

(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
2014年10月9日(09.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/163162 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 263/32 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *C07D 491/08* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059893
- (22) 国際出願日: 2014年4月3日(03.04.2014)
- (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 2013-079024 2013年4月4日(04.04.2013) JP
- (71) 出願人: 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: 小池 竜樹(KOIKE, Tatsuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 吉川 真人(YOSHIKAWA, Masato); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 野村 泉(NOMURA, Izumi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 伊藤 吉輝(ITO, Yoshiteru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

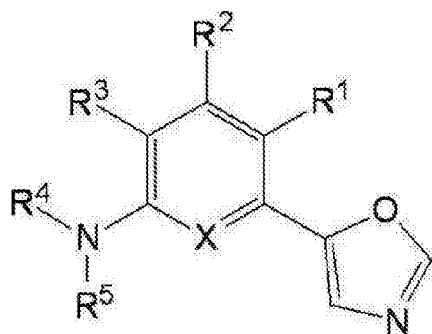
の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 木村 英司(KIMURA, Eiji); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 安藤 春陽(ANDO, Haruhi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 蓮井 智章(HASUI, Tomoaki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 西俊哉(NISHI, Toshiya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (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, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(I)

(57) Abstract: The present invention pertains to a compound indicated by formula (I), said compound being useful as a prophylactic or treatment agent for epilepsy and neurodegenerative diseases, etc. In the formula (I), each symbol is as defined in the Description.

(57) 要約: 本発明は、式 (I) で表される化合物に関し、てんかん、神経変性疾患などの予防または治療剤として有用な化合物に関する。式 (I) 中、各記号は本明細書中で定義した通りである。

WO 2014/163162 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, — 明細書の別個の部分として表した配列リスト
MR, NE, SN, TD, TG). (規則 5.2(a))

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、コレステロール24ヒドロキシラーゼ（本明細書中「CH24H」と略記する場合がある）阻害作用を有する複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

[0002] （発明の背景）

アルツハイマー病は、アミロイド β タンパク（A β ）の沈着、神経細胞内におけるリン酸化タウの蓄積（神経原線維変化）、および神経細胞死を特徴とする進行性の神経変性疾患である。近年、高齢化が進みアルツハイマー患者数が増加する一方で、効果的な治療法は未だ開発されていない。現在医療現場で使われているアルツハイマー病治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤が主流である。しかし、AChE阻害剤は、一定の有用性が確かめられているものの、低下したアセチルコリンの補充を目的としたものであるため、AChE阻害剤による治療は対症療法に過ぎない。このことから、一刻も早く根本治療法および予防薬の開発をすることが強く望まれている。

[0003] このような中、コレステロール代謝を司るアポリポタンパク質E（ApoE）の対立遺伝子 ϵ 4をもつことが、強力なアルツハイマー病の危険因子であることが明らかになった〔非特許文献1：サイエンス（Science）、261巻、921-923頁、1993年〕。この発見以降も、コレステロール代謝を制御するタンパク質の発現を担う複数の遺伝子多型とアルツハイマー病発症頻度との相関が示され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が示唆されている〔非特許文献2：ニューロバイオロジー オブエイジング（Neurobiol. Aging）、24巻、421-426頁、2003年、非特許文献3：モレキュラーサイキアトリー（Mol. Psychiatry）、8巻、635-638頁、2003年〕。さらに、脳において特異的に発現しているコレステロール酸化酵素であるCyp

46 (「コレステロール24ヒドロキシラーゼ (CH24H)」と同義) がアルツハイマー病の危険因子であることが報告された [非特許文献4 : ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 328巻、9-12頁、2002年]。また、Cyp46 (CH24H) は、アルツハイマー患者の沈着アミロイド周囲に発現していること [非特許文献5 : ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 279巻、34674-34681頁、2004年]、その代謝産物である24S-ヒドロキシコレステロール (24-HC) がアルツハイマー患者の脳脊髄液 (CSF) 中で増加していること [非特許文献6 : ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 324巻、83-85頁、2002年、非特許文献7 : ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.), 397巻、83-87頁、2006年]、24-HCがヒト神経芽細胞株であるSH-SY5Y細胞における細胞死を誘発すること [非特許文献8 : ブレイン リサーチ (Brain Res.), 818巻、171-175頁、1999年]、ならびに24-HCを側脳質に注入したラットは、アルツハイマー病患者に見られる短期記憶障害を示し、24-HCによる海馬神経の傷害が示唆されている [非特許文献9 : ニューロサイエンス (Neuroscience), 164巻、398-403頁、2009年]。これらの知見は、Cyp46 (CH24H) が、アルツハイマー病の病態に深く関与していることを示唆している。従って、Cyp46 (CH24H) の活性を阻害する化合物 (即ち、Cyp46 (CH24H) 阻害薬) は、脳内24-HCを低下させることにより、アルツハイマー病で見られる、神経細胞死、A β 増加、脳内炎症などを抑制し、症状改善のみならず進展抑制作用を有する治療薬または予防薬として有望である。また、既にアルツハイマー病治療薬として臨床応用されているAChE阻害剤は、A β によって引き起こされるマウスにおける記憶障害に対して改善効果を示すこと [非特許文献10 : ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)]

gy)、149巻、998-1012頁、2006年]が報告されており、 $A\beta$ 過剰発現動物モデル(A β トランスジェニックマウス、APP/PS1ダブルトランスジェニックマウス等)において、記憶障害に対して改善効果を示すCyp46(CH24H)阻害薬は、アルツハイマー病治療薬として有望である。

[0004] またアルツハイマー病の前段階の概念として、軽度認知障害が提唱されており、この障害を有する人の約半数は将来的にアルツハイマー病へ進行すると言われている。最近、アルツハイマー病患者だけでなく、軽度認知障害患者のCSFにおいても24-HCが増加していること[非特許文献7:ニューロサイエンス レターズ(Neurosci. Lett.)、397巻、83-87頁、2006年]が報告されている。この知見は、Cyp46(CH24H)が軽度認知障害の病態に関与することを示唆しており、従って、Cyp46(CH24H)阻害薬は、アルツハイマー病の新たな治療薬またはアルツハイマー病への進行の予防薬として有望である。

[0005] 加えて近年、中枢神経系の脱髄疾患の一つである多発性硬化症のモデル動物である自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、症状の発現に先立ち血中24-HCが増加すること[非特許文献11:ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ(J. Neurosci. Res.)、85巻、1499-1505頁、2007年]が報告されている。また、多発性硬化症は、60歳以上の老人に発病することは稀であり30歳前後の若年成年に発病することが多いが、21~50歳の多発性硬化症患者において血中24-HCが増加していること[非特許文献12:ニューロサイエンス レターズ(Neurosci. Lett.)、331巻、163-166頁、2002年]も報告されている。これらの知見はCyp46(CH24H)が多発性硬化症の病態に関与していることを示唆しており、従って、Cyp46(CH24H)阻害薬は、多発性硬化症の新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0006] さらに、外傷性脳損傷(traumatic brain injury、

本明細書ではTBIとも称される)は、個人の健康に極めて有害な影響を及ぼす状態であり、現在のところ有効な治療法はない。TBIにおける組織損傷に続く修復過程においては、神経細胞膜の再構築およびグリア細胞の増殖に伴う脳内コレステロールの分配が活性化すること〔非特許文献13：プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、102巻、8333-8338頁、2005年〕が示唆されている。また、ラットTBIモデルにおいては、外傷後にCyp46 (CH24H)の発現増強〔非特許文献14：ジャーナル オブ ニューロトラウマ (J. Neurotrauma)、25巻、1087-1098頁、2008年〕が報告されている。さらに、24-HCが神経細胞に対する傷害性を有すること〔非特許文献8：ブレイン リサーチ (Brain Res.)、818巻、171-175頁、1999年〕も報告されており、従って、Cyp46 (CH24H)阻害薬は、TBIの新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0007] 一方、神経変性疾患における24-HCの病理学的意義として、神経細胞における炎症惹起性遺伝子発現の増強作用〔非特許文献15：ニューロレポート (NeuroReport)、16巻、909-913頁、2005年〕が報告されている。また、グリア細胞の活性化を伴う脳内炎症反応は神経変性疾患に特徴的な病理学的変化であること〔非特許文献16：グリア (Glia)、50巻、427-434頁、2005年〕が示唆されている。近年においては、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患に対しても、脳内炎症の抑制による治療の有効性〔非特許文献17：モレキュラー ニューロディジェネレーション (Mol. Neurodegeneration)、4巻、47-59頁、2009年〕が報告されている。従って、Cyp46 (CH24H)阻害による24-HC低下を介した脳内炎症抑制は、ハンチントン病、パーキンソン病、脳梗塞、緑内障、筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患に対する新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0008] 緑内障は、失明の最も多い原因であり、大きな社会問題として考えられているが、その多くを占める正常眼圧型の視野狭窄に有効な治療法はない。近年、血中24-HCの高値を伴うCyp46 (CH24H) の遺伝子多型が緑内障の発症リスクと関連すること [非特許文献18:インヴェスティグティブ オプサルモロジー アンド ヴィジュアル サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.)、50巻、5712-5717頁、2009年] が報告されており、Cyp46 (CH24H) 阻害薬は緑内障治療薬または予防薬として有望である。

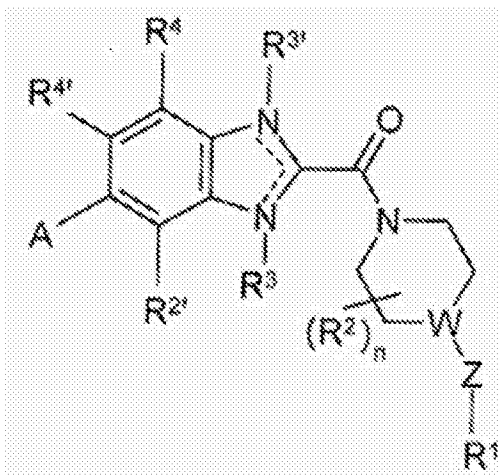
[0009] 痙攣は、脳内の神経細胞の異常な電氣的興奮に伴い発作的に起こる疾患である。痙攣はアルツハイマー病の特徴的な臨床所見の一つであり [非特許文献19:エPILEPSIA (Epilepsia)、47巻、867-872頁、2006年]、また、てんかんとアルツハイマー病の発症との関連も指摘されている [非特許文献20:エPILEPSIA (Epilepsia)、52巻補遺1、39-46頁、2011年]。A β 過剰発現によるアルツハイマー病モデルの一種であるAPP/PS1ダブルトランスジェニックマウスにおいても、痙攣が高頻度に発生すること [非特許文献21:ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、29巻、3453-3462頁、2012年] が報告されている。さらに、てんかんモデルの一種であるカイニン酸傷害ラットモデルにおいて海馬アストロサイトがCyp46 (CH24H) の発現誘導することから、本酵素とてんかん病態との関連が指摘されている [非特許文献22:ジャーナル オブ ニューロロジー (J. Neurol.)、65巻、652-663頁、2006年]。痙攣治療薬であるカルバマゼピンは、マウスてんかん性痙攣モデルにおけるY迷路試験で短期記憶改善作用を示すこと [非特許文献23:ジャーナル オブ ニューロロジー ニューロサージャリー サイキアトリー (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)、48巻、459-468頁、1985年] が報告されており、痙攣症状を示すモデル動物において、短期記憶改善作用を示すCH24H阻害薬は、痙攣またはて

んかん等に対する新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0010] 統合失調症は、幻覚や妄想、興奮などをはじめ、躁鬱様症状といった多様な精神症状を呈するため、様々な角度からその治療薬の開発が行われている。近年、統合失調症においてみられる神経活動の異常に、コレステロール代謝の変化が関与することが指摘されている [非特許文献24：ジャーナルオブサイキアトリーニューロサイエンス (J. Psychiatry Neurosci.)、36巻、47-55頁、2011]。また、酸化ストレスのような細胞傷害性因子も統合失調症の病態に寄与することから、24-HCによる神経細胞毒性が症状の悪化に関与する可能性がある [非特許文献25：サイコニューロエンドクリノロジー (Psychoneuroendocrinology)、28巻、83-96頁、2003年]。従って、脳内において、コレステロールから24-HCへの代謝を阻害するCyp46 (CH24H) 阻害薬は、統合失調症治療薬または予防薬として有望である。

[0011] 特許文献1には、ウイルス感染の治療剤として以下の化合物が記載されている。

[0012] [化1]



[0013] [式中、

Zは、結合または (C₁-C₃) アルキレン；

Wは、CHまたはNから選択され；

Aは、水素、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ等よりなる群から選択され；

R^1 は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ等よりなる群から選択され；

R^2 は、独立して、ヒドロキシ、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_14) シクロアルキル等からなる群から選択され；

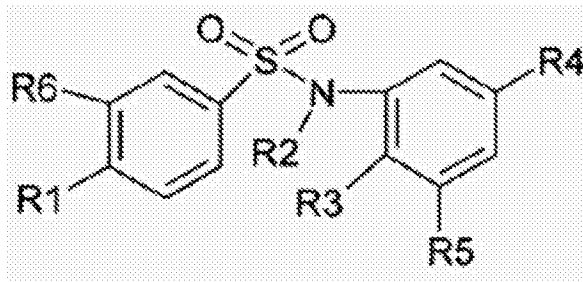
$R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{14}) シクロアルキル等から選択され；

R^4 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトリル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ等よりなる群から選択され；

n は、1から4の整数である。]

[0014] 特許文献2および3には、HIF阻害作用を有し、炎症性疾患や癌等の予防治療剤として以下の化合物が記載されている。

[0015] [化2]



[0016] [式中、

R^1 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CN$ 、ハロゲン等であり、

R^2 はH又は C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 はH又は $-CH_3$ であり、

R^4 は、置換されていてもよいフェニル等であり、

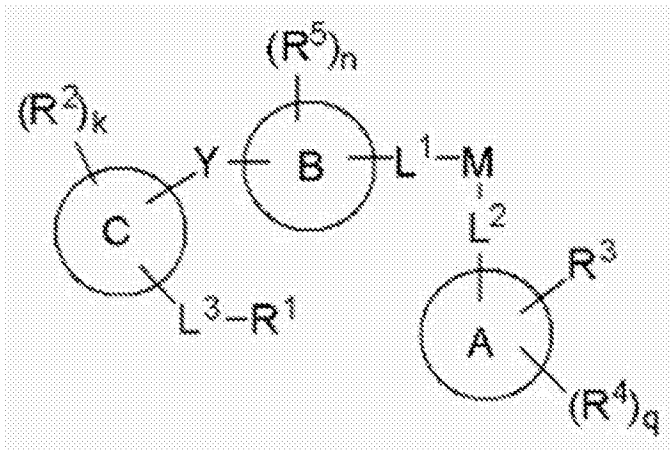
R^5 はH又は $-CH_3$ であり、

R^6 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル等であり、

ただしR⁴は3-アルコキシピリダジン-5-イルではなく、R⁴がフェニルである場合該フェニル環の2位及び5位が同時に2つのメトキシ置換基で置換される場合はなく、R³及びR⁵は同時にHではない。]

特許文献4には、PGD2受容体アンタゴニスト作用を有し、アレルギー性疾患等の予防治療剤として以下の化合物が記載されている。

[0017] [化3]



[0018] [式中、

環Aは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環Bは含窒素非芳香族複素環又は含窒素芳香族複素環；

環Cは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

R¹はヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル等；

R²はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル等；

R³は水素原子、置換されていてもよいアルキルオキシ等；

R⁴はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル等；

R⁵はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル等；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Yは単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよく置換されていてもよいアルキレン等；

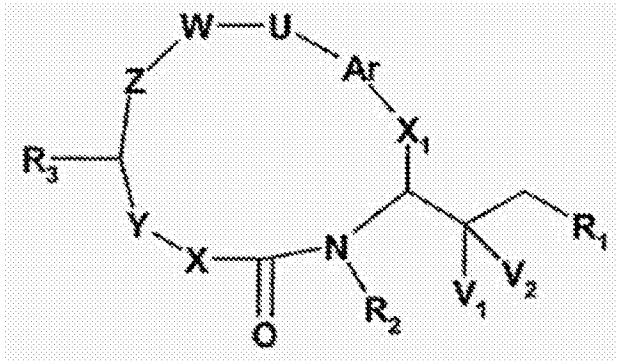
L¹、L²、及びL³はそれぞれ独立して、単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよく置換されていてもよいアルキレン等；

kは0、1、2、3、又は4；

nは0、1、又は2；及び
qは0、1、2、又は3である。]

[0019] 特許文献5には、BACE2、Cathepsin D等の阻害薬であつて、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症候群等）の治療剤として以下の化合物が記載されている。

[0020] [化4]



