) [4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル

4-アクリロイル-5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (2.52 g) と濃硫酸 (30 mL) の混合物を 0°C で 90 分間攪拌した後、氷水に加えた。水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (2.5 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 293.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3 H, t, $J=7.2$ Hz) 2.74 (2 H, t, $J=6.4$ Hz) 4.27 (2 H, q, $J=7.2$ Hz) 4.75 (2 H, t, $J=6.4$ Hz) 4.80 (2 H, s).

[0428] 2-[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-イル]アセトアミド

6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-アミン (参考例 2 の化合物) (2.05 g) のトルエン (50 mL) 溶液にトリエチルアルミニウム (15 %トルエン溶液, 5.7 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル (0.86 g) を加えた。反応混合物を 36 時間攪拌した後、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (0.36 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 448.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.78 (2 H, t, $J=6.44$ Hz) 4.81 (2 H, t, $J=6.44$ Hz) 5.00 (2 H, s) 7.67 (2 H, dd, $J=15.15, 1.14$ Hz) 8.18 – 8.39 (2 H, m) 9.19 (1 H, brs).

mp: 196–197 °C.

[0429] 実施例 69

2-[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラ

ゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

A) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル

[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル (0.68 g) の THF (10 mL) と エタノール (10 mL) の混合溶液中に 0°C で水素化ほう素ナトリウム (0.10 g) を加えた後、0°C で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.61 g) を薄茶色アモルファスとして得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 295.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.89 – 2.17 (2 H, m), 3.94 – 4.12 (1 H, m), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.35 – 4.58 (2 H, m), 4.75 (2 H, s), 4.88 – 5.03 (1 H, m).

[0430] B) 2-[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(参考例28の化合物) (1.21 g) のトルエン (50 mL) 溶液にトリエチルアルミニウム (15%トルエン溶液, 3.3 mL) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した後、[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル (0.33 g) のトルエン (5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を72時間撹拌した後、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (0.28 g) を薄茶色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 450.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 – 1.90 (1 H, m), 1.90 – 2.04 (1 H, m

), 4.28 – 4.39 (1 H, m), 4.43 – 4.53 (1 H, m), 4.67 – 4.73 (1 H, m), 5.18 (2 H, s), 5.23 (1 H, d, J=5.7 Hz), 7.76 (1 H, d, J=1.1 Hz), 8.13 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.15 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.97 – 9.01 (1 H, m), 10.94 (1 H, s).

mp: 212–213 °C.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_6N_5O_3$: C, 45.44; H, 2.92; N, 15.59. Found: C, 45.54; H, 3.06; N, 15.25.

[0431] 実施例70

2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-{[3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}アセトアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.3.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (6H, s), 1.80 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.02 (1H, spt, J = 6.8 Hz), 4.53 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.67 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.68 (1H, brs).

mp: 98–99 °C

[0432] 実施例71

2-([6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキサミド

実施例65と同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 429.4.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.66–1.87 (1H, m), 1.91–2.12 (1H, m), 2.36–2.57 (2H, m), 2.57–2.80 (2H, m), 2.80–3.04 (4H, m), 4.28–4.60 (1H, m), 4.88 (2H, s), 5.55 (2H, brs), 12.02 (1H, s).

mp: 228–229 °C

[0433] 実施例72

N-([3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル)-2-[6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 387.4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.61–1.82 (1H, m), 1.85–2.12 (1H, m), 2.50–2.78 (2H, m), 2.92–3.17 (1H, m), 4.23–4.45 (1H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.68 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.74 (1H, brs).

mp: 153–154 °C

[0434] 実施例73

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-[6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 434.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.64–1.83 (1H, m), 1.93–2.11 (1H, m), 2.54–2.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.29–4.44 (1H, m), 4.76 (2H, s), 6.48 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.83 (1H, s).

mp: 190–191 °C

[0435] 実施例74

2-([6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド]

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 457.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (6H, s) 1.77–1.87 (6H, m), 2.62–2.72 (6H, m), 4.86 (2H, s), 5.64 (2H, brs), 12.11 (1H, s).

[0436] 実施例75

2-([6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

実施例54の工程Cと同様の方法により標題化合物を製造した。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.66–1.89 (5H, m), 1.93–2.07 (1H, m), 2.57–2.77 (6H, m), 4.30–4.52 (1H, m), 4.88 (2H, s), 5.73 (2H, brs), 12.17 (1H, s).

[0437] 実施例76

2-([4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

[0438] A) [4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸

[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸エチル (0.19 g) の6N塩酸 (3 mL) の混合物を60°Cで5時間加熱攪拌した後、減圧下濃縮して、標題化合物 (0.17 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.70 (2 H, t), 4.80 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.96 (2 H, s), 13.58 (1 H, brs).

[0439] B) 2-([4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸 (0.17 g) のTHF (3 mL) 溶液にオキサリルクロリド (0.16 g)

およびDMF(1滴)を0°Cで加え、室温で、1時攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をTHF(2 mL)に溶解した。2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド(0.20 g)とトリエチルアミン(0.30 g)のTHF(5mL)に前記酸クロリドの溶液を0°Cで加え、当該混合物を0°Cで1時間攪拌した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物(0.14 g)を薄茶色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (4 H, d), 2.63 – 2.81 (6 H, m), 4.79 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.95 (2 H, s), 5.78 (2 H, br. s.), 12.51 (1 H, s). mp: 216–217 °C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 48.87; H, 3.87; N, 12.66. Found: C, 49.18; H, 3.87; N, 12.40.

[0440] 実施例77

3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0441] A) 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.0 g)、シアニ化亜鉛(0.33 g)、トリス(ジベンジリデン酢酸)ニパラジウム(0)(0.173 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン(0.21 g)、およびDMF(2 mL)の混合物を窒素気流下、120°Cで2.5時間加熱攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(0.54 g)を黄茶色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (1 H, d), 7.85 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.72 – 8.75 (1 H, m).

IR (KBr) 3136, 2240, 1634, 1520, 1385, 1333, 1314, 1256, 1221, 1179, 1140, 1082, 1097 cm^{-1} .

[0442] B) N-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキシミドアミド

6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (0.43 g), 塩化ヒドロキシルアンモニウム (0.21 g) と炭酸ナトリウム (0.32 g) のエタノール (15 mL) と水 (1.5 mL) の混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、残渣に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、標題化合物 (0.37 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 245.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.82 (2 H, br. s.), 7.81 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 8.18 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.32 (1 H, s), 10.01 (1 H, s).

