

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 3 月 31 日(31.03.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/036885 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/005764
- (22) 国際出願日: 2010 年 9 月 24 日(24.09.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-221398 2009 年 9 月 25 日(25.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 望月 倫代(MOCHIZUKI, Michiyo) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 今枝 稔博(IMAEDA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 麻生 和義(ASO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

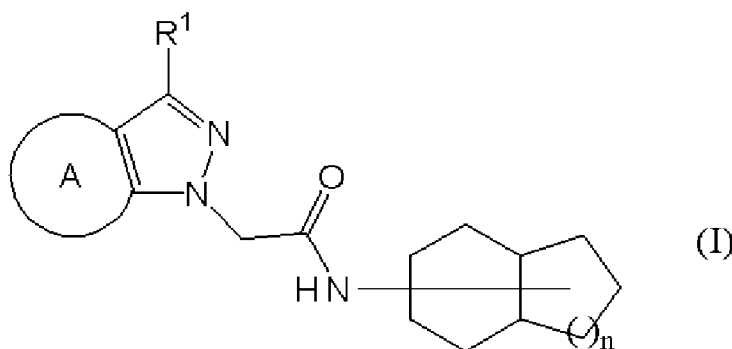
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

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

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Disclosed is a heterocyclic compound which has an effect of enhancing AMPA receptor function. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) or a salt thereof. (In the formula, R¹ represents a C₁₋₆ alkyl group which may be substituted by a halogen atom; ring A represents an optionally substituted carbon ring having 5-8 carbon atoms; the fused ring bonded to the nitrogen atom in the amide bond represents an optionally substituted fused heterocyclic group which contains only 1-4 nitrogen atoms as heteroatoms; and n represents 1 or 2.)

(57) 要約: 本発明は、AMPA受容体機能増強作用を有する複素環化合物を提供することを目的とする。この目的は式 (I) [式中、R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、A環は、置換基を有していてもよい炭素数5ないし8の炭素環を示し、アミド結合の窒素原子に結合する縮合環基は、ヘテロ原子として1ないし4個の窒素原子のみを含む、置換基を有していてもよい縮合複素環基を示し、nは、1または2を示す。] で表される化合物、又はその塩 によって達成される。



WO 2011/036885 A1

明 細 書

発明の名称： 複素環化合物

技術分野

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

背景技術

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

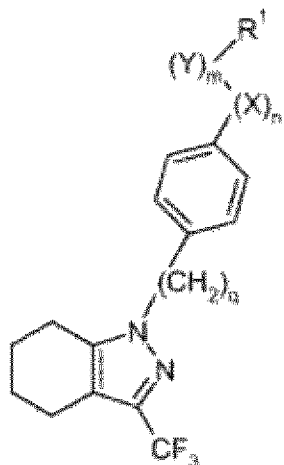
AMP A受容体は、興奮性の神経伝達物質グルタミン酸に対する受容体の1種であり、AMP Aが当該受容体を選択的に活性化することに基づいて命名された。AMP A受容体は4つのサブユニット (GluR1、GluR2、GluR3、GluR4) から構成される。同種のサブユニットから構成されるホモメリック受容体と異種のサブユニットから構成されるヘテロメリック受容体が存在する。AMP A受容体の生理学的特性はそれを構成するサブユニットにより変化することが報告されている。(非特許文献1、2、3)

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

[0003] このような化合物として、

特許文献 1 には、一般式

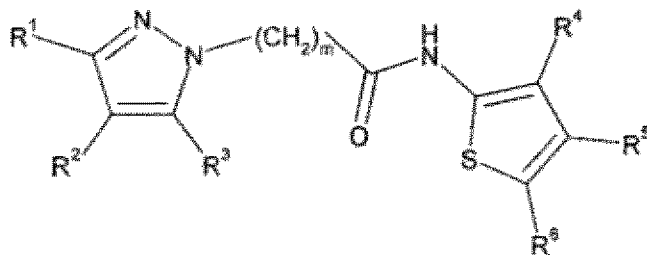
[化1]



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

また、特許文献 2 には、一般式

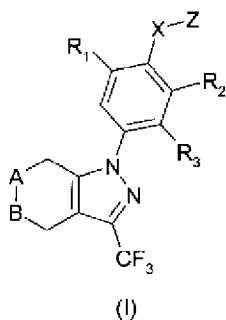
[化2]



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

また、特許文献 3 には、一般式

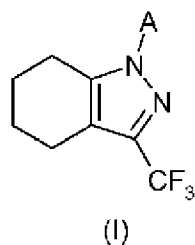
[化3]



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

また、特許文献 4 には、一般式

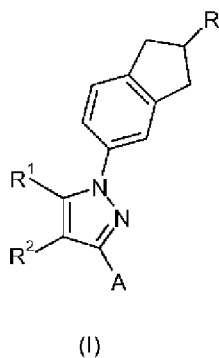
[化4]