[0021] [式中、

R_1 は $CH(R_e)C(=O)N(R_a)R_b$ または $(CH_2)_kN(R_c)R_d$ であり、ここでkは0、1または2であり；

R_a および R_b は、独立して、水素または所望により置換されている (C_{1-8}) アルキル等であり、

R_c および R_d は、独立して、水素または所望により置換されている (C_{1-8}) アルキル等であるか、または

R_a および R_b 、または R_c および R_d は、それらが結合している窒素と一体となって、所望により置換されているピロリジニル、1-ピペリジニル等を形成し；そして

R_e は所望により置換されている (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルキル等であり；

R_2 は水素または (C_{1-4}) アルキルであり；

R_3 は水素、 (C_{1-6}) アルキルまたは所望により置換されている (C_{1-6}) アルキル $OC(=O)NH$ 等であり；

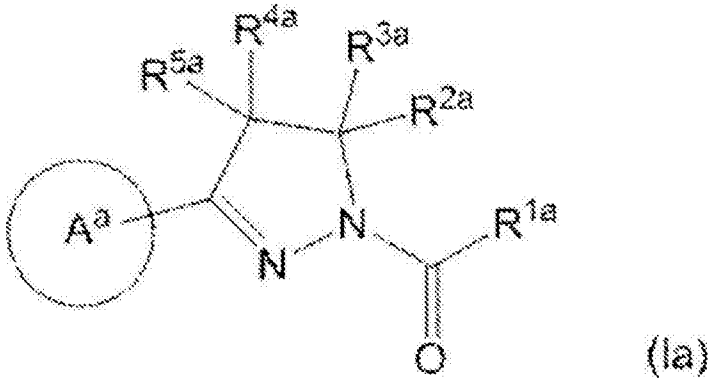
Arは、芳香族性またはヘテロ芳香環であり、該環は所望によりハロゲン、(

C_{1-4})アルコキシ、ヒドロキシまたは(C_{1-4})アルキルで置換されており、ここでUおよび X_1 は、互いにオルトまたはメタ位にあり；
Uは結合、 $-O-$ 、 CF_2 、 CF_2CF_2 等であり、ここで
 R_g は水素、(C_{1-8})アルキルまたは(C_{3-7})シクロアルキルであり；
 V_1 は水素であり、そして
 V_2 はヒドロキシであるか、または
 V_1 と V_2 は一体となってオキソであるかのいずれかであり；
Wは $CH=CH$ 、シクロプロプ-1,2-イレン等であり、
 X_1 は CR_fR_f であり、ここで、
各 R_f は、独立して、水素、フッ素または所望により置換されている(C_{1-8})アルキル、(C_{1-4})アルコキシ(C_{1-4})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキルまたは(C_{3-7})シクロアルキル(C_{1-4})アルキル基であり；
Yは結合、O、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR_g$ 、 $N(R_g)S(=O)_2$ 等であり、ここで R_g は水素、(C_{1-8})アルキルまたは(C_{3-7})シクロアルキルであり；そして
ZはO、 CH_2 、 CF_2 、CHF、シクロプロプ-1,2-イレンまたは結合であり、
本大環状環に含まれる環原子の数は14個、15個、16個または17個である。]

[0022] 特許文献6には、 $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 阻害作用を有し、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、多発性硬化症等）の治療薬として以下の化合物が記載されている。

[0023]

[化5]



[0024] [式中、

環A^aは、置換されていてもよい環を示し；

R^{1a}は、

(1) 式： $-X^{1a}-R^{6a}$

(ここで、X^{1a}は、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、またはC₃₋₆シクロアルキレン基を示し、R^{6a}は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基、または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基、

(2) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(3) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基、または

(4) 置換されていてもよい複素環基

を示し；

R^{2a}は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、

R^{3a}は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{2a}とR^{3a}が、一緒になって、オキソ基、C₁₋₃アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよく；そして

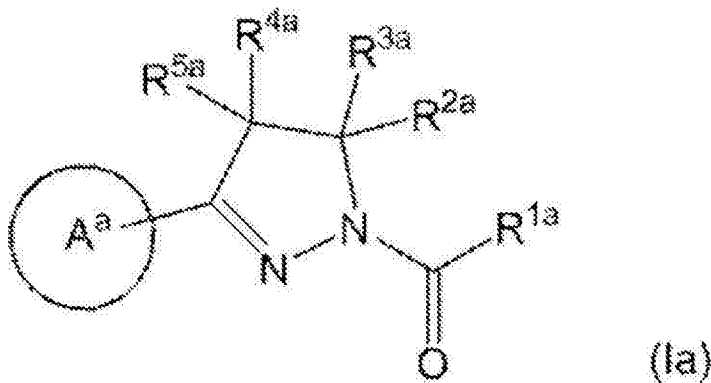
R^{4a}およびR^{5a}は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子

、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{4a}とR^{5a}が、一緒になって、オキソ基、C₁₋₃アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよい。]

[0025] 特許文献7には、カルシウム感受性受容体(CaSR)拮抗作用を有し、骨疾患(例、骨粗しょう症、骨折等)の治療薬として以下の化合物が記載されている。

[0026] [化6]



[0027] [式中、

環A^aは、置換されていてもよい環を示し；

R^{1a}は、

(1) 式： $-X^{1a}-R^{6a}$

(式中、X^{1a}は、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基、またはC₃₋₆シクロアルキレン基を示し、R^{6a}は、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆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C₇₋₁₄アラルキルオキシ基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基、

(2) 置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、

(3) 置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルオキシ基、

- (4) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル基、
- (5) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルオキシ基、
- (6) 置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキルオキシ基、
- (7) 置換されていてもよい複素環基、
- (8) 置換されていてもよい複素環オキシ基、または
- (9) 置換されていてもよいアミノ基

を示し；

R^{2a}は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、

R^{3a}は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{2a}とR^{3a}が、一緒になって、C₁₋₃アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよく；そして

R^{4a}およびR^{5a}は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、あるいは、

R^{4a}とR^{5a}が、一緒になって、オキソ基、C₁₋₃アルキリデン基、または置換されていてもよい環を形成してもよい。]

先行技術文献

特許文献

- [0028] 特許文献1：国際公開第2011/097491号
特許文献2：国際公開第2010/075869号
特許文献3：国際公開第2010/076033号
特許文献4：国際公開第2007/037187号
特許文献5：国際公開第2006/074950号

特許文献6：国際公開第2010/110400号

特許文献7：特開2010-248183号公報

非特許文献

[0029] 非特許文献1：サイエンス (Science)、261巻、921-923頁、1993年

非特許文献2：ニューロバイオロジー オブ エイジング (Neurobiol. Aging)、24巻、421-426頁、2003年

非特許文献3：モレキュラーサイキアトリー (Mol. Psychiatry)、8巻、635-638頁、2003年

非特許文献4：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、328巻、9-12頁、2002年

非特許文献5：ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、279巻、34674-34681頁、2004年

非特許文献6：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、324巻、83-85頁、2002年

非特許文献7：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、397巻、83-87頁、2006年

非特許文献8：ブレイン リサーチ (Brain Res.)、818巻、171-175頁、1999年

非特許文献9：ニューロサイエンス (Neuroscience)、164巻、398-403頁、2009年

非特許文献10：ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、149巻、998-1012頁、2006年

非特許文献11：ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサーチ (J. Neurosci. Res.)、85巻、1499-1505頁、2007年

非特許文献12：ニューロサイエンス レターズ (Neurosci. Lett.)、331巻、163-166頁、2002年

- 非特許文献13：プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. US A)、102巻、8333-8338頁、2005年
- 非特許文献14：ジャーナル オブ ニューロトラウマ (J. Neurotrauma)、25巻、1087-1098頁、2008年
- 非特許文献15：ニューロレポート (NeuroReport)、16巻、909-913頁、2005年
- 非特許文献16：グリア (Glia)、50巻、427-434頁、2005年
- 非特許文献17：モレキュラー ニューロディジェネレーション (Mol. Neurodegeneration)、4巻、47-59頁、2009年
- 非特許文献18：インヴェスティゲイティブ オプサルモロジー アンド ヴィジュアル サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.)、50巻、5712-5717頁、2009年
- 非特許文献19：エPILEPSIA (Epilepsia)、47巻、867-872頁、2006年
- 非特許文献20：エPILEPSIA (Epilepsia)、52巻補遺1、39-46頁、2011年
- 非特許文献21：ジャーナル オブ ニューロサイエンス (J. Neurosci.)、29巻、3453-3462頁、2012年
- 非特許文献22：ジャーナル オブ ニューロロジー (J. Neurol.)、65巻、652-663頁、2006年
- 非特許文献23：ジャーナル オブ ニューロロジー ニューロサージャーリーサイキアトリー (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)、48巻、459-468頁、1985年
- 非特許文献24：ジャーナル オブ サイキアトリー ニューロサイエンス (J. Psychiatry Neurosci.)、36巻、47-55頁、2011年

非特許文献25：サイコニューロエンドクリノロジー（Psychoneuroendocrinology）、28巻、83-96頁、2003年
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0030] 本発明の目的は、優れたCH₂4H阻害作用を有し、てんかん、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など）、統合失調症などの予防または治療剤として有用な化合物を提供することである。

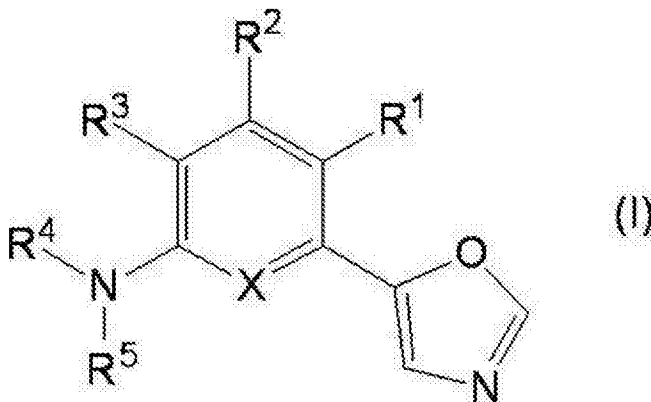
課題を解決するための手段

[0031] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物（I）が、優れたCH₂4H阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0032] すなわち、本発明は以下の通りである。

[0033] [1] 式（I）：

[0034] [化7]



[0035] [式中、

Xは、窒素原子またはCR⁶を示し；

R¹は、水素原子または置換基を示し；

R²は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基を示すか；あるいは

R¹とR²は、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³は、水素原子または鎖状置換基を示し；

R⁴は、置換基を示し；

R⁵は、水素原子または置換基を示し；

R⁶は、水素原子または置換基を示すか；あるいは

R⁴とR⁵は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成してもよく；または

R⁵とR⁶は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい。]

で表される化合物（ただし、4-メチル-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、および4-メトキシ-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドを除く）またはその塩（以下、化合物（1）ともいう）。

[0036] [A]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、置換基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環

を形成していてもよい（ただし、4-メチル-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、および4-メトキシ-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドを除く）

、
上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0037] [B]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、ハロゲン原子、シアノ基、置換されたメチル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、置換基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい、

上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0038] [C]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
または

(4) C_{3-8} シクロアルキル基であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、結合して、さらに C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 員
複素環を形成していてもよく；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)(a) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(b) 複素環基

から選ばれる 1 ないし 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
、

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{3-8} シクロアルキル基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール
基、および

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい複素環基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-
カルボニル基、

(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(4)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子、

(c) シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 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-カルボニル基、

(5)(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリーール
-カルボニル基、

(6)(a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリーール基で置換されていてもよい C_{1-6} アル
キル基、および

(c) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニ
ル基、

(7) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリーールスル
ホニル基、または

(9) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基
であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1) ヒドロキシ基、

(2) ハロゲン原子、

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリー
ール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリーール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキ
シ基、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9)アジド基、および

(10)オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、1個のオキソ基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい、

上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0039] [2]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ基、

(3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
または

(4) C₃₋₈シクロアルキル基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)(a) C₃₋₈シクロアルキル基、および

(b)ピリジル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2)(a)ハロゲン原子、

(b) C₃₋₈シクロアルキル基、

(c) C₁₋₆アルコキシ基、

(d) 1ないし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、および

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(4) (a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子、

(c) シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 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-カルボニル基、

(5) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基、

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(c) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルカルボニル基、3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチルカルボニル基または 3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチルカルボニル基、

(7) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリアルスルホニル基、または

(9) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子、

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(4) 1ないし3個の C_{6-14} アリアル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(8) (a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9)アジド基、 および

(10)オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン環を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、1個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピ

ン環を形成していてもよい、
上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0040] [3]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

または

(4)シクロプロピル基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)(a)シクロプロピル基、および

(b)ピリジル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

、

(2)(a)ハロゲン原子、

(b)シクロプロピル基、

(c)C₁₋₆アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、および

(e) 1 ないし 3 個のC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子、

(c)シアノ基、および

(d) C₁₋₆アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基またはシクロヘキシルカルボニル基、

(5)(a)ハロゲン原子、および

(b) C₁₋₆アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゾイル基、

(6)(a)ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
および

(c) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル基、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル基または3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル基、

(7)シクロプロピルスルホニル基、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニル基、または

(9) C₁₋₆アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子、

(3) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(4) 1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(5) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(6) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(7) C₁₋₆アルキルスルホニル基、

(8) (a) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、 および

(b) C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9)アジド基、 および

(10)オキソ基

から選ばれる 1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、1個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、

上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0041] [4]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、 1ないし3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基またはモルホリニルカルボニル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0042] [D]

シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノンまたはその塩、

N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドまたはその塩、または

(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノンまたはその塩。

[0043] [5] シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノンまたはその塩。

[6] N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドまたはその塩。

[7] (4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノンまたはその塩。

[0044] [8] 上記 [1] ~ [7] および [A] ~ [D] の何れかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[9] コレステロール24ヒドロキシラーゼ阻害剤である、上記 [8] に記載の医薬。

[10] てんかんまたは神経変性疾患の予防または治療剤である、上記 [8] または [9] に記載の医薬。

[11] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、上記 [10] に記載の医薬。

[0045] [12] てんかんまたは神経変性疾患の予防または治療に使用するための、上記 [1] ~ [7] および [A] ~ [D] の何れかに記載の化合物またはその塩。

[13] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、上記 [12] に記載の化合物またはその塩。

[0046] [14] 上記 [1] ~ [7] および [A] ~ [D] の何れかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるコレステロール 24 ヒドロキシラーゼの阻害方法。

[0047] [15] 上記 [1] ~ [7] および [A] ~ [D] の何れかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるてんかんまたは神経変性疾患の予防または治療方法。

[16] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、上記 [15] に記載の予防または治療方法。

[0048] [17] てんかんまたは神経変性疾患症の予防または治療剤を製造するための、上記 [1] ~ [7] および [A] ~ [D] の何れかに記載の化合物またはその塩の使用。

[18] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、上記 [17] に記載の使用。

発明の効果

[0049] 化合物 (1) は、優れた CH₂4H 阻害作用を有し、てんかん、神経変性

疾患（例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など）、統合失調症などの予防または治療剤として有用である。

[0050]（発明の詳細な説明）

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル（基）」とは、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、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルキル（基）」とは、例えば、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、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル（基）」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を示す。

本明細書中、「C₃₋₁₀アルケニル（基）」とは、例えば、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、1-ノネニル、1-デセニル等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニル（基）」とは、例えば、エチニル、1-ブ

ロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1,1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を示す。

本明細書中、「C₃₋₁₀アルキニル(基)」とは、例えば、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、1-ノニル、1-デシニル等を示す。

[0051] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ(基)」とは、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、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニルオキシ(基)」とは、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニルオキシ(基)」とは、例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-ペンチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ペンチニルオキシ、1,1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イルオキシ、1-ヘキシニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ等を示す。

[0052] 本明細書中、「C₁₋₆アルキレンジオキシ(基)」とは、例えば、メチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ等を示す。

[0053] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシカルボニル(基)」とは、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、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を示す。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルカルボニル(基)」とは、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル等を示す。

[0054] 本明細書中、「モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(基)」とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等を示す。

本明細書中、「ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(基)」とは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ等を示す。

[0055] 本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキル(基)」とは、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、シクロヘプチル、シクロオクチル等を示す。

本明細書中、「C₃₋₆シクロアルキル(基)」とは、例えば、上記C₃₋₈シクロアルキル(基)のうち、炭素数が3ないし6個のものを示す。

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキルオキシ(基)」とは、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、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₃₋₆シクロアルキルオキシ(基)」とは、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等を示す。

[0056] 本明細書中、「C₃₋₈シクロアルケニル(基)」とは、例えば、シクロプロペニル(例、2-シクロプロペン-1-イル)、シクロブテニル(例、2-シクロブテン-1-イル)、シクロペンテニル(例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例、2-

シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)等を示す。

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルケニルオキシ(基)」とは、例えば、シクロプロペニルオキシ(例、2-シクロプロペン-1-イルオキシ)、シクロブテニルオキシ(例、2-シクロブテン-1-イルオキシ)、シクロペンテニルオキシ(例、2-シクロペンテン-1-イルオキシ、3-シクロペンテン-1-イルオキシ)、シクロヘキセニルオキシ(例、2-シクロヘキセン-1-イルオキシ、3-シクロヘキセン-1-イルオキシ)等を示す。

本明細書中、「C₄₋₆シクロアルカジエニル基」とは、例えば、1,3-シクロブタジエン-1-イル、1,3-シクロペンタジエン-1-イル、1,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、1,3-シクロヘキサジエン-1-イル、1,4-シクロヘキサジエン-1-イル、1,5-シクロヘキサジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等を示す。

[0057] 上記のC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基およびC₄₋₆シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0058] また、上記のC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基およびC₄₋₆シクロアルカジエニル基は、C₇₋₁₀橋かけ式炭化水素基であってもよい。C₇₋₁₀橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

[0059] さらに、上記のC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基およびC₄₋₆シクロアルカジエニル基は、それぞれC₃₋₈シクロアルカン、C₃₋₈シクロアルケンまたはC₄₋₆シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、C₃₋₈シクロアルカン、C₃₋₈シクロアルケンおよびC₄₋₆シ

クロアルカジエンとしては、上記の C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基および C_{4-6} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4.5]デカン-8-イル等が挙げられる。

[0060] 本明細書中、「 C_{6-14} アリールオキシ(基)」とは、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキルオキシ(基)」とは、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等を示す。

[0061] 以下、式(1)の各記号について説明する。

[0062] 式(1)におけるXは、窒素原子または CR^6 を示す。Xは、好ましくは、 CR^6 である。

式(1)における R^6 は、水素原子または置換基を示す。

R^6 で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいスルファニル基」、「アシル基」、「ハロゲン原子」、「シアノ基」、「ニトロ基」等が挙げられる。

[0063] 前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基等が挙げられる。

[0064] ここで、 C_{1-10} 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、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

- [0065] C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、1-ノネニル、1-デセニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。
- [0066] C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、1-ノニニル、1-デシニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。
- [0067] C_{3-10} 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、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。
- [0068] C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい。
- [0069] C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニル基が好ましい。
- [0070] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} 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は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

- [0071] また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} 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は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。
- [0072] さらに、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} 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は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} 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に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4. 5]デカン-8-イル等が挙げられる。
- [0073] C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニリル等が挙げられる。なかでも、 C_{6-12} アリール基が好ましい。
- [0074] C_{7-14} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ピフェニリルメチル等が挙げられる。
- [0075] C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。
- [0076] 前記「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし7個(好ましくは、1ないし3個)の置換基を有していてもよい。
- [0077] このような置換基としては、例えば、以下の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0078] 置換基群 A :

(1) ハロゲン原子 ;

(2) シアノ基 ;

(3) ニトロ基 ;

(4) ヒドロキシ基 ;

(5)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

および

(d) 1 ないし 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

から選ばれる 1 ないし 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 ;

(6)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(d) 1 ないし 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

から選ばれる 1 ないし 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 ;

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

(d) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、

(e) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリアル基、および

(f) 5または6員の単環式芳香族複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(8) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ）；

(9) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基（例、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ）；

(10) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基（例、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）；

(11) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニルオキシ基（例、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ）；

(12) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ基；

(13) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基；

(14)(a) C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{3-6} シクロアルキル基、

(c) C_{6-14} アリアル基、

(d) C_{1-6} アルコキシ基、

(e) 5または6員の単環式芳香族複素環基、

(f) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基、

(g) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基、および

- (h) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基
から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
- (15) (a) C₁₋₆アルキル基、
(b) C₃₋₆シクロアルキル基、
(c) C₆₋₁₄アリール基、
(d) C₁₋₆アルコキシ基、
(e) 5または6員の単環式芳香族複素環基、
(f) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基、
(g) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基、および
(h) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基
から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基
；
- (16) ホルミル基；
- (17) C₁₋₆アルキル-カルボニル基；
- (18) C₂₋₆アルケニル-カルボニル基（例、アクリロイル、ブテノイル、ペンテノイル、ヘキセノイル、ヘプテノイル）；
- (19) C₂₋₆アルキニル-カルボニル基（例、プロピオロイル、プロピニルカルボニル、ブチニルカルボニル、ペンチニルカルボニル、ヘキシニルカルボニル）；
- (20) C₃₋₈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）；
- (21) C₃₋₈シクロアルケニル-カルボニル基（例、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル）；
- (22) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル）；
- (23) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、シクロプ

ロピルアセチル、3-シクロプロピルプロピオニル、シクロブチルアセチル、シクロペンチルアセチル、シクロヘキシルアセチル、シクロヘキシルプロピオニル) ;

(24) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例、シクロペンテニルアセチル、シクロヘキセニルアセチル、3-シクロヘキセニルプロピオニル、3-シクロヘキセニルプロピオニル) ;

(25) C₇₋₁₄アラルキル-カルボニル基 (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル) ;

(26) 5または6員の単環式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、ピリジルカルボニル、ピラゾリルカルボニル) ;

(27) 8ないし12員の縮合芳香族複素環カルボニル基 (例、ベンゾフラニルカルボニル、イソベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、イソベンゾチエニルカルボニル、インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、インダゾリルカルボニル、ベンズイミダゾリルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル) ;

(28) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、オキシラニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、チエタニルカルボニル、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、チオラニルカルボニル、ピペリジルカルボニル) ;

(29) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環カルボニル基 (例、ジヒドロベンゾフラニルカルボニル) ;

(30)(a) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(c) C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基、

(d) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル基、

(e) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環カルボニル基、

(f) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環カルボニル基、

(g) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環カルボニル基、および

(h) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環カルボニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(31) スルファニル基；

(32) C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、メチルスルファニル、エチルスルファニル）；

(33) C_{2-6} アルケニルスルファニル基（例、ビニルスルファニル、プロペニルスルファニル）；

(34) C_{2-6} アルキニルスルファニル基（例、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル）；

(35) C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基（例、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）；

(36) C_{3-8} シクロアルケニルスルファニル基（例、シクロプロペニルスルファニル、シクロブテニルスルファニル）；

(37) C_{6-14} アリールスルファニル基（例、フェニルスルファニル）；

(38) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロプロピルメチルスルファニル）；

(39) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロペンテニルメチルスルファニル）；

(40) 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）；

(41) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基（例、ビニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル）；

(42) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基（例、エチニルスルフィニル、プロピ

ニルスルフィニル) ;

(43) C₃₋₈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) ;

(44) C₃₋₈シクロアルケニルスルフィニル基 (例、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル) ;

(45) C₆₋₁₄アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル) ;

(46) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキルスルフィニル基 (例、シクロプロピルメチルスルフィニル) ;

(47) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルキルスルフィニル基 (例、シクロペンテニルメチルスルフィニル) ;

(48) C₁₋₆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) ;

(49) C₂₋₆アルケニルスルホニル基 (例、ビニルスルホニル、プロペニルスルホニル) ;

(50) C₂₋₆アルキニルスルホニル基 (例、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル) ;

(51) C₃₋₈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) ;

(52) C₃₋₈シクロアルケニルスルホニル基 (例、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル) ;

(53) C₆₋₁₄アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル) ;

(54) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルメチルスルホニル) ;

(55) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、シクロペンテニルメチルスルホニル) ;

(56) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、ベンジルスルホニル) ;

(57) 5または6員の単環式芳香族複素環スルホニル基 (例、フリルスルホニル)

ル、チエニルスルホニル、ピリジルスルホニル) ;

(58) 8ないし12員の縮合芳香族複素環スルホニル基 (例、ベンゾフラニルスルホニル、イソベンゾフラニルスルホニル) ;

(59) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環スルホニル基 (例、オキシラニルスルホニル、アゼチジニルスルホニル) ;

(60) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環スルホニル基 (例、ジヒドロベンゾフラニルスルホニル) ;

(61)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(c) 1ないし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

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環基 (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、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル) ;

(62)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(c) 1ないし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

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環基 (例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル) ;

(63)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個の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) 1 ないし 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、および

(d) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、チアゾリニル）；

(64)(a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個の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) 1 ないし 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、および

(d) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフラニル）；

(65) 5 または 6 員の単環式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、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ）；

(66) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環オキシ基（例、ベンゾフラニルオキシ、イソベンゾフラニルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、イソベンゾチエニルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、インダゾリルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ）；

(67) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環オキシ基（例、オキシラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、オキセタニルオキシ、チエタニルオキシ、ピロリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チオラニルオキシ、ピペリジニルオキシ）；

(68) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環オキシ基（例、ジヒドロベンゾフ

ラニルオキシ) ;

(69) カルボキシ基 ;

(70) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

(71) C₂₋₆アルケニルオキシ-カルボニル基 (例、ビニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル) ;

(72) C₂₋₆アルキニルオキシ-カルボニル基 (例、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル) ;

(73) C₃₋₈シクロアルキルオキシ-カルボニル基 (例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) ;

(74) C₃₋₈シクロアルケニルオキシ-カルボニル基 (例、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロブテニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル) ;

(75) C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基 (例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル) ;

(76) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 (例、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロプロピルエチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルエチルオキシカルボニル) ;

(77) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 (例、シクロペンテニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルエチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルプロピルオキシカルボニル) ;

(78) C₇₋₁₄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、フェネチルオキシカルボニル) ;

- (79) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル) ;
- (80) ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基 (例、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、ジプロピルチオカルバモイル) ;
- (81) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、2-メチルプロパノイルオキシ) ;
- (82) ヒドロキシ基で置換されていてもよいイミノ基 ; および
- (83) C₁₋₆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) 。

[0079] また、前記「炭化水素基」として例示した、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0080] このような置換基としては、例えば、以下の置換基群Bから選ばれる置換基が挙げられる。

[0081] 置換基群B :

(1) 置換基群A ;

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基 ;

(e)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基、

(f) 1ないし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、

(g) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(h) 5または6員の単環式芳香族複素環基、

(i) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基、

(j) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基、

(k) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基、

(l) カルボキシ基、および

(m) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基

から選ばれる1ないし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；

(3)(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(e) カルボキシ基、および

(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル基

から選ばれる1ないし3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；および

(4)(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキル基；

等が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0082] 前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

[0083] ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0084] 芳香族複素環基の好適な例としては、

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）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、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）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、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、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、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）、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)、オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル (例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル (例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル (例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル) 等の単環式芳香族複素環基；

キノリル (例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル)、イソキノリル (例、3-イソキノリル)、キナゾリル (例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル (例、2-キノキサリル、6-キノキサリル)、ベンゾフラニル (例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル (例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル (例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル (例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル (例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル (例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル (例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル (例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル (例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル (例、1H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-6-イル)、イミダゾピリジニル (例、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル (例、チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル)、イミダゾピラジニル (例、1H-イミ

ダゾ [4, 5-b] ピラジン-2-イル)、ピラゾロピリジニル (例、1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル (例、2H-ピラゾロ [3, 4-b] チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル (例、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-3-イル)、ピリドピリジニル (例、ピリド [2, 3-b] ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル (例、チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) 等の縮合芳香族複素環基;

等が挙げられる。

[0085] 非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員 (好ましくは5または6員) の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環 (例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン)、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環 (例、チオフェン) およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

[0086] 非芳香族複素環基の好適な例としては、アゼチジニル (例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル、3-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)、ピペリジニル (例、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、モルホリニル (例、モルホリノ)、チオモルホリニル (例、チオモルホリノ)、ピペラジニル (例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル (例、ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキサゾリジニル (例、オキサゾリジン-2-イル)、チアゾリジニル (例、チアゾリジン-2-イル)、イミダゾリジニル (例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル)、オキサゾリニル (例、オキ

サゾリン-2-イル)、チアゾリニル(例、チアゾリン-2-イル)、イミダゾリニル(例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル)、ジオキソリル(例、1,3-ジオキソール-4-イル)、ジオキソラニル(例、1,3-ジオキソラン-4-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、ピラニル(例、4-ピラニル)、テトラヒドロピラニル(例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、チオピラニル(例、4-チオピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル)、テトラヒドロフリル(例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2,3-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル(例、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル)、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、クロメニル(例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル)、ジヒドロクロメニル(例、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)、ジヒドロキノリニル(例、1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)、テトラヒドロキノリニル(例、1,2,3,4-テトラヒドロ

キノリン-4-イル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4-ジヒドロフタラジン-4-イル)等の縮合非芳香族複素環基; 等が挙げられる。

[0087] 上記「単環式非芳香族複素環基」および「縮合非芳香族複素環基」は架橋されていてもよく、そのような基としては、3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル等が挙げられる。

[0088] 前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Bと同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基としてオキソ基がさらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0089] 前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0090] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0091] 複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。

[0092] 前記した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0093] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基の置換基としては、前記置換基群Aと同様のものが挙げられる。

[0094] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、前記置換基群Bと同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0095] 前記「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいスルファニル基が挙げられる。

[0096] 該置換基としては、それぞれ、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0097] 前記「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} ア

ラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基；アシル基等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

[0098] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

[0099] 複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられ、なかでも好ましくは、5ないし7員の単環式芳香族複素環基である。

[0100] これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0101] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基の置換基としては、上記置換基群Aと同様のものが挙げられる。

[0102] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、上記置換基群Bと同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

[0103] 「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、次に示す R^6 で示される「置換基」として例示する「アシル基」と同様のものが挙げられる。

[0104] R^6 で示される「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、

式： $-\text{COR}^A$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SOR}^A$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^A\text{R}^B$ [式中、 R^A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。 R^A および R^B は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^A および R^B は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基等が挙げられる。

[0105] R^A 、 R^A または R^B で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ R^6 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0106] R^A および R^B が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0107] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^6 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0108] 「アシル基」の好適な例としては、

- (1)ホルミル基；
- (2)カルボキシ基；
- (3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカ

ルボニル基（例、アセチル）；

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されているもよい 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、tert-ブトキシカルボニル）；

(5) C_{3-10} 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、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されているもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；

(7)(a) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびカルボキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基でモノまたはジ置換されているもよいアミノ基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されているもよいカルバモイル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されているもよい 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、イソプロピルスルホニル）；

(9) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(10) スルファモイル基；

(11) チオカルバモイル基；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されているもよい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）；

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されているもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジノカルボニル）

；

等が挙げられる。

[0109] R⁶は、好ましくは水素原子である。

ある実施態様では、Xは、好ましくは窒素原子またはCHであり、より好ましくはCHである。

[0110] 式(1)におけるR¹は、水素原子または置換基を示す。

R¹で示される「置換基」としては、R⁶で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0111] 式(1)におけるR²は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基を示す。

別の態様として、式(1)におけるR²は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されたメチル基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されたメチル基）、置換されていてもよいC₂₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基を示す。

[0112] また、式(1)におけるR¹とR²は、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよい。

[0113] R²で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」および「置換されていてもよいC₂₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」および「C₂₋₆アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Aが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0114] R²で示される「置換されていてもよい炭素環基」の「炭素環基」としては、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基と同様のものが挙げられる。ここで、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基としては、それぞれR⁶で示される置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基と同様のものが挙げられる。

該炭素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記置換基群Bと同様のものが挙げられる。また、該炭素環基が飽和または部分飽和の炭素環基である場合、置換基としてオキソ基がさらに含まれる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0115] R¹とR²が、結合して形成する「さらに置換されていてもよい環」の「環」としては、C₃₋₁₀シクロアルケン環、C₄₋₁₀シクロアルカジエン環、芳香族炭化水素環、芳香族複素環、および、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族複素環が挙げられる。ここで、C₃₋₁₀シクロアルケン環、C₄₋₁₀シクロアルカジエン環、芳香族炭化水素環、芳香族複素環、および、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族複素環としては、それぞれR⁶で示される置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、およびC₆₋₁₄アリール基に対応する環、ならびに、それぞれR⁶で示される置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」として例示した芳香族複素環基、および少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族複素環基に対応する環が挙げられる。該環としては、例えば、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ナフタレン、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール等が挙げられる。

該環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記置換基群Bが挙げられる。また、該炭素環が部分飽和の炭素環である場合、および、該複素環が芳香族複素環基の部分飽和により得られる複素環である場合、置換基としてオキソ基がさらに含まれる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、