[0443] C) 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

N-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキシミドアミド (0.24 g), [3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸 (0.25 g) と HOBt-水和物 (0.23 g) のDMF (5 mL) 溶液にEDCI (0.29 g) とトリエチルアミン (0.15 g) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をピリジン (10 mL) に溶解した後、115°Cで18時間加熱攪拌し、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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (0.19 g) を薄茶色結晶として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 459.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.98 - 2.08 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, $J=6.2$ Hz)

z), 4.32 – 4.39 (2 H, m), 5.54 (2 H, s), 7.81 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.21 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.66 – 8.69 (1 H, m).
mp: 108–109 °C.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{12}F_6N_6O_2$: C, 47.17; H, 2.64; N, 18.34. Found: C, 46.86; H, 2.60; N, 18.21.

IR (KBr) 3098, 1601, 1541, 1505, 1421, 1364, 1312, 1294, 1264, 1100, 999 cm^{-1} .

[0444] 実施例78

1-(3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0445] A) 3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニトリル

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (0.53 g)、シアン化亜鉛 (0.18 g)、トリス(ジベンジリデン酢酸)ニパラジウム (0) (0.092 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン (0.11 g)、およびDMF (2 mL)の混合物を窒素気流下、120°C で3時間加熱撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(0.36 g)を黄茶色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 226.9.

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.79 (3 H, s), 8.57 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.31 (1 H, t, $J=1.5$ Hz).

[0446] B) 1-(3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニトリル (0.17 g)、塩化ヒドロキシルアンモニウム (0.046 g) と炭酸ナトリウム (0.076 g) のエタノール (5 mL) と水 (0.5 mL) の混合物を室温で60時

間攪拌した、減圧下、濃縮した後、ピリジン(3mL)に溶解した。[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(0.18 g)のTHF(3mL)溶液にオキサリルクロリド(0.18 g)およびDMF(1滴)を0°Cで加え、室温で、1時攪拌し、減圧下濃縮した後、残渣をTHF(1mL)に溶解し、0°Cで上記ピリジン混合物に0°Cで滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、THF溶媒を減圧下留去したピリジン混合物を115°Cで6時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(0.024 g)を無色結晶として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 474.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.99 – 2.09 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, J=6.2 Hz), 2.89 (3 H, s), 4.34 – 4.40 (2 H, m), 5.55 (2 H, s), 8.25 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.35 – 8.38 (1 H, m).

[0447] 実施例79

1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

N'-ヒドロキシ-5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシミドアミド(0.26 g), [3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(0.25 g)と HOBt-水和物(0.23 g)のDMF(5 mL)溶液にWSC(0.29 g)とトリエチルアミン(0.15 g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン(30 mL)に溶解した後、120°Cで1時間加熱攪拌し、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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物(0.19 g)を薄黄色結晶として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 474. 2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.96 – 2.07 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 2.83 (3 H, s), 4.32 – 4.38 (2 H, m), 5.50 (2 H, s), 7.21 (1 H, s), 8.72 (1 H, s).

mp: 201–202 °C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2$: C, 45.67; H, 2.77; N, 20.71. Found: C, 45.94; H, 2.86; N, 20.18.

[0448] 実施例80

3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0449] A) tert-ブチル 2-[[3-(トリフルオロメチル)-3a,5,6,7a-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル]ヒドラジンカルボキシラート

[3-(トリフルオロメチル)-3a,5,6,7a-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸 (250 mg) のDMF (5.0 mL) 溶液に、tert-ブチル ヒドラジンカルボキシラート (158.6 mg) およびトリエチルアミン (279 μL) を加えた。反応溶液に0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU) (456.3 mg) を0 °Cで少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (320.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39 (9H, s) 1.84–1.97 (2H, m) 2.55 (2H, t, $J = 6.2$ Hz) 4.26–4.35 (2H, m) 4.63 (2H, s) 8.89 (1H, s) 9.95 (1H, s).

[0450] B) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトヒドラジド

tert-ブチル 2-[[3-(トリフルオロメチル)-3a,5,6,7a-テトラヒドロピラノ

[2, 3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル]ヒドラジンカルボキシレート (319.2 mg) の酢酸エチル (4.0 mL) 溶液に4N塩化水素/酢酸エチル (2.0 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。さらに反応混合物に、4N塩化水素/酢酸エチル (2.0 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル/2-プロパノールで抽出した。抽出液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て標題化合物 (209.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.90 – 2.09 (2H, m) 2.65 (2H, t, $J = 6.4$ Hz) 3.88 (2H, br. s.) 4.25–4.41 (2H, m) 4.68 (2H, s). *1プロトンのピークは観察されなかった。

[0451] C) 6-(トリフルオロメチル)-N'-{[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボヒドラジド

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトヒドラジド (29.8 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸 (26 mg) およびトリエチルアミン (31.5 μL) を加えた。反応溶液にHATU (51.6 mg) を0 °Cで少しずつ加え、0 °Cで30分間、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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て標題化合物 (67.2 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.8.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93 – 2.11 (2H, m), 2.60–2.73 (2H, m), 4.33–4.43 (2H, m), 4.85 (2H, s), 7.74–7.88 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.61–8.73 (1H, m), 9.20–9.38 (1H, m), 12.65–12.84 (1H, m).

[0452] D) 3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

6-(トリフルオロメチル)-N'-{[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラ

ノ [2, 3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボヒドラジド (67.2 mg) のアセトニトリル (3.0 mL) 溶液にポリスチレン担持トリフェニルホスフィン (170.4 mg) およびトリクロロアセトニトリル (22.7 μ L) を加えて 90 °C で 25 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (15.9 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 459.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.95–2.07 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.31–4.41 (2H, m), 5.56 (2H, s), 7.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.68–8.75 (1H, m).

[0453] 実施例81

3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール

[0454] A) [3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]アセトニトリル

3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ [2, 3-c] ピラゾール (参考例9の化合物) (1.0 g) およびTHF (15 ml) の混合物にカリウム tert-ブトキシド (1.16 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下30分間攪拌後、ブromoアセトニトリル (0.63 g) およびTHF (3 ml) の混合物を氷冷下ゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌後、カリウム tert-ブトキシド (1.16 g) およびブromoアセトニトリル (0.63 g) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (474 mg) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93–2.08 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.34–4.45 (2H, m), 4.88 (2H, s).

[0455] B) (1Z)-N'-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]エタンイミドアミド

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトニトリル (0.12 g), 塩化ヒドロキシルアンモニウム (0.051 g) と炭酸ナトリウム (0.080 g) のエタノール (3 mL) と水 (0.3 mL) の混合物を室温で96時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.12 g) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.84 – 1.96 (2 H, m), 2.52 – 2.58 (2 H, m), 4.25 – 4.39 (2 H, m), 4.50 (2 H, s), 5.40 (2 H, s), 9.31 (1 H, s).