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

また、特許文献 5 には、一般式

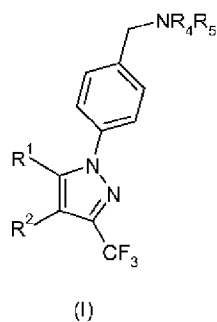
[化5]



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

また、特許文献 6 には、一般式

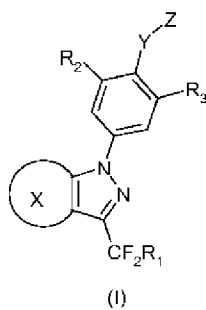
[化6]



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

また、特許文献 7 には、一般式

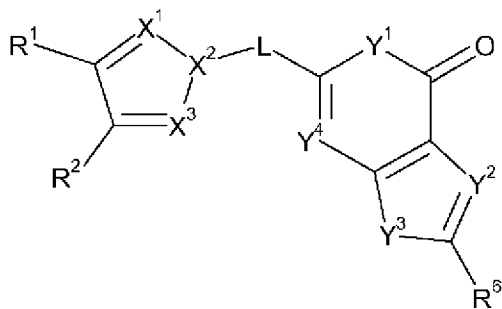
[化7]



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

また、特許文献 8 には、一般式

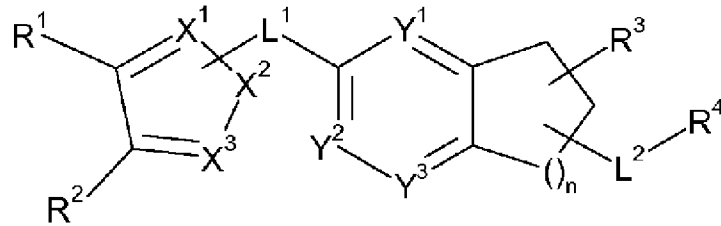
[化8]



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

また、特許文献 9 には、一般式

[化9]

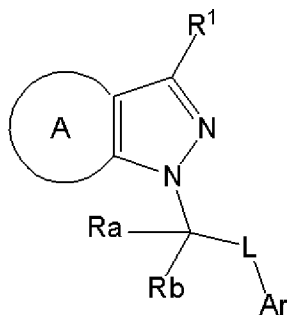


(R^2 と X^3 は5～7員環を形成してもよい)

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

また、特許文献 10 には、一般式

[化10]



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

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

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2007/107539号パンフレット

特許文献2：国際公開第2008/003452号パンフレット

特許文献3：国際公開第2008/053031号パンフレット

特許文献4：国際公開第2008/110566号パンフレット

特許文献5：国際公開第2008/113795号パンフレット

特許文献6：国際公開第2008/148836号パンフレット

特許文献7：国際公開第2008/148832号パンフレット

特許文献8：国際公開第2009/062930号パンフレット

特許文献9：国際公開第2009/147167号パンフレット

特許文献10：国際公開第2009/119088号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：ファーマコロジカル レビューズ、第51巻、7-61頁、1999年 (Pharmacological Reviews, Vol.51, 7-61, 1999)

非特許文献2：ニューロファーマコロジー、第34巻、123-139頁、1995年 (Neuropharmacology, Vol.34, 123-139, 1995)

非特許文献3：アニュアル レビュー オブ ニューロサイエンス、第25巻、103-126頁、2002年 (Ann. Rev. Neurosci., Vol.25, 103-126, 2002)

非特許文献4：シーエヌエス アンド ニューロロジカル ディスオーダーズ - ドラッグターゲット、第7巻、129-143頁、2008年 (CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, Vol.7, 129-143, 2008)

非特許文献5：カレント オピニオン イン ドラッグ ディスカバリー アンド ディベロップメント、第9巻、571-579頁、2006年 (Current Opinion in Drug Discovery and Development, Vol.9, 571-579, 2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

課題を解決するための手段

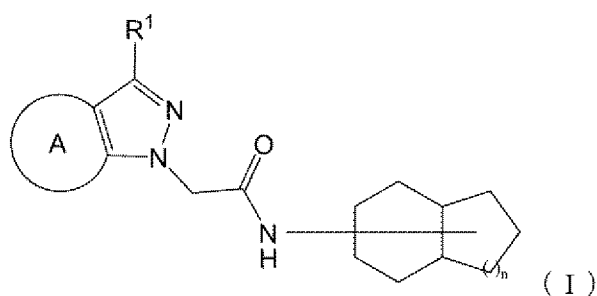
[0008] 本発明者らは、以下の式（I）で表される化合物又はその塩（本明細書中、化合物（I）と称する場合がある。）が、AMPA受容体機能増強作用を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

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

〔1〕

式（I）

[化11]