同一でも異なってもよい。

[0116] R¹は、好ましくは、水素原子である。

[0117] R²は、好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2)シアノ基、

(3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい

（好ましくは、置換された）C₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

、または

(4)C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）である。

[0118] R²は、より好ましくは、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい

（好ましくは、置換された）C₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

、または

(2)C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）である。

[0119] R²は、さらに好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい（好ましくは、置換された）C₁₋₆アルキル基（例、メチル）である。

[0120] R¹とR²は、好ましくは、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5員複素環（例、ジヒドロフラン、ピラゾール）を形成していてもよい。

[0121] R¹とR²は、より好ましくは、結合して、5員複素環（例、ジヒドロフラン）を形成していてもよい。

[0122] R¹とR²は、さらに好ましくは、結合して環を形成しない。

[0123] 式（1）におけるR³は、水素原子または鎖状置換基を示す。

R³で示される「鎖状置換基」としては、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基または置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル基が挙げられる。ここで、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基または置換されて

いてもよい C_{2-10} アルキニル基の「 C_{1-10} アルキル基」、「 C_{2-10} アルケニル基」、「 C_{2-10} アルキニル基」としては、それぞれ R^6 で示される置換基として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基または C_{2-10} アルキニル基と同様のものが挙げられる。

該「 C_{1-10} アルキル基」、「 C_{2-10} アルケニル基」、「 C_{2-10} アルキニル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記置換基群Aが挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0124] R^3 は、好ましくは水素原子である。

[0125] 式(1)における R^4 は、置換基を示す。

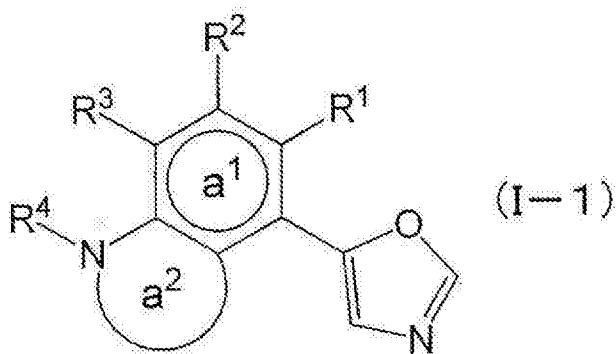
式(1)における R^5 は、水素原子または置換基を示す。

また、式(1)における R^4 と R^5 は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成してもよい。

あるいは、式(1)における R^5 と R^6 は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成してもよい。

具体的には、Xが CR^6 の場合、式(1-1)で示されるように、 R^5 と R^6 は、一緒になって、 R^5 が結合する窒素原子と R^6 が結合する炭素原子と共に、 a^2 で示されるさらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい（ここで a^1 は、ベンゼン環を示す）。

[0126] [化8]



[0127] R⁴で示される「置換基」としては、R⁶で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

R⁵で示される「置換基」としては、R⁶で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

R⁴とR⁵が結合して形成する「置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環」の「含窒素非芳香族複素環」としては、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有する非芳香族複素環が挙げられる。ここで、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有する非芳香族複素環としては、R⁶で示される置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」の「非芳香族複素環基」であって、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有する非芳香族複素環基に対応する環が挙げられる。該含窒素非芳香族複素環としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、ジオキサラン、ジヒドロオキサジアゾール、ピラゾリジン、ピラズリン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロトリアゾール、テトラヒドロトリアゾール、2-オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン等が挙げられる。

該含窒素非芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R⁶で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」の「非芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

R⁵とR⁶が結合して形成する「置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環」の「含窒素非芳香族複素環」としては、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有し、かつ、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族

複素環が挙げられる。ここで、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有し、かつ、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族複素環としては、 R^6 で示される置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」の「非芳香族複素環基」であって、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含有し、かつ、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族複素環基に対応する環が挙げられる。

該含窒素非芳香族複素環としては、例えば、ジヒドロピロール、オキサゾリン、チアゾリン、ジヒドロオキサジアゾール、ピラゾリン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロトリアゾール、テトラヒドロトリアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン等が挙げられる。

該含窒素非芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^6 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」の「非芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0128] R^4 は、好ましくは、

(1)(a) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b) 複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる1ないし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）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(c) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(e) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよ

い複素環基（例、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、3-メチルブチリル、3, 3-ジメチルブチリル）、

(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(4)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c) シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 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-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）、

(5)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、

(6)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピリジルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルカルボニル、3-オキサ-6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチルカルボニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチルカルボニル）、

(7) 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）、

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）、または
(9) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基
である。

[0129] R^4 は、より好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個の複素環基（例、ピリジル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
(2) 1 ないし 3 個の複素環基（例、イミダゾリル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブチリル）、
(3) 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）、
(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、
(5) 複素環カルボニル基（例、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルカルボニル）、または
(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）
である。

[0130] R^4 は、さらに好ましくは、

(1) 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）、または
(2) 複素環カルボニル基（例、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、好ましくは、テトラヒドロピラニルカルボニル）である。

[0131] R^5 は、好ましくは、水素原子である。

[0132] R^4 と R^5 は、好ましくは、結合して、

(1) ヒドロキシ基、

- (2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (3)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）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）、
- (4)1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）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）、
- (5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、
- (6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、
- (7) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- (8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、および
- (b) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）
- から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (9)アジド基、および
- (10)オキソ基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン）を形成していてもよい。

[0133] R^4 と R^5 は、より好ましくは、結合して、

- (1)ヒドロキシ基、
- (2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (3) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、
- (5) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および
- (6)オキソ基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン）を形成していてもよい

。

[0134] R⁴とR⁵は、さらに好ましくは、結合して、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン）を形成していてもよい。

[0135] R⁴とR⁵は、特に好ましくは、結合して環を形成しない。

[0136] R⁵とR⁶は、好ましくは、結合して、1個のオキソ基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサゼピン）を形成していてもよい。

[0137] R⁵とR⁶は、より好ましくは、結合して、含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサゼピン）を形成していてもよい。

[0138] R⁵とR⁶は、さらに好ましくは、結合して、5員含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール）を形成していてもよい。

[0139] 化合物（I）の好適な化合物は以下のとおりである。

[化合物A-1]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、置換基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素

環を形成していてもよい（ただし、4-メチル-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、および4-メトキシ-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドを除く）、
化合物（1）。

[0140] [化合物A-2]

Xが、窒素原子またはCR⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、ハロゲン原子、シアノ基、置換されたメチル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、置換基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい、

化合物（1）。

[0141] [化合物B-1]

Xが、窒素原子またはCR⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、

(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2)シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

(4) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、結合して、さらに C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 5 員複素環（例、ジヒドロフラン、ピラゾール）を形成していてもよく；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)(a) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b) 複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる 1 ないし 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）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(c) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（例、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、3-メチルブチリル、3, 3-ジメチルブチリル）、

(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(4)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c) シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 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-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）、

(5)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、

(6)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピリジルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル）、

(7) 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）、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）、または

(9) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) 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)、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) 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)、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

(8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9) アジド基、および

(10) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環 (例、ピロリジン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン) を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、1 個のオキソ基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環 (例、ジヒドロピロール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサゼピン) を形成していてもよい、化合物 (1)。

[0142] [化合物 B-2]

X が、窒素原子または $C R^6$ であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、

(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(2) シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい

C₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

(4) C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)(a) C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(b)ピリジル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) C₃₋₈シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(c) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、および

(e) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、3-メチルブチリル、3,3-ジメチルブチリル）、

(3) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)シアノ基、および

(d) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₈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)、

(5)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子)、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリーールカルボニル基(例、ベンゾイル)、

(6)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(b) 1ないし3個の C_{6-14} アリーール基(例、フェニル)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、および

(c) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル基、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル基または3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル基、

(7) 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)、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子(例、塩素原子)で置換されていてもよい C_{6-14} アリーールスルホニル基(例、フェニルスルホニル)、または

(9) C_{1-6} アルキル基(例、エチル)でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

であり;

R^5 が、水素原子であり;

R^6 が、水素原子であるか;あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) 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)、

(4) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) 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)、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

(8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9) アジド基、および

(10) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ペペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、1 個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、

化合物 (1)。

[0143] [化合物 B-3]

X が、窒素原子または $C R^6$ であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、

(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(2) シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい

C₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

(4)シクロプロピル基であるか；あるいは

R¹とR²が、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)(a)シクロプロピル基、および

(b)ピリジル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)シクロプロピル基、

(c)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、および

(e)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、3-メチルブチリル、3,3-ジメチルブチリル）、

(3)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)シアノ基、および

(d)C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカル

ボニル基またはシクロヘキシルカルボニル基、

(5)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゾイル基、

(6)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) 1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル基、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル基または3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル基、

(7)シクロプロピルスルホニル基、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニルスルホニル基、または

(9) C_{1-6} アルキル基（例、エチル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていても

よいフェニル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）、

(4) 1ないし3個のフェニル基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）、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9) アジド基、および

(10) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ペペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、1個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、

化合物(1)。

[0144] [化合物C-1]

Xが、窒素原子または CR^6 であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

(2) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、結合して、5員複素環（例、ジヒドロフラン）を形成してい

てもよく；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1) 1ないし3個の複素環基（例、ピリジル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(2) 1ないし3個の複素環基（例、イミダゾリル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブチリル）、

(3) 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）

、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、

(5) 複素環カルボニル基（例、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル）、または

(6) 1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）

であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1) ヒドロキシ基、

(2) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(3) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、

(5) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(6) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン）を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサゼピン）を形成していてもよい、化合物（1）。

[0145] [化合物 C-2]

X が、窒素原子または $C R^6$ であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

(2) シクロプロピル基であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、結合して、ジヒドロフラン環を形成していてもよく；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1) 1 ないし 3 個のピリジル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(2) 1 ないし 3 個のイミダゾリル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、イソブチリル）、

(3) シクロプロピルカルボニル基、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいベンゾイル基、

(5) モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基または 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルカルボニル基、または

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニルスルホニル基

であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(3)フェニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、

(4)C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、

(5)C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(6)オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、ピペリジン環またはピペラジン環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、

化合物（I）。

[0146] [化合物D-1]

Xが、CR⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)C₃₋₈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）、または

(2)複素環カルボニル基（例、テトラヒドロピラニルカルボニル）であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていても

よい含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン）を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、5員含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール）を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0147] [化合物D-2]

Xが、C R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁴とR⁵が、結合して、1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいピロリジン環を形成していてもよく；または

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0148] [化合物E-1]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)C₃₋₈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）

、または

(2)複素環カルボニル基（例、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、好ましくは、テトラヒドロピラニルカルボニル）であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^5 と R^6 が、結合して、5員含窒素非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール）を形成していてもよい、

化合物（1）。

[0149] [化合物E-2]

Xが、窒素原子または CR^6 であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基またはモルホリニルカルボニル基であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^5 と R^6 が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0150] [化合物E-3]

Xが、窒素原子または CR^6 であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

R^3 が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基またはモルホリニルカルボニル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0151] [化合物F-1]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

(1)シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0152] [化合物F-2]

Xが、窒素原子またはC R⁶であり；

R¹が、水素原子であり；

R²が、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されたC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；

R³が、水素原子であり；

R⁴が、

- (1)シクロプロピルカルボニル基、または
(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基であり；
R⁵が、水素原子であり；
R⁶が、水素原子であるか；あるいは
R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい、
化合物（1）。

[0153] [化合物G-1]

シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノンまたはその塩、
N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドまたはその塩、または
(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノンまたはその塩。

[0154] [化合物G-2]

シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノンまたはその塩。

[化合物G-3]

N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドまたはその塩。

[化合物G-4]

(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノンまたはその塩。

- [0155] 化合物（1）が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、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。金属塩の好適な例としては、例えば、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、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミ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、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、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、シクロヘキシルアミン、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、例えば、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、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、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、メタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸、p-トルエンカルボ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、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0156] [製造方法]

本発明化合物及びその原料化合物は、自体公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法等によって製造できる。以下「室温」は通常0～40℃を示し、スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同義である。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、例えば本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次

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、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。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。また、式(I)中の各環が置換基を有している場合、対応する前駆体においても同様の置換基を有しているものとする。

[0157] 原料化合物がアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、複素環基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、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。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法等に準じて行えばよい。保護基として好ましくは、例えば、tert-ブチルカルバマート基、ベンジルカルバマート基、ベンジル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基等が挙げられる。

[0158] 以下に述べる各工程は、無溶媒、あるいは反応前に原料化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁して行うことができる。この場合、一種の溶媒を単独で用いてもよく、または二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。本発明化合物の製造法において用いられる溶媒の例として、具体的には、下記のもものが挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、tert-アミルアルコール、2-メトキシエタノール等

エーテル類：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等

芳香族炭化水素類：ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサン等

アミド類：N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、N-メチルピロリドン等

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等

ニトリル類：アセトニトリル、プロピオニトリル等

スルホキシド類：ジメチルスルホキシド等

有機塩基類：トリエチルアミン、ピリジン、2，6-ルチジン等

酸無水物類：無水酢酸等

有機酸類：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等

無機酸類：塩酸、硫酸等

エステル類：酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトン等

水

[0159] 本発明化合物の製造法において用いられる塩基又は脱酸剤の例として、具体的には、下記のもの挙げられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム等

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等

有機塩基類：トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、2，6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール等

金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリ

ウム *t e r t* -ブトキシド等

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウム等

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等

有機リチウム試薬：メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等

[0160] 本発明化合物の製造法において用いられる酸、又は酸触媒の例として、具体的には、下記のもものが挙げられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等

ルイス酸：三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄等

[0161] 本発明化合物(I)は、以下に説明する製造法Aに従い合成することができる。

反応式中の各一般式における記号は、特に記載のない限り、それぞれ、上記と同義である。式中、 $LG^1 \sim LG^5$ は脱離基を示し、 PG^1 は1, 3-オキサゾールの2位の保護基を示し、 R^a は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、後者の場合において、2つの R^a 同士が一緒になって、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン等の環を形成していてもよい。式中、 $-CH(R^7)(R^8)$ は、 R^4 で示される置換基のうち、置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} アルケニル基または置換されていてもよい C_{3-10} アルキニル基に対応する基（ただし、1位の炭素原子は飽和である）を示し、 R^9 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^a で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アル

キル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

−CH(R⁷)(R⁸)で示される「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₁₀アルケニル基または置換されていてもよいC₃₋₁₀アルキニル基に対応する基」の「C₁₋₁₀アルキル基」は、R⁶で示される「置換基」として例示した「C₁₋₁₀アルキル基」と同様のものが挙げられる。

該C₁₋₁₀アルキル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

−CH(R⁷)(R⁸)で示される「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₁₀アルケニル基または置換されていてもよいC₃₋₁₀アルキニル基に対応する基」の「C₃₋₁₀アルケニル基」、「C₃₋₁₀アルキニル基」は、それぞれ、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記の置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

R⁹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれR⁶で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

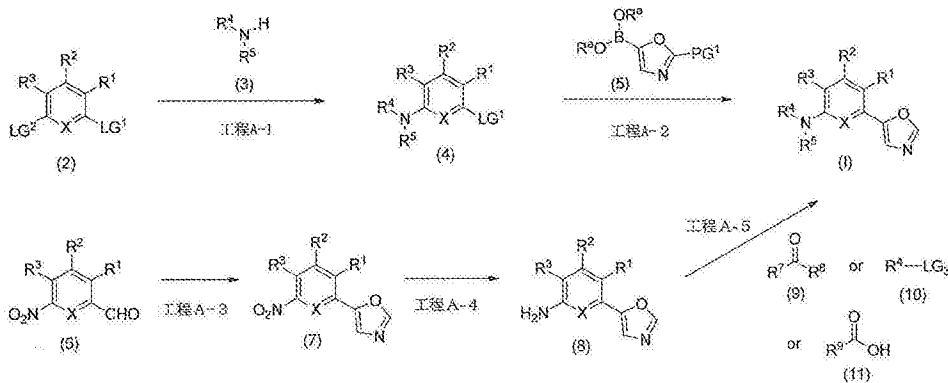
PG¹で示される保護基としては、例えば、水素原子、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基等が挙げられる。

LG¹~LG⁵で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子(例え

ば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)等が挙げられる。また、LG¹~LG⁵は脱離基に変換可能な置換基も含み、所望の工程で自体公知の反応によって脱離基へと変換できる。例えば、LG¹~LG⁵がメチルチオ基である場合に、酸化反応によってメタンスルホニル基に変換する場合等が挙げられる。

[0162] [製造法A]

[0163] [化9]