[0456] C) 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.0 g)、シアン化亜鉛 (0.66 g)、トリス(ジベンジリデン酢酸)ニパラジウム (0) (0.35 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン (0.41 g)、およびDMF (3 mL) の混合物を窒素気流下、120°C で2.5時間加熱攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、得られた薄茶色固体 (0.20 g) の6N塩酸 (5 mL) の混合物を120°Cで16時間加熱攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水 (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1 mL) を加えた後、混合物を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノール、エーテルから結晶化し、標題化合物 (0.23 g) を薄茶色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 8.19 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 9.44 – 9.48 (1 H, m). * 「COOH基」のピークは観察されなかった。

[0457] D) (1Z)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

-1 (4H)-イル]-N'-({[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}オキシ)エタンイミドアミド

(1Z)-N'-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]エタンイミドアミド (0.12 g), 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸 (0.13 g) と HOBt-水和物 (0.10 g) の DMF (3 mL) 溶液に EDCI (0.12 g) と トリエチルアミン (0.066 g) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、析出物をろ取し、標題化合物 (0.16 g) を茶色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 476.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.89 – 2.01 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, J=6.1 Hz), 4.34 – 4.43 (2 H, m), 4.79 (2 H, s), 7.87 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.08 (1 H, d, J=1.9 Hz), 8.24 (1 H, d, J=1.1 Hz), 9.54 – 9.58 (1 H, m).

* 「NH₂基」のピークは観察されなかった。

[0458] E) 3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

(1Z)-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N'-({[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]カルボニル}オキシ)エタンイミドアミド (0.16 g) をピリジン (30 mL) に溶解した後、120°Cで16時間加熱攪拌し、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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (0.070 g) を無色結晶として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 459.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.96 – 2.07 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J=6.2 Hz), 4.31 – 4.37 (2 H, m), 5.47 (2 H, s), 7.86 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.98 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.27 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.72 – 8.76 (1 H, m).

[0459] 実施例82

3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

6-(トリフルオロメチル)-N'-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボヒドラジド (100 mg) (実施例80工程Cで合成) のTHF/トルエン (2.5 mL/1.0 mL) の混液に五硫化ニリン (140 mg) を加えた。反応液に180 °Cでマイクロ波を20分間照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し標題化合物 (43.9 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 475.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.93-2.07 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.30-4.39 (2H, m), 5.70 (2H, s), 7.83 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.64-8.68 (1H, m).

[0460] 実施例83

1-({3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0461] A) 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボニトリル

5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (5.0 g)、1,1,1-トリフルオロペンタン-2,4-ジオン (7.3 g)、および酢酸 (100 mL) の混合物を加熱還流下、8時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液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、得られた残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物 (5.6 g) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 227. 1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.75 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.13 (1H, s).

[0462] B) N'-ヒドロキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシミドアミド

2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボニトリル(0.23 g), 塩化ヒドロキシルアンモニウム(0.11 g)と炭酸ナトリウム(0.16 g)のエタノール(10 mL)と水(1 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)により精製し、標題化合物(0.026 g)を黄茶色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.55 (3 H, s), 5.75 (2 H, s), 7.44 (1 H, s), 8.42 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 9.67 (1 H, s).

[0463] C) 1-({3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

N'-ヒドロキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシミドアミド(0.026 g), [3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸(0.025 g)と HOBt 一水和物(0.023 g)のDMF(2 mL)溶液にWSC(0.029 g)とトリエチルアミン(0.015 g)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン(10 mL)に溶解した後、120°Cで1時間加熱攪拌し、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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物(0.019 g)を薄茶色結晶として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 474. 2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.96 – 2.04 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.75 (3 H, s), 4.30 – 4.36 (2 H, m), 5.54 (2 H, s), 7.01 (1 H, s), 8.25 (1 H, q, $J=1.5$ Hz).

[0464] 実施例84

3-(トリフルオロメチル)-1-[(2E)-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパン-2-エン-1-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0465] A) 1-[(2E)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール(参考例9の化合物) (284 mg)、炭酸カリウム (410 mg) およびDMF (7 mL) の混合物に、2-[(1E)-3-クロロ-1-プロペン-1-イル]-4,4,5,5-テトラメチルジオキサボロラン (300 mg) を氷冷下加えた。反応混合物を室温下2日間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (94 mg) を無色液体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (12H, s), 1.92–2.02 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.25–4.31 (2H, m), 4.65 (2H, dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz), 5.33 (1H, dt, $J = 18.2, 1.9$ Hz), 6.61 (1H, dt, $J = 18.2, 4.7$ Hz).

[0466] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-[(2E)-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-プロペン-1-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

実施例55の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.89–2.02 (2H, m), 2.56–2.62 (2H, m), 4.29–4.41 (2H, m), 4.85 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 13.6$ Hz),

7.49–7.67 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 9.17 (1H, s).

mp: 108–110 °C

[0467] 実施例85

1-[[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル]-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]尿素

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)イル]酢酸 (参考例11の化合物) (370 mg)、トルエン (4 mL)、脱水THF (4 mL)、およびトリエチルアミン (180 mg) の混合物にジフェニルリン酸アジド (451 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を100 °Cで2時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン (参考例28の化合物) (300 mg) を加えた。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (193 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 449.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92–2.06 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.34–4.43 (2H, m), 5.45 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.31 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.11–8.19 (2H, m), 8.55 (1H, s).

mp: 200–202 °C.

[0468] 実施例86

1-[[3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-3-[[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル]尿素

実施例85と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 388. 4.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.91–2.08 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94–3.10 (1H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 4.44–4.56 (2H, m), 5.24–5.32 (2H, m), 5.34–5.45 (1H, m), 5.83 (1H, brs), 6.03 (1H, s).

mp: 155–157 °C.