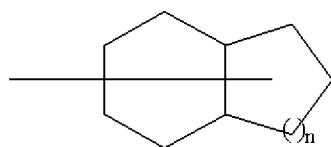
[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

A環は、置換基を有していてもよい炭素数5ないし8の炭素環を示し、

式（I）の部分構造式

[化12]



は、ヘテロ原子として1ないし4個の窒素原子のみを含む、置換基を有していてもよい縮合複素環基を示し、

nは、1または2を示す。

（ただし、

N-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

N-[4-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]-2-[3-(ジフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

2-[3-(ジフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]-N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アセトアミド、

N-{1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-2-[3-(ジフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

N, 5-ジメチル-4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

5-メチル-4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキサミド、

N-(6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、及び

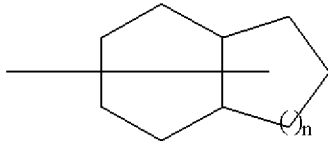
N-(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミドを除く)]

で表される化合物、またはその塩。

[2]

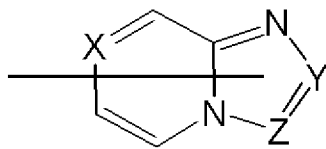
式 (I) の部分構造式

[化13]



で表される基が、置換基を有していてもよい、

[化14]



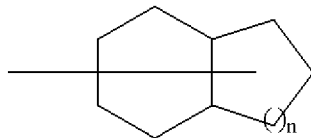
(式中、X、YおよびZは同一または異なって、窒素原子、または置換基を有していてもよい炭素原子を示す。但し、X、YおよびZの全てが同時に窒素原子であることはない。)

で表される基である、前記〔1〕記載の化合物、またはその塩。

〔3〕

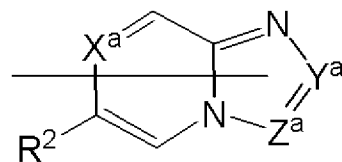
式(I)の部分構造式

[化15]



で表される基が、

[化16]



(式中、

R^2 は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、

X^a は、窒素原子、または $-CH=$ を示し、

Y^a は、窒素原子、または $-CR^3=$ (R^3 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示し、

Z^a は、窒素原子、または $-CR^4=$ (R^4 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示す。但し、 X^a 、 Y^a および Z^a の全てが同時に窒素原子であることはない。)で表される基である、

前記 [1] 記載の化合物、またはその塩。

[4]

A環がシクロヘキセンである、前記 [1] 記載の化合物、またはその塩。

[5]

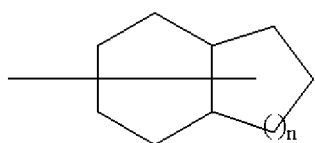
A環は、シクロヘキセンを示し、

R^1 は、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、

を示し、

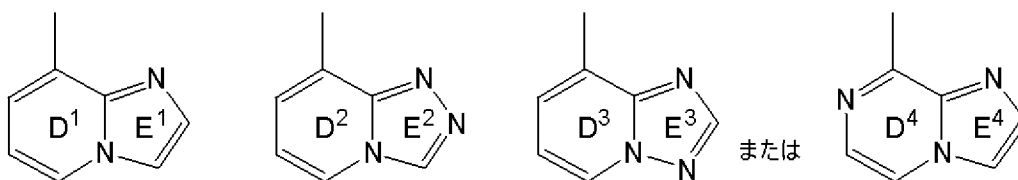
式 (I) の部分構造式

[化17]



で表される基は、

[化18]



(式中、

$D^1 \sim D^4$ 環は、それぞれ、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選択される1~3個の置換基で置換された環を示し、

$E^1 \sim E^4$ 環は、それぞれ、1または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていて

もよい環を示す。) で表される基である、
前記 [1] 記載の化合物、またはその塩。

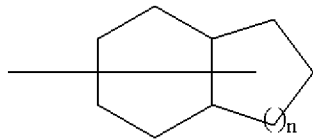
[6]

A環は、シクロヘキセンを示し、

R¹は、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆アルキル基を示し、

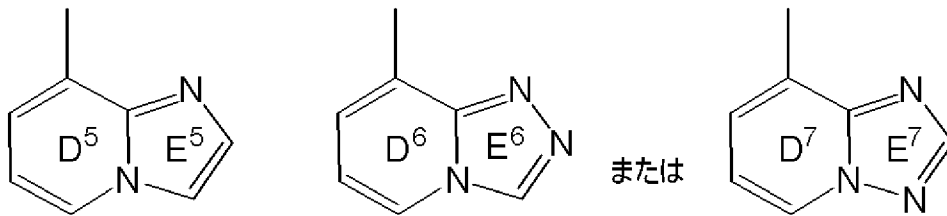
式 (I) の部分構造式

[化19]



は、

[化20]