[0164] 本発明化合物(1)は、工程A-1から工程A-2までの一連の工程、もしくは工程A-3から工程A-5までの一連の反応工程に付すことにより製造することができる。

[0165] (工程A-1)

化合物(4)は、化合物(2)と化合物(3)を縮合させることによって製造することができる。反応は、必要に応じて酸触媒、塩基、または金属触媒の存在下で行う。該酸触媒としては、例えば、有機酸類等が挙げられる。酸触媒は、化合物(2)1モルに対し約0.05~2モル用いる。該塩基としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、または有機リチウム試薬等が挙げられる。塩基は、化合物(2)1モルに対し約1~20モル用いる。該金属触媒としては、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(ト

リフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、[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(II)等)、または銅化合物〔例:ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)等〕が好ましい。金属触媒は、化合物(2)1モルに対し約0.000001~10モル用いる。金属触媒は、ホスフィン配位子〔例:トリフェニルホスフィン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサテン、トリ-tert-ブチルホスフィン等〕、またはアミン配位子〔例:2-メチルキノリン-8-オール、1, 10-フェナントロリン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 2-エタンジアミン等〕とともに用いることができる。ホスフィン配位子もしくはアミン配位子を用いる場合には、化合物(2)1モルに対し、約0.01~5モル用いる。化合物(3)は化合物(2)1モルに対し約0.8~20モル用いる。これらの反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性なガス気流中で反応を行うことが好ましい。本反応は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、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~200時間である。反応温度は好ましくは、0~200℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。化合物(2)および(3)は、それぞれ市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0166] (工程A-2)

本発明化合物(I)は、化合物(4)と化合物(5)を縮合させた後、必要に応じてPG¹で示される保護基を脱保護することによって製造することができる。反応は、必要に応じて塩基、または金属触媒の存在下で行う。該塩基としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、または有

機リチウム試薬等が挙げられる。塩基は、化合物(4)1モルに対し約1~20モル用いる。該金属触媒としては、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、〔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(II)等〕、または銅化合物〔例：ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)等〕が好ましい。金属触媒は、化合物(4)1モルに対し約0.000001~10モル用いる。金属触媒は、ホスフィン配位子〔例：トリフェニルホスフィン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントレン、トリ-tert-ブチルホスフィン等〕、またはアミン配位子〔例：2-メチルキノリン-8-オール、1, 10-フェナントロリン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 2-エタンジアミン等〕とともに用いることができる。ホスフィン配位子もしくはアミン配位子を用いる場合には、化合物(4)1モルに対し、約0.01~5モル使用する。化合物(5)は化合物(4)1モルに対し約0.8~10モル用いる。これらの反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性なガス気流中で反応を行うことが好ましい。本反応は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、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~200時間である。反応温度は好ましくは、0~200℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。化合物(5)は、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0167] (工程A-3)

化合物(7)は、化合物(6)をp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド

との反応に付すことにより製造することができる。反応は塩基の存在下で行う。該塩基としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、または有機リチウム試薬等が挙げられる。塩基は、化合物(6)1モルに対し約1~20モル用いる。本反応は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、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキッド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~200時間である。反応温度は好ましくは、0~200℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。化合物(6)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0168] (工程A-4)

化合物(8)は、化合物(7)を還元することにより製造することができる。還元方法としては、例えば、パラジウムや白金などの遷移金属触媒を用いた接触水素還元による方法、水素化アルミニウムリチウムなどの金属ヒドリド試薬を用いる方法、あるいは酸性溶液中、鉄やスズなどの金属を用いる方法等が挙げられる。本反応は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、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキッド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~200時間である。反応温度は好ましくは、0~200℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。

[0169] (工程A-5)

R^4 が $-CH(R^7)(R^8)$ であり、かつ、 R^5 が水素原子である本発明化

化合物(1)は、化合物(8)と化合物(9)から還元的アミノ化反応によって製造することができる。R⁴が置換基であり、かつ、R⁵が水素原子またはR⁴と同一の置換基である本発明化合物(1)は、化合物(8)と化合物(10)との縮合反応によって製造することができる。R⁴が-C(O)R⁹であり、かつ、R⁵が水素原子である本発明化合物(1)は、化合物(8)と化合物(11)との縮合反応によって製造することができる。

化合物(8)と化合物(9)を縮合させる場合、反応は還元剤の存在下行う。化合物(9)は化合物(8)1モルに対して、約1モルないし大過剰、好ましくは約1~10モル使用する。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、ジボラン等が挙げられる。還元剤は、化合物(8)1モルに対して、約0.3モルないし大過剰、好ましくは約1~10モル使用する。また、還元剤を用いるかわりに、パラジウムやラネーニッケル等の触媒存在下の接触還元、鉛、白金を陰極とした電解還元などにより反応を行うこともできる。反応には、酸(例えば、塩酸、リン酸、硫酸などの鉱酸やトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸などの有機酸)を添加してもよい。酸は、化合物(8)1モルに対して、約0.1~2モル用いる。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、アルコール類、カルボン酸類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は、通常、約0.5~約72時間、好ましくは約1~約24時間である。反応温度は、通常、約-30℃~約200℃、好ましくは約0℃~約100℃である。

化合物(8)と化合物(10)を縮合させる場合、反応は、塩基の存在下行う。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。塩基は、化合物(8)1モルに対し約1~20モル用いる。化合物(10)は、化合物(8)1モルに対し約1~20モル用いる。本反応は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、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分～100時間である。反応温度は好ましくは、0～100℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。

R^4 が $-C(O)R^9$ であり、かつ、 R^5 が水素原子である本発明化合物(1)は、化合物(8)とカルボン酸(11)、またはその反応性誘導体との縮合反応によって製造することができる。該反応性誘導体としては、例えば酸塩化物、酸臭化物等の酸ハロゲン化物；ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミド；酢酸、プロピオン酸、酪酸等との混合酸無水物；酸アジド；ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、*p*-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル等の活性エステル；2-ピリジルチオエステル、2-ベンゾチアゾリルチオエステル等の活性チオエステル等が挙げられる。また該反応性誘導体を用いる代わりに、化合物(8)を適当な縮合剤の存在下、直接カルボン酸(11)と反応させてもよい。該縮合剤としては、例えば、*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)塩酸塩等の*N,N'*-ジ置換カルボジイミド類；*N,N'*-カルボニルジイミダゾール等のアゾライド類；*N*-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン等の脱水剤；2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-メチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩；ジエチルホスホリルシアニド等のホスホリルシアニド類；2-(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イト(HATU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト(TATU)等が挙げられる。これらの

縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸(11)の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。カルボン酸(11)もしくはその反応性誘導体は、化合物(8)1モルに対し通常約0.8~5モル用いる。本反応は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、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族有機塩基類等の溶媒、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、反応により酸性物質が放出される場合は、それらを反応系内から除去する目的で、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等が使用される。また、反応を促進させる目的で、例えば、塩基性塩類、有機塩基類等を用いることもできる。反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが通常1分~72時間である。反応温度は好ましくは、0~100℃である。化合物(8)は上記(工程A-4)記載の方法、または自体公知の方法もしくはそれに準じた方法により製造することができる。あるいは、化合物(8)は市販品をそのまま用いてもよい。化合物(9)、(10)、もしくは(11)は、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

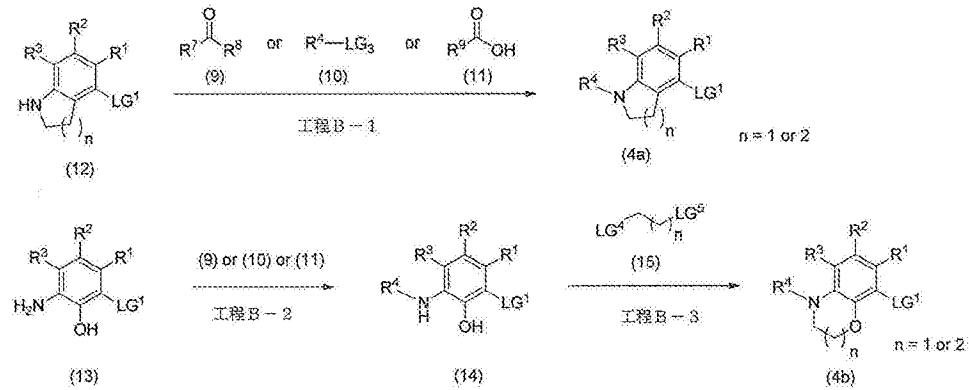
また、本発明化合物(I)は、工程A-5に付した後、さらに工程A-5に示す反応に付すことによっても製造することもできる。例えば、化合物(8)と化合物(11)を縮合させた後、さらに、化合物(10)との縮合反応に付す場合等が挙げられる。

[0170] 化合物(4)のうち、化合物(4a)、もしくは(4b)で表される化合物は、下記の製造法Bに従い合成することができる。

[0171] [製造法B]

[0172]

[化10]



[0173] 化合物(4 a)は工程B-1により、化合物(4 b)は工程B-2から工程B-3までの一連の反応工程に付すことによりそれぞれ製造することができる。

。

[0174] (工程B-1)

化合物(4 a)は、化合物(1 2)と化合物(1 0)との縮合反応によって製造することができる。R⁴が-CH(R⁷)(R⁸)である化合物(4 a)は、化合物(1 2)と化合物(9)から還元的アミノ化反応によっても製造することができる。R⁴が-C(O)R⁹である化合物(4 a)は、化合物(1 2)と化合物(1 1)との縮合反応によっても製造することができる。反応は、工程A-5と同様の方法に従って行えばよい。化合物(9)、(1 0)、(1 1)および(1 2)は、それぞれ市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0175] (工程B-2)

化合物(1 4)は、化合物(1 3)と化合物(1 0)との縮合反応によって製造することができる。R⁴が-CH(R⁷)(R⁸)である化合物(1 4)は、化合物(1 3)と化合物(9)から還元的アミノ化反応によっても製造することができる。R⁴が-C(O)R⁹である化合物(1 4)は、化合物(1 3)と化合物(1 1)との縮合反応によって製造することもできる。反応は、工程A-5と同様の方法に従って行えばよい。化合物(9)、(1 0)、(1 1)および(1 3)は、それぞれ市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれ

に準じた方法により製造することもできる。

[0176] (工程 B-3)

化合物(4b)は、化合物(14)と化合物(15)を縮合させることによって製造することができる。反応は、工程 A-5 のうち、化合物(8)と化合物(10)を縮合させる方法と同様の方法に従って行えばよい。化合物(15)は市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0177] 前記化合物(I)の原料化合物および/または製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、前記化合物(I)等が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物(I)の配置異性体(E, Z体)については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14(日本化学会編)、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19(日本化学会編)、第273ないし274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

[0178] なお、化合物(I)は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

いずれの場合にも、さらに所望により、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、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物(I)を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマ

トグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物(I)が、コンフィギュレーショナル イソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

化合物(I)はプロドラッグとして用いてもよい。化合物(I)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)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)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)に変化する化合物をいう。

[0179] 化合物(I)のプロドラッグとしては、例えば、

(1) 化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)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-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-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、tert-ブチル化、エトキシカルボニル化、tert-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等)；

(2) 化合物(I)のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)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、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；

(3) 化合物(I)のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)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-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-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、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)から製造することができる。

また、化合物(I)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)に変化するものであってもよい。

本明細書中、化合物(I)およびそのプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と略記する場合がある。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉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)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。

化合物(I)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)に包含される。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)は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

同位元素(例、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識された化合物も、化合物(I)に包含される。

さらに、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、化合物(I)に包含される。

化合物(I)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)は、PET (Positron Emission Tomography)トレーサーとしても用いても良い。

- [0180] 本発明化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。
- [0181] ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。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。
- [0182] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。
- [0183] 滑沢剤の好適な例としては、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、コロイドシリカが挙げられる。
- [0184] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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が挙げられる。
- [0185] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

- [0186] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。
- [0187] 溶解補助剤の好適な例としては、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、トレハロース、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、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。
- [0188] 懸濁化剤の好適な例としては、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；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；ポリソルベート類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。
- [0189] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。
- [0190] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。
- 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。
- [0191] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。
- 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。
- [0192] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩

）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0193] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0194] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（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）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

[0195] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0196] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0197] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

[0198] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0199] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0200] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

[0201] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

[0202] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0203] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0204] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0205] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0206] 本発明化合物は、優れたCH24H阻害作用を有し、神経細胞死、Aβ増加、脳内炎症などを抑制し得る。

従って、本発明化合物は、CH24Hの機能亢進が関与する疾患、例えば

、神経変性疾患の予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

本明細書において、「神経変性疾患」とは、神経組織の変性を伴う疾患を意味する。

神経変性疾患の具体例としては、例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脳損傷（例、外傷性脳損傷）に伴う障害あるいは合併症、脳震盪後症候群、乳児のゆさぶられ症候群、脳梗塞、緑内障、神経変性性難聴、前頭側頭型認知症、脊髄損傷、レビー小体型認知症などが挙げられる。

また、本発明化合物は、 CH_2_4H の機能亢進が関与する疾患、例えば、てんかん、統合失調症、痙攣、偏頭痛、肝性脳症、加齢黄斑変性、疼痛（例、神経因性疼痛、炎症性疼痛）、脅迫性障害、不安障害、心的外傷後ストレス障害、物質使用障害、精神分裂病、眼球口蓋振戦、幻肢痛、自閉症、オピオイド依存、全身性エリテマトーデスなどの予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

さらに、 CH_2_4H が関与する炎症が関与する疾患、例えば、AIDS関連認知症症候群、大うつ、放射線性嗜眠症候群、ダウン症、などの予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

なお、2012年10月3日にPCT出願され公開されたWO2013/054822、2013年10月15日にPCT出願されたPCT/JP2013/078008、および2013年12月10日にPCT出願されたPCT/JP2013/083140の出願明細書にそれぞれ記載されている CH_2_4H 阻害作用を有するすべての化合物も上記に記載した神経変性疾患、 CH_2_4H の機能亢進が関与する疾患、さらに CH_2_4H が関与する炎症が関与する疾患、などの予防、症状改善、進展抑制または治療に有用である。

[0207] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人患者（体重60kg）に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05

～30 mg/kg 体重、さらに好ましくは0.1～10 mg/kg 体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

[0208] 本発明化合物を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

本発明化合物と組み合わせて用いられる薬剤（以下、「併用薬剤」と略記する）としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル）、抗痴呆剤（例、メマンチン）、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤、 β セクレターゼ阻害剤（例、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]テトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N,N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N,N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N,N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-[2-（N,N-ジエチルアミノ）エチル]テトラリン、2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]-6-（4'-メチルビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（2',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキシ-2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]テトラリン、6-[4-（1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）フェニル]メトキシ-2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]テトラリン、6-（3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキシ-2-[2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル]テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2（国際公開第01/00663号）、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（特表平11-514333号公報）、PPI-558（特表2001-500852号公報）、SK

F-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬 (例、アニラセタム、ニセルゴリン)、他のパーキンソン病治療薬 [(例、ドーパミン受容体作動薬 (例、L-ドーパ、ブロモクリプテン、パーゴライド、タリペキソール、プラシペキソール、カベルゴリン、アダマンタジン)、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 (例、デプレニル、セルジリン (セレギリン)、レマセミド、リルゾール)、抗コリン剤 (例、トリヘキシフェニジル、ピペリデン)、COMT阻害剤 (例、エンタカポン)]、筋萎縮性側索硬化症治療薬 (例、リルゾール等、神経栄養因子)、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬 (例、鎮静剤、抗不安剤)、アポトーシス阻害薬 (例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347)、神経分化・再生促進剤 (例、レテプリニム、キサリプローデン (Xaliproden; SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5,6-ジメトキシ-2-[2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] イソインドリン、5,6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] イソインドリン、6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]ジオキサロ [4,5-f] イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物)、抗うつ薬 (例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、トラマドル)、抗てんかん薬 (例、ラモトリジン)、抗不安薬 (例、ベンゾジアゼピン)、非ステロイド性抗炎症薬 (例、メロキシカム、テオキシカム、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)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)、抗サイトカイン薬 (例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬)、ステロイド薬 (例、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン)、尿失

禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルденаフィール）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、性ホルモンまたはその誘導体（例、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）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム）、副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬（例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬）、統合失調症治療薬（例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬）等が挙げられる。

[0209] また胚性幹細胞および神経組織より調製した神経幹細胞・神経前駆細胞もしくは胎児神経組織の移植法との併用、さらにこのような移植後の免疫抑制剤等の薬剤との併用が挙げられる。

[0210] さらに、本発明化合物は、以下の併用薬剤と組み合わせて用いてもよい：

（１）糖尿病治療剤

例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、メタグリダセン（Metaglidasen）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、AMG-131、THR-0921）