[0469] 実施例87

1-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-3-[[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル]尿素

実施例85と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435. 2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92–2.07 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.31–4.42 (2H, m), 5.38 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.71–5.83 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.90 (1H, brs), 8.03 (1H, s).

mp: 208–209 °C

[0470] 実施例88

3-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0471] A) 1-ピペリジン-4-イル3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.88 g)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.91 g)、トリフェニルホスフィン (3.78 g) および脱水THF (50 mL) の混合物に、3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール(参考例9の化合物) (1.37 g) を氷冷下加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で20分間攪拌後、50 °Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、白色の沈殿物が生じるまで残渣を空气中室温下で攪拌し

た。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）により精製した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にトリフルオロ酢酸（8 mL）を氷冷下加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物（1.61 g）を橙色液体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89–2.02 (2H, m), 2.06–2.40 (4H, m), 2.58–2.73 (2H, m), 2.92–3.08 (2H, m), 3.46–3.60 (2H, m), 4.20–4.40 (3H, m)

・ * 「NH基」のピークは観察されなかった。

[0472] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-[1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピペリジン-4-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

1-ピペリジン-4-イル3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール（200 mg）、8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（参考例26の化合物）（532 mg）、炭酸セシウム（308 mg）、rac-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（68 mg）およびトルエン（3 mL）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（33 mg）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を90 °Cで3時間攪拌後、rac-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（68 mg）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（33 mg）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を90 °Cで終夜攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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（酢酸エチル/ヘキサン）により精製後、得られた固体をエタノール、水から結晶化し、標題化合物（69.5 mg）を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.90–2.05 (2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.43–2.59 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.91–3.09 (2H, m), 4.22–4.42

(3H, m), 4.48–4.63 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

mp: 90–92 °C

[0473] 実施例89

3-(トリフルオロメチル)-1-{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロピル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

3-(トリフルオロメチル)-1-{(2E)-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-プロペン-1-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール (実施例84の化合物) (35 mg) およびエタノール (2 mL) の混合物に10%パラジウム-炭素 (50%wet, 20 mg) を加えた。水素雰囲気下、反応混合物を室温で終夜攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製して標題化合物 (13.4 mg) を無色液体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 419.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91–2.04 (2H, m), 2.32–2.48 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.23–4.34 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.40 (1H, s).

[0474] 実施例90

3-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピロリジン-3-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

実施例88と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92–2.05 (2H, m), 2.38–2.52 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.67–2.80 (1H, m), 3.89–4.18 (3H, m), 4.27–4.35 (2H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz), 4.99 (1H, quin, $J = 7.3$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.55 (2H, s), 7.89 (1H, s).

mp: 134–136 °C.

[0475] 実施例91

6-(トリフルオロメチル)-N-{2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]エチル}イミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-カルボキサミド

[0476] A) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド

[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H) イル]酢酸(参考例11の化合物) (500 mg) および脱水DMF (15 mL) の混合物にHOBt-NH₃ (456 mg) およびEDCI (575 mg) を室温下加えた。反応混合物を室温下で4時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (379 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83–2.17 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.20–4.29 (2H, m), 4.64 (2H, s), 5.44 (1H, brs), 6.21 (1H, brs).

[0477] B) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]エタンアミン

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ [2,3-c] ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド (70 mg)、ボラン・テトラヒドロフラン錯体のTHF溶液 (1.9 M, 0.6 mL) および脱水THF (1 mL) の混合物に、トリフッ化ジエチルエーテル錯体 (44 mg) を室温下加えた。反応混合物を70 °Cで終夜攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をジエチルエーテルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (69.2 mg) を無色液体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.92–2.05 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.26–4.35 (2H, m). * 「NH基」のピークは観察されなかった。

[0478] C) 6-(トリフルオロメチル)-N-{2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 448.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.81–1.91 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 4.11–4.17 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.57–8.69 (1H, m), 10.22–10.37 (1H, m).

mp: 143–145 °C.

[0479] 実施例92

5-クロロ-2-メトキシ-N-{[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル}ベンズアミド

3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール(参考例9の化合物) (50 mg)、5-クロロ-2-メトキシベンズアミド (48 mg)、パラホルムアルデヒド (23 mg)、無水硫酸マグネシウム (31 mg) およびトルエン (1 mL) の混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (4.5 mg) を加えた。反応混合物を4時間還流後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (25.8 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.87–2.16 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.22–4.49 (2H, m), 5.60 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.69 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

mp: 156–158 °C.

[0480] 実施例93

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパンアミド

[0481] A) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]プロピオン酸エチル

3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール(参考例9の化合物)(750 mg)およびTHF(15 mL)の混合物にカリウム tert-ブトキシド(875 mg)を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下10分間攪拌後、2-ブロモプロピオン酸エチル(1.42 g)を氷冷下ゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で2日間攪拌後、1N塩酸を氷冷下加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物(714 mg)を淡黄色液体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 293.0.

[0482] B) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]プロピオン酸

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]プロピオン酸エチル(714 mg)に6N塩酸(10 mL)を加えた。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(645 mg)を無色液体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 265.1.

[0483] C) 2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパンアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 448.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.97-2.07 (2H, m)

, 2.68 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.30–4.40 (2H, m), 5.12 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.60–7.65 (2H, m), 8.18–8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.78 (1H, s).

mp: 136–138 °C

[0484] 実施例94

3-(トリフルオロメチル)-1-{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパ-2-イン-1-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0485] A) 3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-プロピン-1-オール

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(参考例26の化合物) (200 mg)、プロパルギルアルコール (126 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (52 mg)、およびトリエチルアミン (4 mL) の混合物に、ヨウ化銅(I) (7 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を90 °Cで終夜攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (109 mg) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (1H, brs), 4.63 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.45–8.54 (1H, m).

[0486] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-プロピン-1-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[1,2-a]ピラゾール

実施例88の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.94–2.07 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.28–4.43 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.71 (1H

, d, $J = 1.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.49 (1H, s).

mp: 166–168 °C

[0487] 実施例95

2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]プロパンアミド

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 449.3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.94–2.15 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.41 (2H, td, $J = 5.2, 0.9$ Hz), 5.14 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 8.16–8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.88 (1H, s), 9.71 (1H, s).

mp: 221–223 °C

[0488] 実施例96

1-{1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0489] A) 1-アゼチジン-3-イル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.83 g)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.49 g)、トリフェニルホスフィン (1.93 g) および脱水THF (25 mL) の混合物に、3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール (参考例9の化合物) (0.70 g) を氷冷下加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌後、60 °Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、白色の沈殿物が生じるまで残渣を空气中室温下で攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.76 g) を橙色液体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91–2.04 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.19–4.28 (2H, m), 4.28–4.35 (2H, m), 4.38–4.54 (2H, m), 4.88–5.11 (1H, m). * 「NH基」のピークは観察されなかった。

[0490] B) 1-{1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

1-アゼチジン-3-イル-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール (200 mg)、8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (参考例48の化合物) (226 mg)、炭酸セシウム (342 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (76 mg) およびトルエン (3 mL) の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (37 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を100 °Cで270分間攪拌後、炭酸セシウム (342 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (76 mg) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (37 mg) を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を100 °Cで14時間攪拌後、水を加えた。反応混合物をジエチルエーテル (60 mL) に注ぎ、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)、および分取HPLCにより精製後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から結晶化し、標題化合物 (33.0 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.4.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91–2.08 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.73 (3H, s), 4.24–4.41 (2H, m), 4.81 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.19–5.42 (1H, m), 5.90 (1H, s), 7.61 (1H, s).

mp: 246–248 °C.