(式中、D⁵～D⁷環は、それぞれ、ハロゲン原子で置換された 1～3 個の C₁₋₆アルキル基で置換された環を示し、E⁵～E⁷環は、それぞれ、1 または 2 個の C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい環を示す。) で表される基を示す、前記 [1] 記載の化合物、またはその塩。

[7]

N- [3-メチル-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -2- [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

[8]

N- [6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -2- [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロー 1 H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

[9]

N- [3-メチル-6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

[1 0]

N- [2-メチル-6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

[1 1]

2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

[1 2]

2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

[1 3]

前記 [1] に記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[1 4]

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

[1 5]

AMPA受容体機能増強薬である前記 [1 4] 記載の医薬。

[1 6]

うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬である前記 [1 4] 記載の医薬。

[1 7]

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

[1 8]

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

[1 9]

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

[2 0]

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

[2 1]

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

[2 2]

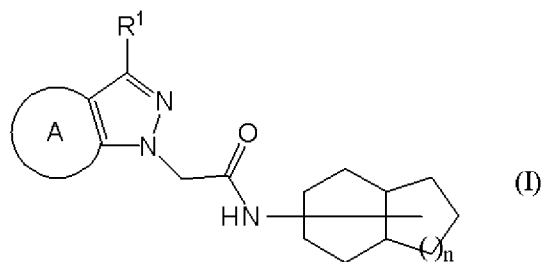
うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防または治療における使用のための、前記 [1] 記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

[0010] また、本発明は、下記の [1 '] ~ [1 0 '] に記載の化合物、医薬、方法、および使用等を提供するものである。

[1 ']

式 (I)

[化21]



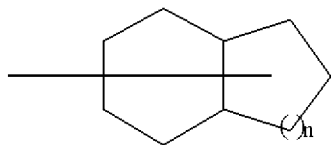
[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

A環は、置換基を有していてもよい炭素数5ないし8の炭素環を示し、

式 (I) の部分構造式

[化22]



で表される基は、ヘテロ原子として1ないし4個の窒素原子のみを含む、置換基を有していてもよい縮合複素環基を示し、

nは、1または2を示す。

(ただし、

N-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

N-[4-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]-N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アセトアミド、

N-{1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

N, 5-ジメチル-4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

5-メチル-4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-({[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキサミド、

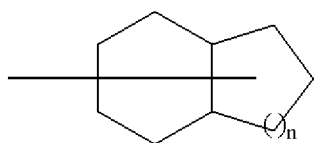
N-(6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、及び
N-(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド
を除く)]

で表される化合物、又はその塩（本明細書中、化合物（I）と称する場合がある。）。

[2']

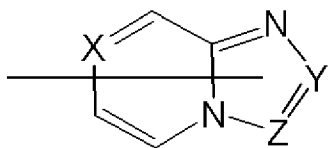
式（I）の部分構造式

[化23]



で表される基が、置換基を有していてもよい、

[化24]



(式中、X、YおよびZは同一または異なって、窒素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す。但し、X、YおよびZの全てが同時に窒素原子であることはない。)

で表される基である、前記〔1〕記載の化合物。

〔3'〕

前記〔1'〕記載の化合物のプロドラッグ。

〔4'〕

前記〔1'〕記載の化合物またはそのプロドラッグを含有する医薬。

〔5'〕

AMPA受容体機能増強薬である前記〔4'〕記載の医薬。

〔6'〕

うつ、統合失調症、又は注意欠陥多動性障害（ADHD）の予防薬または治療薬である前記〔4'〕記載の医薬。

〔7'〕

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

〔8'〕

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

〔9'〕

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

〔10'〕

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

発明の効果

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

発明を実施するための形態

- [0012] 本明細書中、「芳香環」とは、特に記載の無い限り、ヒュッケル則に従って解釈され、環内の芳香族性に関与する電子数が $4n+2$ 個（ n は自然数）である環を意味する。当該「芳香環」としては、例えば、「芳香族炭素環」、及び「芳香族複素環」が挙げられる。

一方、「非芳香環」とは、芳香環ではない環を意味する。「非芳香環」としては、例えば、「非芳香族炭素環」、及び「非芳香族複素環」が挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル（基）」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、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、及び2-エチルブチル等が挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ（基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、およびヘキシル

オキシが挙げられる。

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

本明細書中、「炭素数5ないし8の炭素環」としては、例えば、ベンゼン環、

C_{5-8} シクロアルカン（例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、

C_{5-8} シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン）、および

C_{5-8} シクロアルカジエン（例、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン）等が挙げられる。

[0014] 以下に、式（I）中の記号を説明する。

R^1 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

当該ハロゲン原子の数は1個以上（好ましくは、1～3個）である。

R^1 は、好ましくは、例えば、トリフルオロメチルである。

[0015] A環は、置換基を有していてもよい炭素数5ないし8の炭素環を示す。

当該「炭素数5ないし8の炭素環」としては、例えば、 C_{5-8} シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン）が好ましく、シクロヘキセンがより好ましい。