、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、グルコース依存性インスリン分泌促進薬（例、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩）]、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン (Alogliptin)、ヴィルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、 β 3アゴニスト（例、AJ-9677）、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095）、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) 等が挙げられる。

[0211] (2) 糖尿病性合併症治療剤

例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、

W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、ALT-711、EX0-226、ピリドリン（Pyridorin））、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM 23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0212] (3) 高脂血症治療剤

例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、ラパキスタットアセテート（lapaquistat acetate）またはその塩）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe））、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol））、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（ γ -oryzanol））等が挙げられる。

[0213] (4) 降圧剤

例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1

H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、アジルサルタン、アジルサルタン（メドキシミル）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121）、クロニジン等が挙げられる。

[0214] (5) 抗肥満剤

例えば、中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に記載の化合物）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778）；グレリン拮抗薬； 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット）、 $\beta 3$ アゴニスト（例、AJ-9677、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0215] (6) 利尿剤

例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0216] (7) 化学療法剤

例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

[0217] (8) 免疫療法剤

例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。

[0218] (9) 抗血栓剤

例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラナーゼ、ナテプラナーゼ、モンテプラナーゼ、パミテプラナーゼ）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルポグレラート）等が挙げられる。

[0219] (10) 悪液質改善薬剤

例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン）〔Cancer Research、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔Journal of Clinical Oncology、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と

同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等) [British Journal of Cancer、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等が挙げられる。

- [0220] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。
- [0221] さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例、抗体、ワクチン製剤)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。
- [0222] 抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(例、Peptor社のDIAPEP-277)、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。
- [0223] その他、GHやIGF等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。
- [0224] また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ Bデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子)を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新

生療法に關与する酵素や蛋白（例、HGF、VEGF等の増殖因子）に關連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に關与する蛋白に關連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

[0225] また、心臓再生、腎再生、腓再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髓細胞（骨髓単核細胞、骨髓幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用することも可能である。

[0226] 本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、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。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0227] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

実施例

[0228] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用

いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0229] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF : テトラヒドロフラン

DME : 1,2-ジメトキシエタン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

ESI : エレクトロスプレーイオン化

APCI : 大気圧化学イオン化

M : モル濃度

IPE : ジイソプロピルエーテル

WSC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Xantphos : 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

IPA : イソプロピルアルコール

[0230] ^1H NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MS (マススペクトル) は、LC/MS (液体クロマトグラフ質量分析計) により測定した。大気圧イオン化 (API、Atmospheric Pressure Ionization) 法としては、ESI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法、または、APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化) 法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピーク ($[\text{M}]^+$ 、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$ など) が観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、ter

t-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

[0231] 実施例1

3-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

A) N-メトキシ-N-メチル-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (10g) のDMF (100 mL) 溶液に、0°CでN,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.56 g)、HOBt(6.90 g)、WSC塩酸塩 (9.78 g) とトリエチルアミン(6.50 mL)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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 (11.73 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.34-3.40 (3H, m), 3.58 (3H, d, J = 4.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.66 (2H, s).

[0232] B) 3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

N-メトキシ-N-メチル-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(11.73 g)のTHF (300 mL) 溶液に、0°Cで水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (36.5 mL, 54.82 mmol) を加えた。反応混合物を0°Cで2.5時間攪拌した後、1 M 塩酸を加え、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 (7.68 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.92 (1H, s),

10.20 (1H, s).

[0233] C) 5-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.77 g)とp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1.735 g) のメタノール (50 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (2.233 g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。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 (1.86 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 258.9

[0234] D) 3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

5-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール(800 mg)をTHF (20 mL) およびエタノール (10 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素(80 mg)を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去した。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 (675 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (2H, brs), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.92 (1H, s).

[0235] E) 3-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(300 mg)および3-クロロベンゾイルクロリド(202 μL)のTHF (15 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (275 μL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (409 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.65 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 1.7, 0.9 Hz), 7.92 (1H, s), 7.96 (1H, dq, J = 7.5, 0.9

Hz), 8.06-8.09 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.43-8.48 (1H, m), 8.56 (1H, s), 10.76 (1H, brs).

[0236] 実施例4

3-クロロ-N-(3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

A) 5-(3-ブromo-5-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール

3-ブromo-5-ニトロベンズアルデヒド(1.90 g)とp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(1.774 g)のメタノール(30 mL)溶液に、室温にて炭酸カリウム(2.283 g)を加え、60°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物(2.200 g)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 270.0

[0237] B) 5-(3-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)-1,3-オキサゾール

5-(3-ブromo-5-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(673 mg)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(564 μL)と、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(176 mg)のDME(15 mL)-水(5 mL)溶液に、室温にて炭酸カリウム(691 mg)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下90°Cで3.5時間攪拌した後、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(529 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (3H, s), 5.33 (1H, brs), 5.56 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.96-8.05 (2H, m), 8.26 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.39 (1H, t, J = 1.7 Hz).

[0238] C) 3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(3-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)-1,3-オキサゾール(525

mg)をエタノール (25 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素(50 mg)を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去した。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 (418 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 203.1

[0239] D) 3-クロロ-N-(3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)アニリン(218 mg)および3-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド(159 μ L)のピリジン (10 mL) 溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M塩酸を加え、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (356 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.79-2.95 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.88 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.19-7.44 (4H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.79 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.91 (1H, s).

[0240] 実施例9

3-クロロ-N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド

A) 5-(5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-1,3-オキサゾール

5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルバルデヒド(580 mg) と p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (549 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (706 mg) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して、標題化合物 (616 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 267.9

[0241] B) N-(ジフェニルメチレン)-7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

5-(5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-1,3-オキサゾール(605 mg)、ジフェニルメタンイミン(459 μL)、Pd₂(dba)₃ (104 mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(142 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド(328 mg)およびトルエン (25 mL) の混合物をアルゴンガス雰囲気下85°Cで16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、セライト濾過した後、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(392 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.53-6.56 (1H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.36-7.51 (4H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.82 (1H, s).

[0242] C) 7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

N-(ジフェニルメチレン)-7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(390 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(111 mg)、酢酸ナトリウム(175 mg)、およびメタノール (20 mL) の混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、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(167 mg)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 203.0

[0243] D) 3-クロロ-N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド

7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(80 mg)および3-クロロベンゾイルクロリド(55.7 μL)のTHF (10 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (66.2 μL) を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応

混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24-3.34 (2H, m), 4.73 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.53-7.61 (1H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.89-7.96 (2H, m), 8.02 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 8.47 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

[0244] 実施例17

N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(200 mg) およびシクロプロパンカルボニルクロリド(95 μL)のTHF (20 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (159 μL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (246 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88-0.96 (2H, m), 1.11-1.18 (2H, m), 1.48-1.57 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.59-7.63 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.13-8.17 (1H, m).

[0245] 実施例22

N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(50 mg)のTHF (1 mL) 溶液に 0°C でシクロペンタンカルボニルクロリド(40 μL)およびピリジン (26 μL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物に1M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M 塩酸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、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 (13.4 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61–2.07 (8H, m), 2.72 (1H, quin, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (1H, brs), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[0246] 実施例36

シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン

A) 3-ブromo-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)アニリン

3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)アニリン(15.0 g)の酢酸(120 mL)溶液に、 0°C で1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(14.76 g)を加えた。反応混合物を 0°C で1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、10分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を水に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を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後、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(20.30 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (2H, brs), 6.84 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).

[0247] B) 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-2-((トリメチルシリル)エチニル)アニリン

3-ブromo-2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)アニリン(20.3 g)のトリエチルアミン(160 mL)溶液に、エチニルトリメチルシラン(8.62 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.947 g)、およびヨウ化銅(I)(0.528 g)を加えた。反応混合物を窒素ガス雰囲気下 80°C で終夜攪拌した後、不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて、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(15.46 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.30 (9H, s), 4.56 (2H, brs), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, s).

[0248] C) 3-ブromo-2-エチニル-5-(トリフルオロメチル)アニリン

3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-2-((トリメチルシリル)エチニル)アニリン(15.4 g)のメタノール(230 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(6.33 g)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてpH7-8に調整した。不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて、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後、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(10.30 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (1H, s), 4.59 (2H, brs), 6.86 (1H, s), 7.16 (1H, s).

[0249] D) 4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール

3-ブromo-2-エチニル-5-(トリフルオロメチル)アニリン(10.3 g)のN-メチル-2-ピロリドン(30 mL)溶液を、カリウムtert-ブトキシド(10.2 g)とN-メチル-2-ピロリドン(180 mL)の混合物に0°Cで加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、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、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(8.28 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, brs).

[0250] E) 4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン

4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(4.00 g)のトリフルオロ酢酸(30 mL)溶液に、0°Cでトリエチルシラン(7.26 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて、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後、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、標題化合物 (3.47 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.02-3.13 (2H, m), 3.67 (2H, td, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 4.05 (1H, brs), 6.68 (1H, s), 7.05 (1H, s).

[0251] F) (4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン(1.50 g)のTHF (30 mL) 溶液に、 0°C でシクロプロパンカルボニルクロリド(0.614 mL)およびピリジン (0.59 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1M 塩酸、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、溶媒を減圧下留去した。残渣をIPEから結晶化して標題化合物 (1.47 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (2H, dq, $J = 7.5, 3.7$ Hz), 1.16 (2H, q, $J = 3.7$ Hz), 1.75 (1H, brs), 3.25 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.41 (1H, s), 8.41 (1H, brs).

[0252] G) 2-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール

1,3-オキサゾール (2 g) のTHF (90 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M, 19.7 mL) を -78°C で滴下した。窒素雰囲気下、反応混合物を 0°C で10分間攪拌した後、トリイソプロピルシリルトリフラート (8.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去して、標題化合物 (6.7 g) を得た。

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.3.

[0253] H) 5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール

2-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール (6.7 g) のTHF (200 mL)

溶液に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M, 22.3 mL) を -78°C で滴下した。窒素雰囲気下、反応混合物を -78°C で1時間攪拌した後、トリイソプロピルボラート (8.2 mL) を加え、 -78°C で2時間攪拌した。室温に昇温後、終夜攪拌した。反応混合物に、2,3-ジメチルブタン-2,3-ジオール (3.51 g) の THF (20 mL) 溶液および酢酸 (2.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (8.8 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (18H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (12H, s), 1.44 (3H, dq, $J = 14.8, 7.5$ Hz), 7.73 (1H, s).

[0254] I) シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン

(4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン(700 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(883 mg)、炭酸カリウム (579 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (242 mg)、DME (7 mL) と水 (1.4 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下 120°C で30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチル/DMF (2/1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、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DMF/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 (320 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.87-0.97 (4H, m), 2.01 (1H, dt, $J = 12.2, 6.3$ Hz), 3.46 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.46 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.57 (1H, s).

[0255] 実施例53

シクロプロピル(9-(1,3-オキサゾール-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-5(2H)-イル)メタノン

A) 2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

1-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(20 g) のDMSO (100 mL) 溶液に、粉末化した水酸化ナトリウム (8.87 g) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を氷水中に加えて、6M 塩酸を用いてpH1に調整し、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。1-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1 g)、DMSO (5 mL) および水酸化ナトリウム (0.45 g) を用いて上と同様の操作を行い、二つのロットを混合し、以下の操作を行った。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 (17.47 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.52 (1H, m), 7.80-7.98 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

[0256] B) 2-ブromo-6-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(4 g)、塩化鉄 (III) (0.313 g) および酢酸 (24 mL) の混合物に、0°Cで臭素 (1.286 mL) の酢酸(8 mL)溶液を滴下した。反応混合物を40°Cで2時間、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、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。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 (5.37 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (1H, dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz). フェノール性水酸基の1Hは観測されなかった。

[0257] C) シクロプロピル(9-(1,3-オキサゾール-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-5(2H)-イル)メタノン

2-ブromo-6-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(1.30 g)のエタノール (10 mL) 溶液に、60°Cで次亜硫酸ナトリウム (3.17 g) の水 (10 mL) 溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、粗2-アミノ-6-ブromo-4-(

トリフルオロメチル)フェノールを得た。

得られた粗2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールのDMA (30 mL) 溶液に0°Cでシクロプロパンカルボニルクロリド(0.454 mL)を加えた。0°Cで3時間攪拌した後、反応混合物を水に加え、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、N-(3-ブromo-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。

得られたN-(3-ブromo-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドと1-ブromo-3-クロロプロパン(0.342 mL)のDMF(31.5 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(1.088 g)を加えた。反応混合物は窒素ガス雰囲気下室温で1時間、120°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水に加え、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、(9-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)(シクロプロピル)メタノンを得た。

得られた(9-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-イル)(シクロプロピル)メタノン、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(643 mg)、炭酸カリウム(421 mg)、Pd(PPh₃)₄(176 mg)、DME(12 mL)と水(2 mL)の混合物を窒素ガス雰囲気下90°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。残渣をTHF(5 mL)に溶解させ、1 M塩酸(5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に加え、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物（58.8 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.74 (2H, brs), 1.12 (2H, brs), 1.23–1.47 (1H, m), 1.85–2.48 (2H, m), 2.97 (1H, brs), 3.79–4.16 (1H, m), 4.63 (1H, brs), 4.90 (1H, brs), 7.55 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.60–7.76 (1H, m), 7.93–8.08 (2H, m).

[0258] 実施例54

シクロプロピル(8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)メタノン

A) (8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)(シクロプロピル)メタノン

2-ブromo-6-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(1.78 g)のエタノール(15 mL)溶液に、60°Cで次亜硫酸ナトリウム(4.33 g)の水(15 mL)溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、粗2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールを得た。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、2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールを得た。

得られた2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールと1,2-ジブromoエタン(0.516 mL)のDMF(39.8 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(1.377 g)を加えた。反応混合物を窒素ガス雰囲気下室温で1時間、120°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水に加え、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、8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ

-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを得た。

得られた8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンのTHF (11 mL) 溶液に0°Cでシクロプロパンカルボニルクロリド(0.24 mL) およびトリエチルアミン(0.307 mL)を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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 (0.373 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (2H, dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 1.21 (2H, dd, $J = 4.5, 3.0$ Hz), 1.92-2.03 (1H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.43-4.56 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 2.1, 0.6$ Hz), 7.70-7.82 (1H, m).

[0259] B) シクロプロピル(8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)メタノン

(8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)(シクロプロピル)メタノン(372 mg)、5-(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-(トリスプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(449 mg)、炭酸カリウム (353 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (123 mg)、DME (12 mL) と水 (2 mL) の混合物をアルゴンガス雰囲気下80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (91 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86-0.94 (2H, m, $J = 7.8, 2.7, 2.7$ Hz), 0.94-1.02 (2H, m, $J = 4.9, 2.6, 2.6$ Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.56-4.62 (2H, m, $J = 5.1$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.10 (1H, brs), 8.52 (1H, s).

[0260] 実施例56

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (200 mg)、2-ピリジンカルボキサルデヒド(0.092 mL)と酢酸 (0.188 mL) のTHF (8.7 mL) 溶液にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (743 mg) を加えた。反応混合物を50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (126 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.90 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.18 (2H, s), 7.27 (1H, ddd, J = 7.4, 4.9, 1.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.70-7.81 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.53-8.58 (1H, m).

[0261] 実施例61

N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

A) 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (10 g) と25%アンモニウム水溶液 (20 mL) の混合物を封管中で180°Cで3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去し、酢酸エチルおよび水で洗浄した。濾液を水、飽和食塩水で洗浄後、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 (7.98 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.89 (2H, brs), 6.58 (1H, s), 6.85 (1H, s).

[0262] B) N-(6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカ

ルボキサミド

6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(1.275 g)のTHF (50 mL) 溶液に0°Cでシクロプロパンカルボニルクロリド(0.647 mL) およびトリエチルアミン(0.904 mL)を加えた。反応混合物を60°Cで5時間攪拌した後、0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物(847 mg)を得た。

MS (API+): 265.0 [M+H]⁺

[0263] C) N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

N-(6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(846 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(1.348 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.598 mL)、Pd(PPh₃)₄ (369 mg) およびDME (12 mL) の混合物をアルゴンガス雰囲気下90°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。残渣をTHF (5 mL) に溶解させ、1M 塩酸 (5 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (614 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (4H, d, J = 6.4 Hz), 2.03-2.22 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, s), 11.44 (1H, s).