[0491] 実施例97

3-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 432.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.93–2.06 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.28–4.35 (2H, m), 4.73 (4H, dd, J = 7.4, 3.2 Hz), 5.28 (1H, quin, J = 7.1 Hz), 6.00 (1H, s), 7.54–7.60 (2H, m), 7.96 (1H, s).

mp: 180–182 °C

[0492] 実施例98

3-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

[0493] A) 8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン

2-クロロ-3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (3.23 g) のエタノール (50 mL) 溶液にヒドラジン-水和物を氷冷下加えた。反応混合物を80 °Cで3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のうちの300 mgをオルト酢酸トリエチル (3 mL) に室温下加えた。反応混合物を90 °Cで1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (230 mg) を白色固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 267.8.

[0494] B) 3-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール

実施例96の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 433.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.88–2.09 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.24–4.42 (2H, m), 4.83 (4H, d, J = 7.0 Hz), 5.32 (1H, quin, J = 7.

0 Hz), 5.93 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.80 (1H, s).

mp: 229–231 °C

[0495] 実施例99

1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

[0496] A) tert-ブチル 1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボキシラート

tert-ブチル 2-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (3.0 g) のTHF (19 mL) 溶液に1 mol/L リチウムヘキサメチルジシラジドのヘキサン溶液 (19.4 mL) を-78 °Cで30分かけて滴下した。-78 °Cで30分間攪拌後、反応溶液にエチル トリフルオロアセタート (3.0 g) を-78 °Cで15分かけて加え、同温で75分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。得られた残渣のトルエン (90 mL) 溶液にエチル ヒドラジノアセタート (2.5 g) およびp-トルエンスルホン酸 1水和物 (279 mg) を加え、100 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25–1.31 (3H, m), 1.45 (9H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.19–3.30 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.78 (2H, s).

[0497] B) [6-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]酢酸

tert-ブチル 1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボキシラート (2.0 g) のメ

タノール (15 mL)/THF (15 mL)/水 (8 mL) 混液に水酸化リチウム1水和物 (93 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。有機溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルと水を加えて分配し、得られた水層を0.5N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.66 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.18–3.33 (2H, m), 4.83 (2H, s). * 「COOH基」のピークは観察されなかった。

[0498] C) 1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

実施例77の工程Cと同様の方法により標題化合物を製造した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.73 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.82 (3H, s), 3.26 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.55 (2H, s), 7.20 (1H, s), 8.71 (1H, s).

[0499] 実施例100

5-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

[0500] 1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (27.6 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に4N塩化水素/酢酸エチル (1.0 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で45分間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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て標題化合物 (18.2 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.70–2.80 (5H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 5.47

(2H, s), 7.20 (1H, s), 8.74 (1H, s). * 「NH基」のピークは観察されなかった。

[0501] 実施例101

3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

[0502] A) 3-オキソ-4-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-オキソピペリジンカルボン酸tert-ブチル(20.0 g, 100.5 mmol)のジメトキシエタン(130 mL)溶液に、 -78°C (ドライアイス浴)で、1MLHMS/THF溶液(120.6 mL)を滴下した。1時間後、トリフルオロ酢酸エチル(18.6 g, 130.6 mmol)を混合物に滴下した。反応混合物を1時間、攪拌した。ドライアイス浴をはずし、さらに2時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/ジクロロメタン = 1:1) で精製して標題化合物(13.0 g, 収率44%)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 2.57 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 14.60 (s, 1 H).

[0503] B) 7a-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル

3-オキソ-4-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13 g, 44 mmol)のエタノール(200 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(11 g, 220 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後2時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル = 5:1) で精製して標題化合物(6 g, 収率47%)を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.83-1.91 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, J

= 15.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H).

[0504] C) [6-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]酢酸

7a-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-1,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル(500 mg, 1.72 mmol)、炭酸カリウム(712 mg, 5.16 mmol)およびアセトン(50 mL)の混合物に、ブromo酢酸エチル(344 mg, 2.06 mmol)を添加した。混合物を一晩加熱還流した。混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して、粗精製の1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチルを得た。得られた粗精製の1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル(1.72 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、2N 水酸化ナトリウム溶液(10 mL)を加え、混合物を40-50°Cで一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノールを減圧留去し、水(20 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出した。水層を6N塩酸を用いてpHを4-5とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して標題化合物(290 mg, 収率48%)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.55-2.58 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.46 (s, 4H).

[0505] D) tert-ブチル 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート

[6-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]酢酸(150 mg)のDMF(3.0 mL)溶液にN'-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキシミドアミド(110.9 mg), EDCI(98.7 mg), HOBt(69.6 mg)およびトリエチルアミン(120 μL)を0 °Cに加え、同温で30分間攪拌した後、室

温に昇温し4.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および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た。得られた残渣をピリジン (2.0 mL) に溶解し、100 °Cで14.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (58.7 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 558.1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.67–2.77 (2H, m), 3.63–3.76 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.83 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.69 (1H, s).

[0506] E) 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

tert-ブチル 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (58.1 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に4N塩化水素/酢酸エチル (1.0 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で3.5時間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液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た。得られた固体をエタノール/ヘキサンで再結晶し標題化合物 (40.8 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.3.