当該「炭素数5ないし8の炭素環」は、置換可能な位置に1個以上（好ましくは、1～3個）の置換基を有していてもよい。

[0016] 当該置換基としては、例えば、

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

(vi) アミノ基、

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

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

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

(x) (a) ハロゲン原子、および

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

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

(xii) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）、

(c) C_{3-6} シクロアルキル基（例：シクロプロピル）、および

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

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

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

(xv) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例：ベンジルオキシ）、

(xvi) (a) C_{1-6} アルコキシ基（例：メトキシ）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）、

(c) C_{3-6} シクロアルキル基（例：シクロプロピル）、および

(d) ハロゲン原子から選択される 1 個以上（好ましくは 1 ～ 3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基（例：フェノキシ）、
(xvii) カルボキシ基、

(xviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(xix) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル）、

(xx) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル）、

(xxi) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例：アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル）、

(xxii) C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基（例：シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、

(xxiii) C_{7-16} アラルキルカルボニル基（例：ベンジルカルボニル）、

(xxiv) C_{6-14} アリルカルボニル基（例：ベンゾイル）

(xxv) カルバモイル基、

(xxvi) チオカルバモイル基、

(xxvii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例：メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル）、

(xxviii) モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基（例：ベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル）、

(xxix) チオール基、

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

(xxxi) C_{7-16} アラルキルチオ基（例：ベンジルチオ）、

- (xxxii) C_{3-6} シクロアルキルチオ基（例：シクロプロピルチオ）、
- (xxxiii) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例：メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル）、
- (xxxiv) C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基（例：シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル）、
- (xxxv) C_{6-10} アリールスルフィニル基（例：フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル）、
- (xxxvi) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例：メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル）、
- (xxxvii) C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基（例：シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル）、
- (xxxviii) C_{6-14} アリールスルホニル基（例：フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル）、
- (xxxix) C_{7-16} アラールキルスルホニル基（例：ベンジルスルホニル）、
- (xl) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族複素環基（例：ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル）〔該非芳香族複素環基は、(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基（例：メチル）、(c) C_{1-6} アルコキシ基（例：メトキシ）、および(d) C_{3-6} シクロアルキル基（例：シクロプロピル）から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい〕、
- (xli) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～8員の芳香族複素環基（例：フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、

1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル)、該芳香族複素環基は、(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基(例:メチル)、(c) C_{1-6} アルコキシ基(例:メトキシ)、および(d) C_{3-6} シクロアルキル基(例:シクロプロピル)から選択される1個以上(好ましくは1~3個)の置換基で置換されていてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい(例:ベンゾチエニル)、

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

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

(xliv)ウレイド基、

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

’ージエチルウレイド)、

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

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

(xlviii) アミノスルホニル基、

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

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

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

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

(liii) C_{6-14} アリールチオ基 (例: フェニルチオ)、

(liv) 1個以上 (好ましくは1~3個) のハロゲン原子およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例: メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル)、

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

(lvi) 1個以上 (好ましくは1~3個) のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基 (例: エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル)、