[0264] 実施例62

tert-ブチル 8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキシラート

A) tert-ブチル 8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-カルボキシラート

2-ブromo-6-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(1.78 g)のエタノール(15 mL)溶液に、60°Cで次亜硫酸ナトリウム(4.33 g)の水(15 mL)溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、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、2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールを得た。

得られた2-アミノ-6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノールと1,2-ジブromoエタン(0.516 mL)のDMF(39.8 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(1.377 g)を加えた。反応混合物は窒素ガス雰囲気下室温で1時間、120°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水に加え、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、8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを得た。

得られた8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンのTHF溶液に0°Cで二炭酸ジ-tert-ブチル(0.398 mL)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(210 mg)を加えた。室温で3日間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。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)で精製し、標題化合物(0.377 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (9H, s), 3.87 (2H, s), 4.41 (2H, s), 7.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.15 (1H, s).

[0265] B) tert-ブチル 8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキシラート

tert-ブチル8-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-カルボキシラート(377 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(416 mg)、炭酸カリウム(327 mg)、Pd(PPh₃)₄(114 mg)、DME(6 mL)と水(1 mL)の混合物をアルゴンガス雰囲気下80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。残渣をTHF(3 mL)に溶解させ、1M塩酸(3 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物(165 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (9H, s), 3.89-3.95 (2H, m, J = 4.7 Hz), 4.48-4.55 (2H, m, J = 4.3 Hz), 7.65-7.68 (2H, m), 8.15 (1H, brs), 8.51 (1H, s).

[0266] 実施例80

2-メチル-1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オン

A) 1-(4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン(300 mg)のTHF(6 mL)溶液に0°Cでイソブチリルクロリド(0.143 mL)およびピリジン(0.118 mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を水に加え、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後、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (328 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.70–2.87 (1H, m), 3.17–3.30 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1H, s), 8.53 (1H, brs).

[0267] B) 2-メチル-1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オン

1-(4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (328 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール (411 mg)、炭酸カリウム (270 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (113 mg)、DME (3 mL) と水 (0.6 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、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後、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THF (6 mL) に溶解させ、1 M 塩酸 (1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水に加え、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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (167 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.74–2.92 (1H, m), 3.42 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.31 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.62 (1H, brs).

[0268] 実施例83

モルホリン-4-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン

A) (4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(モルホリノ)メタノン

4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン (100 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、0°Cでトリエチルアミン (0.063 mL) とビス(トリクロロメチル)カ

ルボナート (134 mg) を加えた。反応混合物を0°Cで20分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (2 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.063 mL) とモルホリン (0.039 mL) を加えた。室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、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 (110 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.35–3.44 (4H, m), 3.72–3.81 (4H, m), 4.03 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s).

[0269] B) モルホリン-4-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン

(4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(モルホリノ)メタノン(110 mg)、5-(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-(トリスプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(122 mg)、炭酸カリウム (80 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33.5 mg)、DME (1 mL) と水 (0.2 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を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、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、白色固体を得た。得られた白色固体をTHF (4 mL) に溶解させ、1M 塩酸 (1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水に加え、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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (46 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.27 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.39–3.46 (4H, m)

, 3.75–3.82 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.30–7.35 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.00 (1H, s).

[0270] 実施例87

(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

A) (4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロリド(201 mg)のTHF (6 mL) 溶液に0°Cで 4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン(300 mg)およびピリジン (0.109 mL) を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を1M 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M 塩酸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、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 (394 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (2H, d, J = 13.2 Hz), 1.92–2.12 (2H, m), 2.73 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.25 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.49 (2H, t, J = 11.9 Hz), 4.09 (2H, d, J = 11.7 Hz), 4.25 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.52 (1H, brs).

[0271] B) (4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

(4-ブromo-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(394 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(439 mg)、3M炭酸カリウム水溶液 (0.695 mL)、Pd(PPh₃)₄ (120 mg) およびDME (4 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、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後、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THF (3 mL) に溶解させ、1M 塩酸 (1 mL) を加え、室温で終

夜攪拌した。反応液を水に加え、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後、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物（180 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (2H, d, $J = 13.6$ Hz), 1.93–2.13 (2H, m), 2.77 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.36–3.58 (4H, m), 4.10 (2H, dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.61 (1H, brs).

[0272] 実施例89

4,4-ジフルオロ-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン

A) 1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン

3-ブromo-5-フルオロベンゾトリフルオリド (1.48 g) のDMSO (10 mL) 溶液に、20°Cで4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.15 g)、トリエチルアミン (887 mg) と炭酸セシウム (2.86 g) を加えた。反応混合物を90°Cで16時間攪拌した。上記と同様にして3-ブromo-5-フルオロベンゾトリフルオリド (1.48 g)、DMSO (10 mL)、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.15 g)、トリエチルアミン (887 mg) と炭酸セシウム (2.86 g) を用いて得られた反応混合物を合わせ、以下の操作を行った。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、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、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/石油エーテル）で精製し、標題化合物 (369 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03–2.15 (4H, m), 3.38–3.43 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0273] B) 4,4-ジフルオロ-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン

1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4-ジフルオロピペリジン

ン(150 mg)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(169 mg)、炭酸カリウム (179 mg)、Pd(PPh₃)₄ (25 mg)、1,4-ジオキサン (9 mL) と水 (3 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下80°Cで40時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を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、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物 (80 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.08-2.19 (4H, m), 3.45-3.48 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[0274] 実施例95

(3S)-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール

A) (S)-1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール
3-ブromo-5-フルオロベンゾトリフルオリド (1.07 g)、(S)-3-ピロリジノール(0.391 mL)、炭酸セシウム (1.72 g) およびDMSO (10 mL) の混合物を120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和重曹水を加え、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 (1.05 g) を得た。

MS (API+): 310.0 [M+H]⁺

[0275] B) (3S)-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール

(S)-1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール (1.05 g)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(1.312 g)、2M炭酸ナトリウム水

溶液 (1.868 mL)、Pd(PPh₃)₄ (392 mg) およびDME(15 mL)の混合物を120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和重曹水を加えて、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THF (10 mL)に溶解させ、1 M 塩酸 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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後、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (513 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.73 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.07-2.32 (2H, m), 3.36 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.46 (1H, td, J = 8.9, 3.4 Hz), 3.54-3.66 (2H, m), 4.68 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.93 (1H, s).

[0276] 実施例96

1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール

A) 1-(6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール

2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.00 g)、(S)-3-ピロリジノール(0.385 mL)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.801 mL) およびN-メチル-2-ピロリドン (10 mL) の混合物を120°Cで1時間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、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、標題化合物 (1.29 g) を得た。

MS (API+): 267.1[M+H]⁺

[0277] B) 1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イ

ル)ピロリジン-3-オール

1-(6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール (1.23 g)、5-(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-(トリイソプロピルシリル)-1,3-オキサゾール(1.79 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (2.55 mL)、Pd(PPh₃)₄ (535 mg) およびDME(15 mL)の混合物を120°Cで30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、飽和重曹水を加えて、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THF (10 mL)に溶解させ、1 M 塩酸 (10 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (986 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (2H, s), 3.38-3.66 (4H, m), 4.42 (1H, brs), 5.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.67 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.53 (1H, s).

[0278] 実施例107

1-(4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

A) tert-ブチル 4-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-フルオロベンゾトリフルオリド (1.00 g) のDMSO (10 mL) 溶液に、20°Cで1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (0.916 g) と炭酸セシウム (1.88 g)を加えた。反応混合物を90°Cで16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、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/石油エーテル)で精製し、標題化合物 (471

mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 3.22 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.60 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, s).

[0279] B) 1-(4-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

tert-ブチル4-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(570 mg)を4M 塩化水素/酢酸エチル溶液(6 mL)に溶解させ、20°Cで12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、粗1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(380 mg)を得た。

粗1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(100 mg)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、アセチルクロリド(30 mg)およびトリエチルアミン(1 mL)を加えた。反応混合物を20°Cで4時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物(70 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15 (3H, s), 3.21-3.28 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.23 (1H, s).

[0280] C) 1-(4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

1-(4-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(120 mg)、5-(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-(トリエチルシリル)-1,3-オキサゾール(132 mg)、炭酸カリウム(141 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg)、1,4-ジオキサン(9 mL)と水(3 mL)の混合物を窒素ガス雰囲気下80°Cで40時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、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、溶媒を

減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製し、標題化合物（58 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 3.25–3.34 (4H, m), 3.67 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.94 (1H, s).

[0281] 実施例127

3,3-ジメチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

A) 5-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール

3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(3.02 g) と *p*-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (2.56 g) のメタノール (59.7 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (3.46 g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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。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 (3.24 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, s).

[0282] B) 3,3-ジメチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

5-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール(300 mg)、3,3-ジメチルピロリジン-2-オン (0.126 mL)、Xantphos (59.4 mg) の1,4-ジオキサン(3 mL)溶液に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg) と炭酸セシウム (502 mg) を加えた。反応混合物を120°Cで1時間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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。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)で精製し標題化合物 (68.2 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (6H, s), 2.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.37 (1H, s).

[0283] 実施例128

(1S, 4S)-5-(6-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)インドリン(100 mg)の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、 0°C でトリエチルアミン (0.063 mL) とビス(トリクロロメチル)カルボナート (134 mg) を加えた。反応混合物を 0°C で20分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (2 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.126 mL) と2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 塩酸塩 (61.2 mg) を加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層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、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、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)メタノンを得た。

得られた2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)メタノン、5-(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-(トリエチルシリル)-1, 3-オキサゾール(147 mg)、炭酸カリウム (105 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 mg)、DME (2 mL) と水 (0.5 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下 120°C で30分間マイクロウェーブ照射した。混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (2 mL) に溶解させ、1 M 塩酸 (0.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した

。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (34 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75–1.89 (2H, m), 3.26–3.41 (3H, m), 3.47–3.59 (1H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 3.90–4.24 (3H, m), 4.45–4.65 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.64–7.77 (2H, m), 8.56 (1H, s).

[0284] 上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0285]

[表1-1]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
1	3-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド		367.0
2	3-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		402.9
3	3-クロロ-N-(3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド		341.1
4	3-クロロ-N-(3-イソプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		377.1
5	3-クロロ-N-(3-シクロプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド		339.1
6	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド		333.1
7	3-クロロ-N-(3-シアノ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド		322.0
8	3-クロロ-N-(3-シアノ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		357.9
9	3-クロロ-N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド		341.1
10	3-クロロ-N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド		377.1

[表1-2]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
11	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		269.0
12	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-カルボキサミド		336.9
13	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ニコチンアミド		332.0
14	4-メトキシ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド		363.1
15	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド		336.8
16	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド		332.0
17	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		294.9
18	2-メトキシ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		299.0
19	2-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド		364.9
20	2-メチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド		296.9

[0287]

[表1-3]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
21	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタンアミド		296.9
22	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド		322.9
23	3,5-ジメチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-フルアミド		349.0
24	3-メチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタンアミド		310.9
25	4-クロロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド		364.9
26	3-クロロ-N-(3-クロロ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンズアミド		333.1
27	3-クロロ-N-(3-クロロ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		368.9
29	N-(3-シアノ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		251.9
30	N-(3-シクロプロピル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		267.0

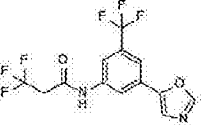
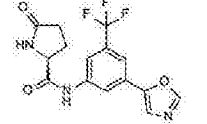
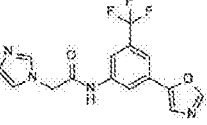
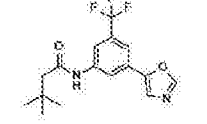
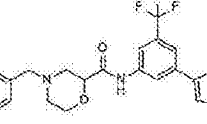
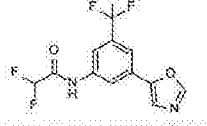
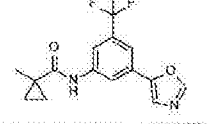
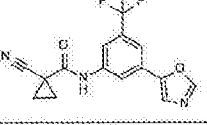
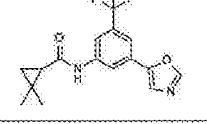
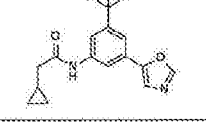
[0288]

[表1-4]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
31	N-(3-(ジフルオロメチル)-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		276.9
32	1-(5-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オール		313.1
33	N-(3-クロロ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		260.8
34	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン		307.1
35	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-2-オン		311.1
36	シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		323.1
37	1-ヒドロキシ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		310.9
38	4-(シクロプロピルメチル)-8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン		339.1
39	3,3-ジフルオロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド		344.9
40	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)オキセタン-3-カルボキサミド		310.9

[0289]

[表1-5]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
41	3,3,3-トリフルオロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド		336.9
42	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-オキソプロリンアミド		337.9
43	3-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		337.0
44	3,3-ジメチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタンアミド		324.9
45	4-ベンジル-3-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-2-カルボキサミド		432.1
46	2,2-ジフルオロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		304.8
47	1-メチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		308.9
48	1-シアノ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		319.9
49	2,2-ジメチル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド		322.9
50	2-シクロプロピル-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		308.9

[0290]

[表1-6]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
51	2-(2-フリル)-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		334.9
52	2-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		363.0
53	シクロプロピル(9-(1,3-オキサゾール-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-5(3H)-イル)メタン		353.1
54	シクロプロピル(8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)メタン		339.1
56	3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン		320.1
57	3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン		320.1
58	N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド		271.0
59	N-(7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンスルホンアミド		307.1
60	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド		333.0

[0291]

[表1-7]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	MS
61	N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド		298.1
62	tert-ブチル 8-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキシレート		371.0
63	tert-ブチル 4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-カルボキシレート		355.1
64	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド		334.9
65	6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン		321.0
66	7-(1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン		294.1
68	N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド		269.9
69	2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド		351.1
70	2-メチル-N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド		300.1

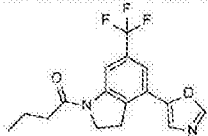
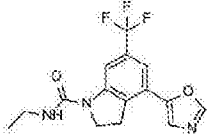
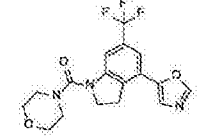
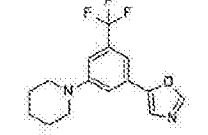
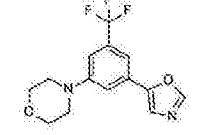
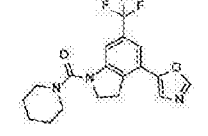
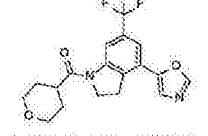
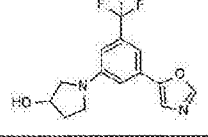
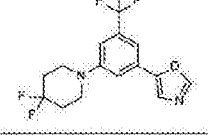
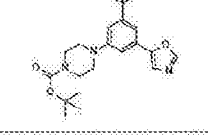
[0292]

[表1-8]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
71	N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド		284.0
73	1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オン		311.1
74	1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン		297.1
75	1-((4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)カルボニル)シクロプロパンカルボニトリル		348.1
77	シクロプロピル(6-(ジフルオロメチル)-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		305.1
78	N-(1-メチル-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド		283.1
79	N-(1-メチル-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロプロパンスルホンアミド		319.1
80	2-メチル-1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オン		325.1

[0293]

[表1-9]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
81	1-(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブタン-1-オン		325.1
82	N-エチル-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)インドリン-1-カルボキサミド		326.1
83	モルホリン-4-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		368.0
84	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン		297.1
85	4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン		299.1
86	(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン		366.1
87	(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン		367.0
88	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール		299.2
89	4,4-ジフルオロ-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン		333.2
90	tert-ブチル 4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート		398.0

[表1-10]

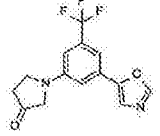
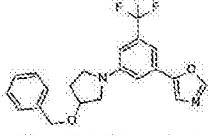
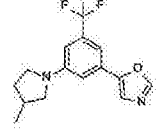
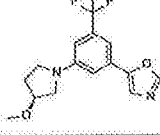
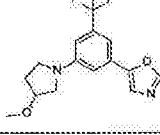
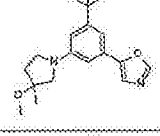
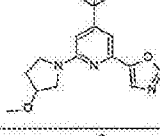
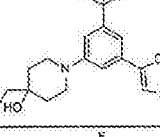
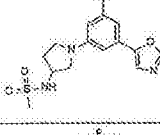
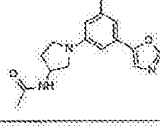
実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
91	4-ヒドロキシ-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-2-オン		327.1
92	4-ベンジル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オール		403.1
93	(3R)-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール		299.2
94	(2,5-ジメチルモルホリン-4-イル)(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタン		396.2
95	(3S)-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール		299.2
96	1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール		300.1
97	3-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オール		313.1
98	1-(4-メトキシベンジル)-4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン		418.2
99	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド		338.9
100	4-ベンジル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-オール		403.2