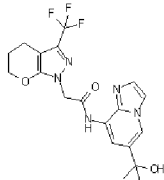
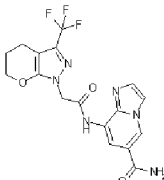
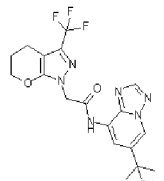
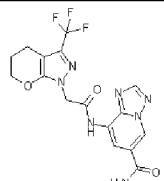
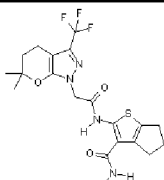
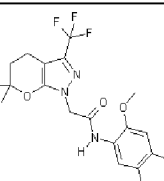
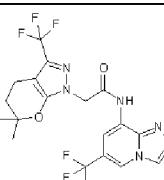
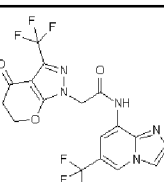
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.03 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.83 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.94 (

1H, d, J = 1.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.69 (1H, s). * 「NH基」のピークは観察されなかった。

[0507] 実施例 5 3 - 1 0 1 の化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

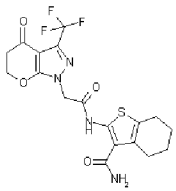
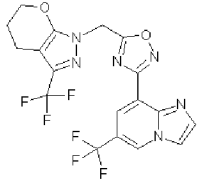
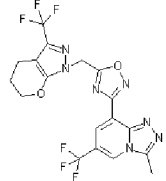
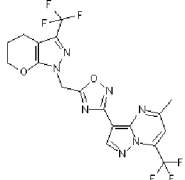
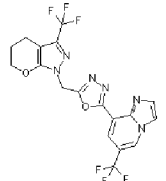
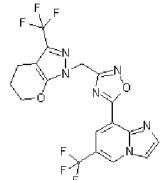
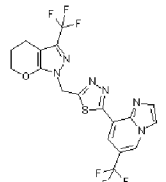
[0508]

実施例 番号	IUPAC名	構造	MS
53	N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		404.3
54	N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		449.3
55	3-(トリフルオロメチル)-1-{3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ベンジル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		467.3
56	3-(トリフルオロメチル)-1-{4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ベンジル}-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		467.3
57	2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド		435.2
58	2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド		435.2
59	N-[3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		465.2
60	3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		473.2

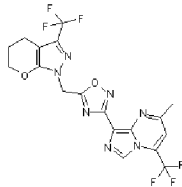
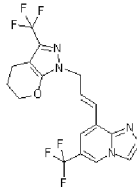
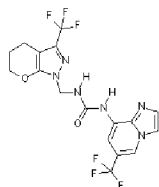
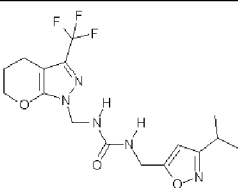
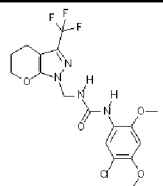
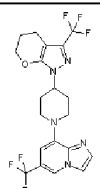
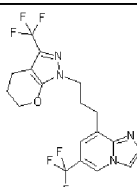
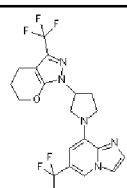
61	N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		424.3
62	8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド		409.3
63	N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		425.3
64	8-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド		410.3
65	2-([6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキサミド		443.3
66	N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		448.3
67	2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド		462.2
68	2-[4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド		448.0

69	2-[4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド		450.0
70	2-[6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-([3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル)アセトアミド		401.3
71	2-([6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキサミド		429.4
72	N-([3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル)-2-[6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		387.4
73	N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-[6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド		434.2
74	2-([6,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド		457.3
75	2-([6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド		443.2

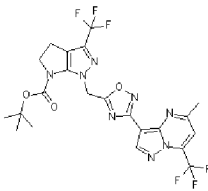
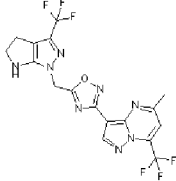
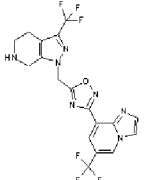
[0511]

76	2-([4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド		
77	3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		459.2
78	1-({3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		474.2
79	1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		474.2
80	3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		459.2
81	3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		459.2
82	3-(トリフルオロメチル)-1-({5-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		475.3

[0512]

83	1-({3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		474.2
84	3-(トリフルオロメチル)-1-((2E)-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパ-2-エン-1-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		417.2
85	1-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル)-3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]尿素		449.3
86	1-([3-(1-メチルエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル)-3-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル)尿素		388.4
87	1-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-3-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル)尿素		435.2
88	3-(トリフルオロメチル)-1-([1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピペリジン-4-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		460.3
89	3-(トリフルオロメチル)-1-([3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロピル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		419.3
90	3-(トリフルオロメチル)-1-([1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピロリジン-3-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		446.3

91	6-(トリフルオロメチル)-N-(2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド		448.3
92	5-クロロ-2-メトキシ-N-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]メチル)ベンズアミド		390.2
93	2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパンアミド		448.3
94	3-(トリフルオロメチル)-1-[3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]プロパ-2-イン-1-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		415.3
95	2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]プロパンアミド		449.3
96	1-[1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル]-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		447.4
97	3-(トリフルオロメチル)-1-[1-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		432.2
98	3-(トリフルオロメチル)-1-[1-[6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール		433.3

99	1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-6(1H)-カルボン酸 tert-ブチル		
100	5-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3-(5-({3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン		
101	3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン		458.3

[0515] 製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

実施例 1 の化合物 (10.0 g) 及びステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化し、乾燥して、乳糖 (70.0 g) 及びコーンスターチ (50.0 g) と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン及びステアリン酸マグネシウムはいずれも第十四改正日本薬局方適合品)。混合物を圧縮して錠剤を得る。

[0516] 試験例 1

(1) 発現遺伝子の構築

ヒトGluR1 flip cDNAはヒト脳由来cDNA (BD Bioscience) を鋳型として人工合成したフォワードプライマーACTGAATTCGCCACCATGCAGCACATTTTTTGCCTTCTTCTGC (配列番号: 1) 及びリバースプライマーCCGCGGGCCGCTTACAATCCCGTGGCTCCCAAG (配列番号: 2) を用いPCR法により増幅した。増幅産物を制限酵素EcoRI、NotI (宝酒造) で消化した後に、pcDNA3.1 (+) (商品名) (Invitrogen社) の同サイトに組み込みpcDNA3.1 (+) /ヒトGluR1 flip 遺伝子を構築した。ヒト スタルガジン (stargazin) cDNAはヒト海馬cDNAを鋳型として人工合成したフォワードプライマーGGTCTCGAGGCCACCATGGGGCTGTTTGATCGAGGTGTTCA (配列番号: 3) 及びリバースプライマーGTTGGATCCTTATACGGGGGTGGTCCGGCGGTTGGCTGTG (配列番号: 4) を用いPCR法により増幅した。増幅産物を制限酵素XhoI、BamHI (宝酒造) で消化した後に、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen社) の同サイトに組み込みpcDNA3.1 Zeo (-) /ヒトstargazin 遺伝子を構築した。

(2) GluR1 flip / stargazin 発現細胞の構築

培養培地 (10%非働化ウシ胎児血清 (Morgate) 及びペニシリン、ストレプトマイシン (Invitrogen社) を添加したHam's F12培地 (Invitrogen社)) で継代しておいたCHO-K1細胞をD-PBS (-) で希釈調製した0.05%トリプシン、0.53mM EDTA (Invitrogen社) を用いて剥離させた。剥離させた細胞を、培養培地を用いてけん濁し、1,000rpm の遠心操作により回収した。回収した細胞をD-PBS (-) で再けん濁させ、0.4cmエレクトロポレーションキュベット (BioRad) 内に添加した。pcDN