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

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

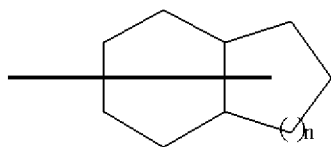
(lix)オキソ基

が挙げられる。

環Aは、好ましくは、例えば、無置換の炭素数5ないし8の炭素環（より好ましくは、例えばC₅₋₈シクロアルケン、特に好ましくは、例えば、シクロヘキセン）である。

[0017] 式（I）の部分構造式

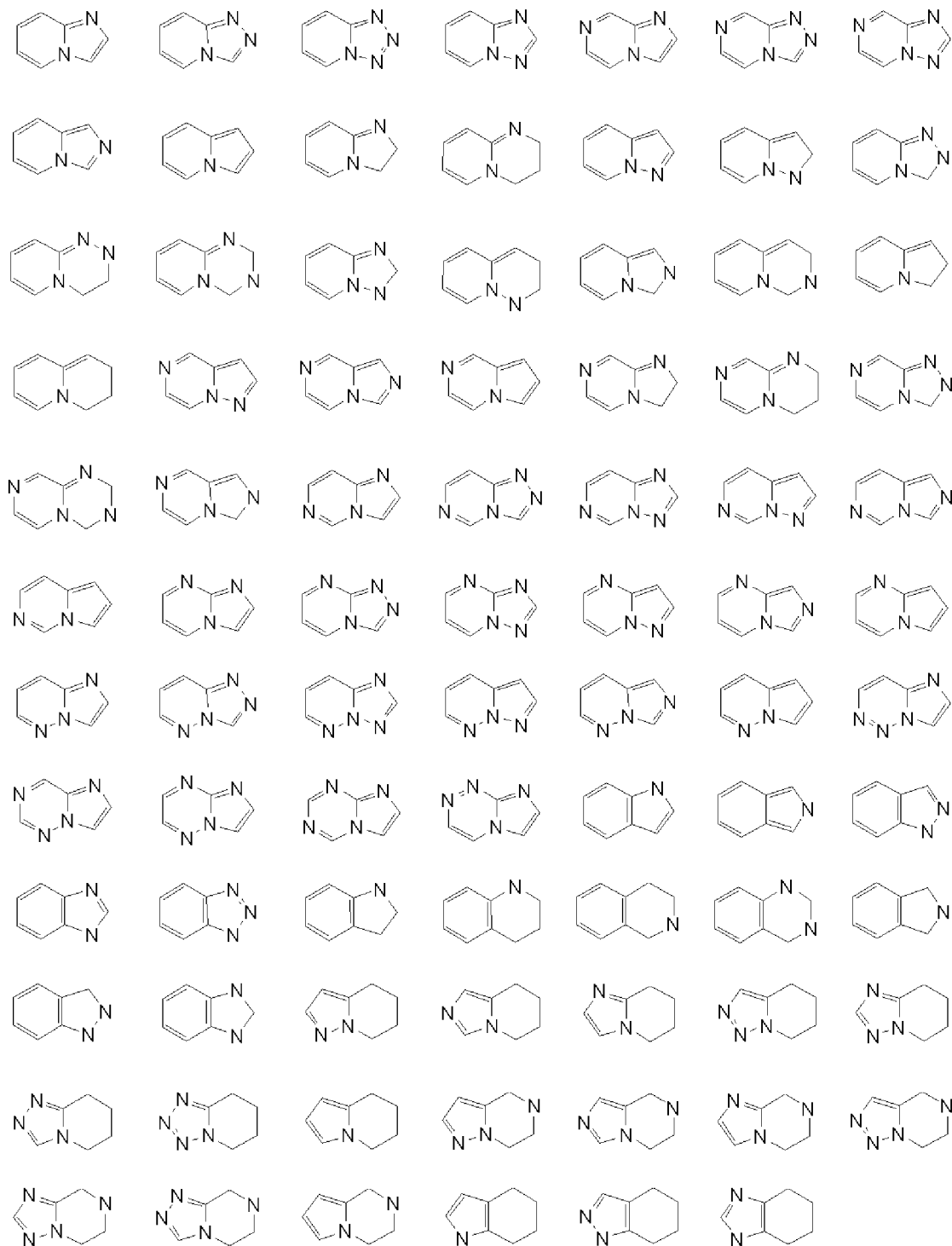
[化25]



で表される基は、ヘテロ原子として1ないし4個の窒素原子のみを含む、置換基を有していてもよい縮合複素環基である。ここで、nは、1または2を示す。また、当業者に明らかなように、該縮合複素環基は、5員環若しくは6員環を構成するいずれかの原子において式（I）に示されるアミド結合を構成する窒素原子に連結する。

当該縮合複素環基としては、例えば、

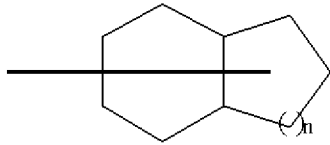
[化26]



から 1 個の水素原子を除去してなる基が挙げられる。

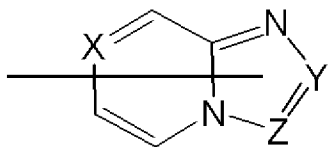
[0018] 当該式 (I) の部分構造式

[化27]



で表される基としては、

[化28]

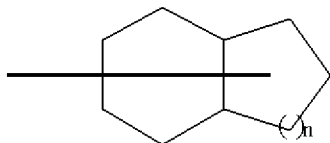


(式中、X、YおよびZは同一または異なって、窒素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す。但し、X、YおよびZの全てが同時に窒素原子であることはない。)

で表される基が好ましい。なお、当該「置換基を有していてもよい炭素原子」が置換基を有さない場合、X、YおよびZは -CH= である。

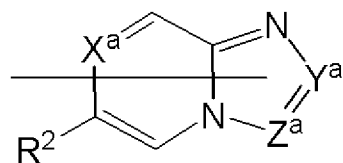
当該式 (I) の部分構造式

[化29]



で表される基としてより好ましくは、

[化30]



(式中、

R^2 は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、

X^a は、窒素原子、または $-CH=$ を示し、

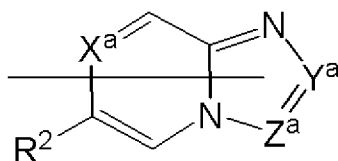
Y^a は、窒素原子、または $-CR^3=$ (R^3 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示し、