[表1-11]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
101	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オン		311.1
102	3,3-ジフルオロ-N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド		345.9
103	5-(3-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		313.1
104	5-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		319.1
105	5-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		301.1
106	4-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オール		327.2
107	1-(3-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン		340.1
108	1-(メチルスルホニル)-4-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン		376.1

[0296]

[表1-12]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
111	1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-オン		294.8
112	5-(3-(3-(ベンジルオキシ)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		389.2
113	5-(3-(3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		297.2
114	5-(3-((3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		313.1
115	5-(3-((3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		313.1
116	5-(3-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾール		327.2
117	2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン		314.2
118	4-エチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-オール		341.1
119	N-(1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メタンсульホンアミド		376.1
120	N-(1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド		340.1

[0297]

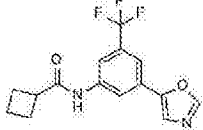
[表1-13]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
121	1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール		314.2
122	2-(3-アジドピロリジン-1-イル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン		325.1
123	2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン		328.2
124	N-(1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メタンсульホンアミド		377.1
125	N-(1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド		341.1
126	(1S,4S)-5-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン		312.2
127	3,3-ジメチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン		325.2
128	(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		380.1
129	3-オキサ-5-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		380.2
130	9-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノン		394.2

[表1-14]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
131	4,4-ジメチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン		325.1
132	4-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2(1H)-オン		321.1
133	4-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-2-オン		325.1
134	3,3-ジメチル-1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン		326.2
135	1-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン		298.1
136	4-ヒドロキシ-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン		310.8
137	4-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン-3-オン		314.2
138	1-メチル-3-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン		313.1
139	光学活性な4-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-2-オン		325.1
140	光学活性な4-メチル-1-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-2-オン		325.1

[表1-15]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
141	N-(3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド		309.0

[0300] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	mg
2) 微粉末セルロース	10	mg
3) 乳糖	19	mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1	mg
計	60	mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0301] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	g
2) 乳糖	50	g
3) トウモロコシデンプン	15	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1000錠 計	140	g

1)、2)、3) の全量および 30 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

[0302] 試験例 1 : ヒト型 CH24H (CYP46) 発現ベクターの構築

ヒト型 CH24H を FreeStyle 293 細胞で発現させるためのプラスミド DNA は以下のように作製した。Full-Length Mammalian Gene Collection No. 4819975 (Invitrogen 社) を鋳型として、以下の 2 種類の合成 DNA :

5' -GCCCCGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (配列番号 1)、および

5' -GTCCTGCCTGGAGGCCCCCTCAGCAG-3' (配列番号2)

を用いてPCRを行い、ヒト型CH24H (BC022539) の91-1625bpの領域を増幅した。得られた断片をTOPO TA Cloning Kit (Invitrogen社) を用いてクローニングした。得られた断片をBamHIとXhoIで切断したpcDNA3.1(+)にサブクローニングし、ヒト型CH24H発現用プラスミドDNA (pcDNA3.1(+)/hCH24H) とした。

[0303] 試験例2 : ヒト型CH24Hの発現とヒト型CH24Hのライゼート調製

ヒト型CH24Hの発現はFreeStyle 293 Expression System (Invitrogen社) を用いて行った。FreeStyle 293 Expression System添付のマニュアルに従い、試験例1で構築したヒト型CH24H発現用プラスミドDNA (pcDNA3.1(+)/hCH24H) を用いてFreeStyle293-F細胞による一過性発現を行った。トランスフェクションした後、37°C、8% CO₂、125rpmで2日間振とう培養を行った。遠心分離により細胞を回収し、懸濁用緩衝液 (100mM potassium phosphate (pH7.4)、0.1mM EDTA、1mM DTT、20% Glycerol) に懸濁した。その懸濁物をポリトロンホモジナイザー (キネマチカ社製) で破碎し、9000×gで10分間遠心分離し、その上清を回収した。回収した上清をヒト型CH24Hライゼート標品として凍結 (-80 °C) 保存した。

[0304] 試験例3 : CH24H阻害活性の測定

CH24H阻害活性の測定は、試験例2で調製したヒト型CH24Hライゼートを用い、コレステロールからCH24Hにより触媒されて生成する24-HCの生成量を被験化合物存在下で測定し、被験化合物非存在下と比較することで実施した。すなわち、各濃度の被験化合物溶液に反応緩衝液 (0.1% BSAおよびComplete、EDTA-freeを含む50mM potassium phosphate、pH7.4) およびヒト型CH24Hライゼートを加え混合した。次いで [¹⁴C]コレステロール (53mCi/mmol比活性) 15uMを加え、37°C、5時間、CH24H反応を行い、反応終了後、クロロホルム/メタノール/蒸留水 (2 : 2 : 1v/v) からなる停止液を加え、生成した24-HCを振とう抽出した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 4 : 6) を行い、得られた¹⁴C-24HC画分をBAS2500 (富士フイルム) で測定した。

阻害率 (%) は被験化合物非存在下での放射活性に対する被験化合物存在下で

の放射活性比から算出した。結果を以下の表2に示す。

[0305] [表2]

被験化合物	1 μ Mでの阻害率 (%)
実施例 1	89
実施例 4	89
実施例 5	79
実施例 1 0	83
実施例 1 7	89
実施例 3 1	90
実施例 3 6	92
実施例 4 3	90
実施例 5 3	52
実施例 5 4	92
実施例 5 6	88
実施例 5 8	84
実施例 6 1	88
実施例 8 0	91
実施例 8 3	92
実施例 8 7	97
実施例 8 9	93
実施例 9 2	89
実施例 9 5	96
実施例 9 6	91
実施例 1 0 0	97
実施例 1 0 7	91
実施例 1 1 9	95
実施例 1 2 7	91
実施例 1 2 8	97
実施例 1 3 4	89

[0306] 試験例 4 : 24HCの定量試験

動物は6週齢の雌性C57BL/6Nマウスを使用した(各群3匹)。被験化合物をメチルセルロース[133-14255 WAKO]0.5%水溶液に1 mg/mLにて懸濁させ、マウスの体重測定後、1日1回、3日間強制経口反復投与を行った。3回目投与後16時間後に半脳を回収し、24-HC量を測定した。

脳の湿重量を計量後、4倍容量の生理食塩水でホモジナイズを行い、この溶

液を脳抽出物とした。脳抽出物に含まれる24-HCはアセトニトリル溶液(98%アセトニトリル、1.98%メタノール、0.02%蟻酸)で抽出し、HPLCにより定量した。結果は、24-HC量の平均値を算出後、コントロール群を100%とした時の相対値として示した。結果を以下の表3に示す。

[0307] [表3]

被験化合物	10 mg/kgでの低下率 (%)	30 mg/kgでの低下率 (%)
実施例17	80	
実施例36	73	
実施例87		56
実施例95		66

産業上の利用可能性

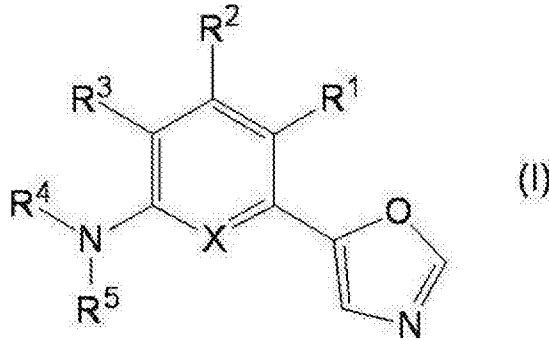
[0308] 本発明化合物は、優れたCH24H阻害作用を有し、てんかん、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障など)、統合失調症などの予防または治療剤として有用である。

[0309] 本出願は、日本国で2013年4月4日出願された特願2013-079024を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、

Xは、窒素原子またはC R⁶を示し；R¹は、水素原子または置換基を示し；

R²は、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい炭素環基を示すか；あるいはR¹とR²は、結合して、さらに置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R³は、水素原子または鎖状置換基を示し；R⁴は、置換基を示し；R⁵は、水素原子または置換基を示し；R⁶は、水素原子または置換基を示すか；あるいは

R⁴とR⁵は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成してもよく；または

R⁵とR⁶は、結合して、さらに置換されていてもよい含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい。]

で表される化合物（ただし、4-メチル-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、および4-メトキシ-N-(3-メチル-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドを除く）またはその塩。

- [請求項2] Xが、窒素原子またはC R⁶であり；
- R¹が、水素原子であり；
- R²が、
- (1)ハロゲン原子、
 - (2)シアノ基、
 - (3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または
 - (4) C₃₋₈シクロアルキル基であるか；あるいは
- R¹とR²が、結合して、さらにC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；
- R³が、水素原子であり；
- R⁴が、
- (1)(a)C₃₋₈シクロアルキル基、および
 - (b)ピリジル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (2)(a)ハロゲン原子、
 - (b)C₃₋₈シクロアルキル基、
 - (c)C₁₋₆アルコキシ基、
 - (d) 1ないし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、および
 - (e) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (3)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
 - (4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子、

(c)シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし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-カルボニル基、

(5)(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基、

(6)(a)ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(c) オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル基、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル基または3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル基、

(7) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基、または

(9) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

(2)ハロゲン原子、

(3) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(4) 1ないし3個の C_{6-14} アリアル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(8)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、および

(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(9)アジド基、および

(10)オキソ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン環を形成していてもよく；または

R^5 と R^6 が、結合して、1個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、

ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3]

Xが、窒素原子または CR^6 であり；

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(4) シクロプロピル基であるか；あるいは

R^1 と R^2 が、結合して、さらに C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロフラン環またはピラゾール環を形成していてもよく；

R^3 が、水素原子であり；

R^4 が、

(1)(a) シクロプロピル基、および

(b) ピリジル基

から選ばれる 1 ないし 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、

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シクロプロピル基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、および

(e) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル基、ピラゾリル基およびフリル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(4)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子、

(c) シアノ基、および

(d) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基またはシクロヘキシルカルボニル基、

(5)(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゾイル基、

(6)(a)ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(c) オキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基、ペリジルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、2-オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル基、3-オキサー6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチルカルボニル基または3-オキサー8-アザビシクロ[3.2.1]オクチルカルボニル基、

(7)シクロプロピルスルホニル基、

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニル基、または

(9) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

であり；

R^5 が、水素原子であり；

R^6 が、水素原子であるか；あるいは

R^4 と R^5 が、結合して、

(1)ヒドロキシ基、

- (2)ハロゲン原子、
- (3) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (4) 1 ないし 3 個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (7) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (8) (a) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 および
(b) C_{1-6} アルキルスルホニル基
- から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
- (9) アジド基、 および
- (10) オキソ基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ジヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環または 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン環を形成していてもよく；または R^5 と R^6 が、結合して、1 個のオキソ基でそれぞれ置換されていてもよい、ジヒドロピロール環、ジヒドロオキサジン環またはテトラヒドロオキサゼピン環を形成していてもよい、
- 請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

- X が、窒素原子または CR^6 であり；
- R^1 が、水素原子であり；
- R^2 が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基であり；
- R^3 が、水素原子であり；
- R^4 が、
- (1) シクロプロピルカルボニル基、または

(2)テトラヒドロピラニルカルボニル基またはモルホリニルカルボニル基であり；

R⁵が、水素原子であり；

R⁶が、水素原子であるか；あるいは

R⁵とR⁶が、結合して、ジヒドロピロール環を形成していてもよい

、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項5] シクロプロピル(4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メタノンまたはその塩。

[請求項6] N-(6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドまたはその塩。

[請求項7] (4-(1,3-オキサゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノンまたはその塩。

[請求項8] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項9] コレステロール 2 4 ヒドロキシラーゼ阻害剤である、請求項 8 記載の医薬。

[請求項10] てんかんまたは神経変性疾患の予防または治療剤である、請求項 8 記載の医薬。

[請求項11] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 1 0 記載の医薬。

[請求項12] てんかんまたは神経変性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

[請求項13] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 1 2 に記載の化合物またはその塩。

[請求項14] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与するこ

とを特徴とする、該哺乳動物におけるコレステロール24ヒドロキシラーゼの阻害方法。

[請求項15] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるてんかんまたは神経変性疾患の予防または治療方法。

[請求項16] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項15記載の予防または治療方法。

[請求項17] てんかんまたは神経変性疾患症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項18] 神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項17記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D263/32, A61K31/421, A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496,
A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/5386, A61K31/553, A61P25/00, A61P25/08,
A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/12,

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/074950 A1 (NOVARTIS AG), 20 July 2006 (20.07.2006), page 92, step d) & JP 2008-526913 A & US 2008/0132477 A1 & EP 1851208 A1 & KR 10-2007-0102514 A & CN 101103008 A & RU 2007130794 A	1 2-13, 17, 18
A	JP 2010-110400 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September 2010 (30.09.2010), claims; pages 1 to 3; examples (Family: none)	1-13, 17, 18

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 16 June, 2014 (16.06.14)	Date of mailing of the international search report 08 July, 2014 (08.07.14)
---	--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059893

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN, H.K. et al, Small Molecule Structure Correctors Abolish Detrimental Effects of Apolipoprotein E4 in Cultured Neurons, The Journal of Biological Chemistry, 2012, Vol.287, No.8, p.5253-5266, Compound PH-006	1-13, 17, 18
A	WO 2010/126002 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 04 November 2010 (04.11.2010), claims; pages 1 to 2; compounds 32, 123 (Family: none)	1-13, 17, 18
A	WO 2004/087641 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 October 2004 (14.10.2004), claims; pages 1 to 3; examples 9, 10 & US 2006/0276433 A1 & EP 1612204 A1 & CA 2521056 A	1-13, 17, 18
P, X	WO 2013/059648 A1 (NEUROTHERAPEUTICS PHARMA, INC.), 25 April 2013 (25.04.2013), claims; pages 1 to 5; compounds NTP-12099, -12100, 16010 (Family: none)	1, 8, 10-13, 17, 18
P, A		2-7, 9
P, A	WO 2013/054822 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 April 2013 (18.04.2013), claims; pages 1 to 6; examples & US 2013/0090341 A1 & TW 201329068 A	1-13, 17, 18
E, A	WO 2014/061676 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 April 2014 (24.04.2014), claims; pages 1 to 6; examples (Family: none)	1-13, 17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059893

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D263/32(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61K31/553(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
C07D413/04(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D491/08(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D413/14, C07D491/08

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059893

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.: 14-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 14-16 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（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D263/32, A61K31/421, A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/5386, A61K31/553, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, C07D413/04, C07D413/10, C07D413/12, C07D413/14, C07D491/08		
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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/REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2006/074950 A1 (NOVARTIS AG) 2006. 07. 20, p.92 step d) & JP 2008-526913 A & US 2008/0132477 A1 & EP 1851208 A1 & KR 10-2007-0102514 A & CN 101103008 A & RU 2007130794 A	1 2-13, 17, 18
A	JP 2010-110400 A (武田薬品工業株式会社) 2010. 09. 30, 請求の範囲, p. 1-3, 実施例等 (ファミリーなし)	1-13, 17, 18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 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	16. 06. 2014	国際調査報告の発送日
		08. 07. 2014
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 深谷 良範	4 P 3852
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CHEN, H. K. et al, Small Molecule Structure Correctors Abolish Detrimental Effects of Apolipoprotein E4 in Cultured Neurons, The Journal of Biological Chemistry, 2012, Vol.287, No.8, p.5253-5266, Compound PH-006	1-13, 17, 18
A	WO 2010/126002 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.11.04, 請求の範囲, p.1-2, Compound 32, 123 (ファミリーなし)	1-13, 17, 18
A	WO 2004/087641 A1 (第一製薬株式会社) 2004.10.14, 請求の範囲, p.1-3, 実施例9, 10等 & US 2006/0276433 A1 & EP 1612204 A1 & CA 2521056 A	1-13, 17, 18
P, X P, A	WO 2013/059648 A1 (NEUROTHERAPEUTICS PHARMA, INC.) 2013.04.25, Claims, p.1-5, Compound NTP-12099, -12100, 16010等 (ファミリーなし)	1, 8, 10-13, 17, 18 2-7, 9
P, A	WO 2013/054822 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2013.04.18, Claims, p.1-6, Examples等 & US 2013/0090341 A1 & TW 201329068 A	1-13, 17, 18
E, A	WO 2014/061676 A1 (武田薬品工業株式会社) 2014.04.24, 請求の範囲, p.1-6, 実施例等 (ファミリーなし)	1-13, 17, 18

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求項 14-16 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 14-16に係る発明は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D263/32(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61K31/553(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/10(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D491/08(2006.01)i