A3. 1 (+) / ヒト *GluR1 flip* 遺伝子 $5 \mu\text{g}$ 及び *pcDNA3.1 Zeo* (-) / ヒト *stargazin* 遺伝子 $15 \mu\text{g}$ を添加し、ジーンパルサー II (BioRad 社) を用いて $950 \mu\text{Fd}$ 、 250mV の条件で CHO-K1 細胞に導入した。導入細胞を、培養培地を用いて一晩培養させ、翌日に選択培地 (培養培地に $250 \mu\text{g/mL}$ になるようにゼオシン (Invitrogen 社) を添加) を用いて、 250 個 / ウェルになるように 96 ウェルプレートに播種した。薬剤耐性を示したクローンを選択し、以下に示すカルシウム流入を指標としたアッセイ法で *GluR1 flip/stargazin* 発現クローンを選択した。

(3) カルシウム流入を指標とした化合物の AMPA 受容体機能増強活性測定法

CHO-K1 / *GluR1 flip/stargazin* 発現細胞を 96 ウェル黒色底透明プレート (コースター) に 2×10^4 個 / ウェルで播種し、 37°C 、 CO_2 インキュベーター (三洋) で 2 日間培養させた。細胞プレートの培地を抜き、 $50 \mu\text{L}$ / ウェルになるようにアッセイ緩衝液 A (D-MEM (Invitrogen 社)、 0.1% BSA (Serogical Protein 社)、 20mM HEPES (Invitrogen 社)) を添加した。さらに 2.5mM プロベネシド (Invitrogen 社) を添加したカルシウム指示薬 (Calcium4 Assay Kit、Molecular Device 社) を $50 \mu\text{L}$ / ウェル添加し、 37°C 、 CO_2 インキュベーターで 1 時間放置した。細胞プレートを CellLux (PerkinElmer 社) にセットし、アッセイ緩衝液 B (HBSS (Invitrogen 社)、 0.1% BSA、 20mM HEPES) で希釈調製した 9mM グルタミン酸 (最終濃度 3mM) 及び被検化合物の混合液 $50 \mu\text{L}$ (被検化合物濃度 $30 \mu\text{M}$) を添加し、 3 分間の蛍光量の変化を測定した。 100% を最終濃度 3mM グルタミン酸と $300 \mu\text{M}$ のシクロチアジド (TOCRIS) 添加ウェルの蛍光値の変化量、 0% を最終濃度 3mM グルタミン酸のみのウェルの蛍光値の変化量と定義し、化合物の活性は以下の式で算

出した。

$$\text{活性 (\%)} = (X - C) / (T - C) \times 100$$

T : 最終濃度 3 mM のグルタミン酸と 300 μ M のシクロチアジドを添加したウェルの蛍光値の変化量

C : 最終濃度 3 mM のグルタミン酸のみのウェルの蛍光値の変化量

X : 被験化合物を添加したウェルの蛍光値の変化量

[0517] 結果を次表に示す。

実施例番号	活性 (%)
7	89
19	73
29	99
30	101
35	87
37	99
38	83
39	80
40	75
44	85
54	77
61	102
62	77
67	75
68	84
69	73
75	93
77	85
78	95
79	64
80	107
81	88
82	76
83	79
84	77
85	84
89	66
91	73
92	68
93	94
94	74
95	71
96	82
101	86

産業上の利用可能性

[0518] 本発明の化合物は、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害（ADHD）等の予防または治療薬として有用である。

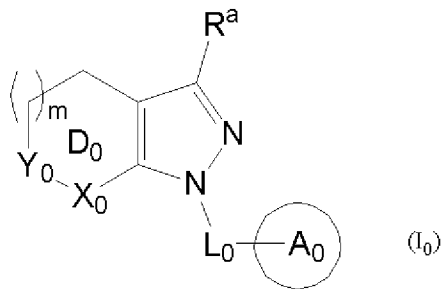
配列表フリーテキスト

- [0519] 配列番号 1 は、GluR1 flip cDNA用フォワードプライマーである。
- 配列番号 2 は、GluR1 flip cDNA用リバースプライマーである。
- 配列番号 3 は、stargazin cDNA cDNA用フォワードプライマーである。
- 配列番号 4 は、stargazin cDNA cDNA用リバースプライマーである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I₀)

[化1]



[式中、

R^aは、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

X₀は、-CH₂-, -O-, または-NR^b-を示し、

Y₀は、-CR^cR^d-または-NH-を示し、

R^bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示し、

R^c及びR^dは、同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し、

L₀は、-CH(R^e)-W^a-, または-W^b-を示し、

R^eは、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を示し、

W^aは、

- 1) 結合手、
- 2) -CONH-,
- 3) -CONHCH₂-,
- 4) -NHCONHCH₂-,
- 5) -NHCONH-,
- 6) -NHCO-,

- 7) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、
- 8) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
- 9) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
- 10) C_{2-6} アルキレン、
- 11) フェニレン、
- 12) チオフェンジイル、
- 13) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
- 14) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
- 15) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル

を示し、

W^b は、

- 1) ピペリジンジイル、
- 2) ピロリジンジイル、または
- 3) アゼチジンジイル

を示し、

A_0 環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、
- 6) ベンゼン環、
- 7) ピリジン環、
- 8) インドール環、
- 9) イミダゾピリジン環、
- 10) トリアゾロピリジン環、
- 11) ベンゾトリアゾール環、
- 12) ベンゾチアゾール環、

- 13) チエノピリミドン環、
 14) ピラゾロピリミジン環、または
 15) イミダゾピリミジン環

を示し、

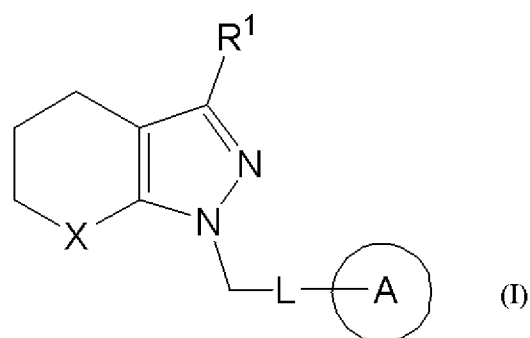
D₀環はさらに置換されていてもよい、環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示し、
 mは0、又は1である。]