Z^a は、窒素原子、または $-CR^4=$ (R^4 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示す。但し、 X^a 、 Y^a および Z^a の全てが同時に窒素原子であることはない。)

で表される基である。

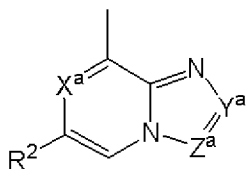
前記部分構造：

[化31]



として、好ましくは、

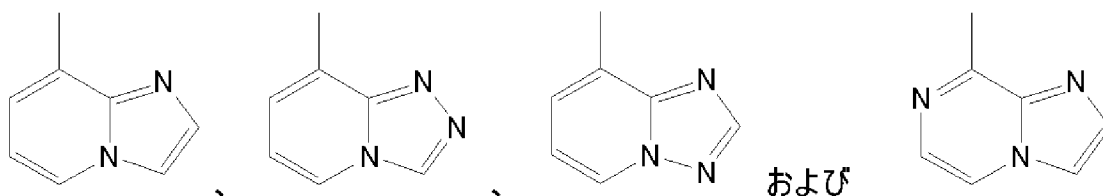
[化32]



である。

[0019] このような基として、具体的に好ましくは、例えば、

[化33]



が挙げられる。

これらの縮合複素環基は、置換可能な位置に1個以上（好ましくは1～3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、環Aの置換基として例示したものと、同様の

ものが挙げられる。

なかでも、当該置換基として好ましくは、例えば、

(1) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) (a) ハロゲン原子、および

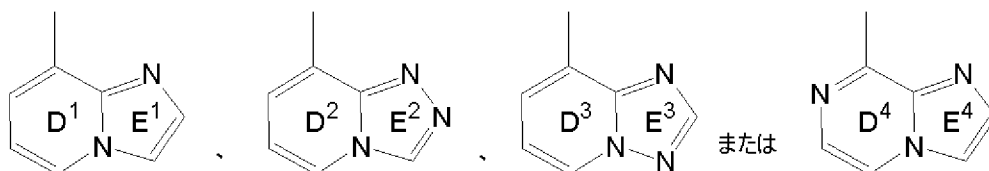
(b) ヒドロキシ基から選択される 1 個以上（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、

および

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

[0020] 前記部分構造で示される基として、具体的に、より好ましくは、例えば、

[化34]

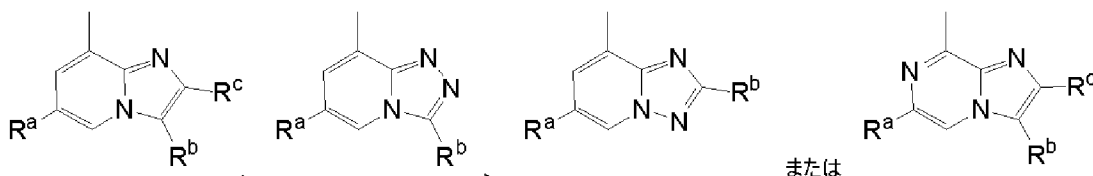


（式中、

$D^1 \sim D^4$ 環は、それぞれ、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選択される 1～3 個の置換基で置換された環を示し、

$E^1 \sim E^4$ 環は、それぞれ、1 または 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環を示す。）で表される基であり、より好ましくは、

[化35]



（式中、 R^a は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基

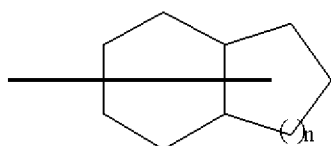
、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、 R^b および R^c は同一または異なって、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)

で表される基である。

ここで、 $D^1 \sim D^4$ 環の置換基の数は、好ましくは1個であり、 $E^1 \sim E^4$ 環の置換基の数は、好ましくは0または1個である。

[0021] 前記式 (I) の部分構造式

[化36]



で表される基が、前述の好ましい基であり、かつ

環Aが、例えば、無置換の炭素数5ないし8の炭素環（より好ましくは、例えば C_{5-8} シクロアルケン、特に好ましくは、例えば、シクロヘキセン）である

ことが、更に好ましい。

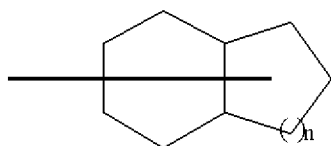
[0022] 化合物 (I) として好ましくは、例えば、

R^1 は、トリフルオロメチルであり、

A環は、 C_{5-8} シクロアルケンであり、

式 (I) の部分構造式

[化37]