で表される化合物、またはその塩。

[請求項2]

式 (I)

[化2]



[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示し、

Xは、-O-、または-NR²-を示し、

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基を示し、

Lは、結合手、-CONH-、または-CONHCH₂-を示し、

A環は、それぞれ置換基を有していてもよい、

- 1) チオフェン環、
- 2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、
- 3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、
- 4) イソオキサゾール環、
- 5) ピラゾール環、

- 6) ベンゼン環、
 - 7) ピリジン環、
 - 8) インドール環、
 - 9) イミダゾピリジン環、
 - 10) トリアゾロピリジン環、
 - 11) ベンゾトリアゾール環、
 - 12) ベンゾチアゾール環、または
 - 13) チエノピリミドン環
- を示す。]

で表される化合物、またはその塩。

[請求項3] Xが、-O-である請求項2記載の化合物、またはその塩。

[請求項4] Lが、-CONH-である請求項2記載の化合物、またはその塩。

[請求項5] R^aは、ハロゲン原子で置換されたメチル基を示し、

R^bは、C₁₋₆アルキル基を示し、

W^aは、

- 1) 結合手、
- 2) -CONH-、
- 3) -NHCONH-、
- 4) -NHCO-、
- 5) -CH₂NHCO-、
- 6) -CH=CH-、
- 7) -C≡C-、
- 8) C₂₋₆アルキレン、
- 9) 1, 3, 4-チアジアゾールジイル、
- 10) 1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、または
- 11) 1, 3, 4-オキサジアゾールジイル

を示し、

W^bは、アゼチジンジイルを示し、

A₀環は、

(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆

アルキル基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、

(d) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(e) ピロリジニル-カルボニル基、及び

(f) カルバモイル基

から選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換された、

1) チオフェン環、

2) ジヒドロシクロペンタチオフェン環、

3) テトラヒドロベンゾチオフェン環、

4) ベンゼン環、

5) イミダゾピリジン環、

6) トリアゾロピリジン環、

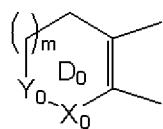
7) ピラゾロピリミジン環、または

8) イミダゾピリミジン環

を示し、

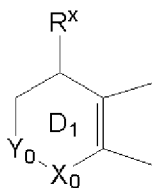
式(I₀)の部分構造

[化3]



が

[化4]



(式中、R^xは、水素原子、ヒドロキシ基、またはオキシ基を示し、X₀、及びY₀は前記と同意義を示し、D₁環は環構成原子として酸素原子、及び窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含む複素環を示す。)、

で表される部分を示す請求項1記載の化合物、またはその塩。

[請求項6]

R^aは、ハロゲン原子で置換されたメチル基を示し、

X₀は、-CH₂-, または-O-を示し、

Y₀は、-CH₂-, または-NH-を示し、

R^eは、水素原子を示し、

W^aは、

- 1) -CONH-,
 - 2) 1, 3, 4-チアジアゾリル、
 - 3) 1, 2, 4-オキサジアゾリル、または
 - 4) 1, 3, 4-オキサジアゾリル
- を示し、

W^bは、アゼチジンジイルを示し、

A₀環は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (c) C₁₋₆アルコキシ基、及び
- (d) カルバモイル基

から選ばれる1~3個の置換基で置換された、

- 1) テトラヒドロベンゾチオフェン環、

- 2) ベンゼン環、
- 3) イミダゾピリジン環、
- 4) トリアゾロピリジン環、
- 5) ピラゾロピリミジン環、または
- 6) イミダゾピリミジン環

を示し、および

mは1である

請求項1記載の化合物、またはその塩。

[請求項7] 2-([3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド、またはその塩。

[請求項8] N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル]アセトアミド、またはその塩。

[請求項9] 1-({3-[5-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール、またはその塩。

[請求項10] 1-{1-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アゼチジン-3-イル}-3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラノ[2,3-c]ピラゾール、またはその塩。

[請求項11] 3-(トリフルオロメチル)-1-({3-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、またはその塩。

[請求項12] 1-({3-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ

[4, 3-a]ピリジン-8-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラノ[2, 3-c]ピラゾール、またはその塩。

[請求項13] 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[請求項14] 請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

[請求項15] AMPA受容体機能増強薬である請求項14記載の医薬。

[請求項16] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬である請求項14記載の医薬。

[請求項17] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、AMPA受容体機能増強方法。

[請求項18] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防方法または治療方法。

[請求項19] AMPA受容体機能増強薬を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

[請求項20] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

[請求項21] AMPA受容体機能増強における使用のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

[請求項22] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防または治療のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4162(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
 A61K31/519(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
 A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/4162, A61K31/437, A61K31/519, A61P25/14, A61P25/18,
 A61P25/24, A61P43/00, C07D491/052, C07D519/00

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.
A	WO 2008/148836 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire text (Family: none)	1-16, 19-22
A	WO 2008/003452 A1 (N.V.ORGANON), 10 January 2008 (10.01.2008), entire text & EP 2041124 A1 & US 2008/0003452 A1 & JP 2009-541404 A	1-16, 19-22
A	WO 2007/125405 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 08 November 2007 (08.11.2007), entire text & EP 2024342 A2 & US 2010/0056506 A1 & JP 2009-535393 A	1-16, 19-22

☒ 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
 15 October, 2010 (15.10.10)

Date of mailing of the international search report
 26 October, 2010 (26.10.10)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005771

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2009/119088 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 October 2009 (01.10.2009), claims; examples (Family: none)	1, 5, 6, 13-16, 19-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005771

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

C07D519/00(2006.01) i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005771

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.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 involve "methods 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. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4162(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/4162, A61K31/437, A61K31/519, A61P25/14, A61P25/18, A61P25/24, A61P43/00, C07D491/052, C07D519/00

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
A	WO 2008/148836 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2008.12.11, 全文（ファミリーなし）]	1-16, 19-22
A	WO 2008/003452 A1 (N.V. ORGANON) 2008.01.10, 全文 & EP 2041124 A1 & US 2008/0003452 A1 & JP 2009-541404 A	1-16, 19-22
A	WO 2007/125405 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2007.11.08, 全文 & EP 2024342 A2 & US 2010/0056506 A1 & JP 2009-535393 A	1-16, 19-22

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

1 5 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 6 . 1 0 . 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）

大野 晃

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

4 P

3 5 4 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
PX	WO 2009/119088 A1 (武田薬品工業株式会社) 2009.10.01, 請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1, 5, 6, 13-16, 19-22

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（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 7, 1 8 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 1 7, 1 8 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P C T 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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求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ので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求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。