で表される基は、それぞれ、

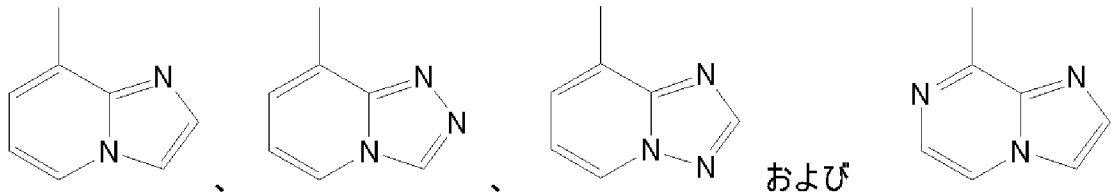
(1) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) (a) 1個以上（好ましくは1～3個）のハロゲン原子、および

(b) ヒドロキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アル

キル基（好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、および
 (3) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル）
 から選択される1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていて
 もよい、

[化38]



から選択される基である
 化合物である。

[0023] 化合物（I）としてまた好ましくは、例えば、式（I）において

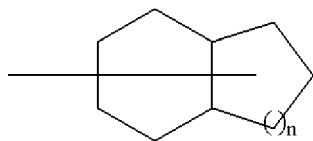
環Aは、シクロヘキセンを示し、

R^1 は、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、

を示し、

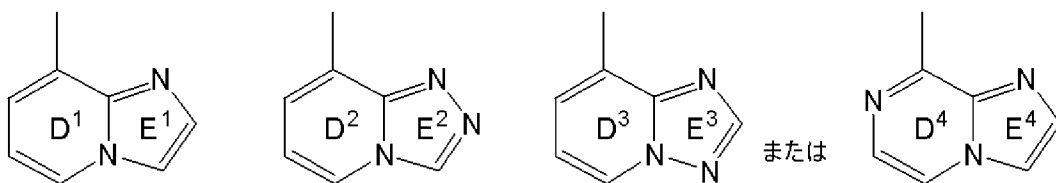
式（I）の部分構造式

[化39]



は、

[化40]



（式中、

$D^1 \sim D^4$ 環は、それぞれ、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、および C_{1-6} アルコ

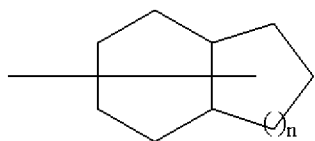
キシーカルボニル基から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換された環を示し、

E¹ ～ E⁴ 環は、それぞれ、1 または 2 個の C₁₋₆ アルキル基で置換されていて
もよい環を示す。) で表される基を示す、
化合物である。

ここで、D¹ ～ D⁴ 環の置換基数は、好ましくは 1 個であり、E¹ ～ E⁴ 環の
置換基数は、好ましくは 0 または 1 個である。

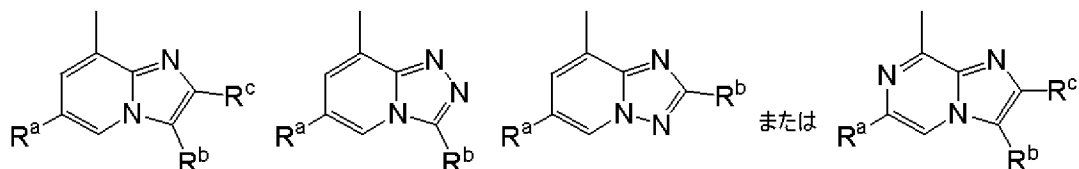
[0024] 前記部分構造式

[化41]



で表される基は、特に好ましくは

[化42]



(式中、R^aは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆ アルキル基、
ヒドロキシ基で置換された C₁₋₆ アルキル基、または C₁₋₆ アルコキシーカル
ボニル基を示し、R^bおよび R^cは同一または異なって、水素原子、または
C₁₋₆ アルキル基を示す。)

で表される基である。

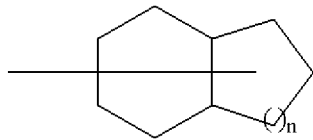
[0025] 化合物 (I) としてまた好ましくは、例えば、式 (I) において

環 A は、シクロヘキセンを示し、

R¹ は、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆ アルキル基を示し、

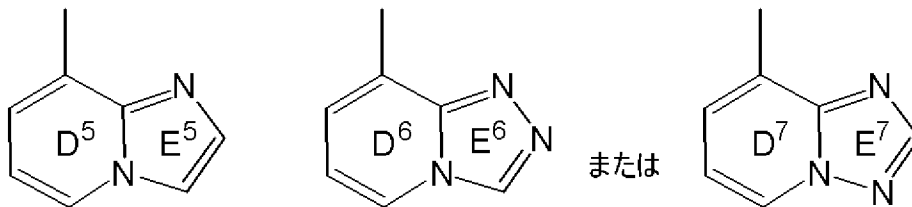
前記部分構造式

[化43]



は、

[化44]

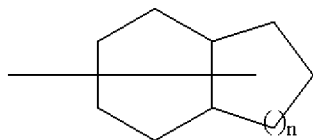


(式中、 $D^5 \sim D^7$ 環は、それぞれ、ハロゲン原子で置換された1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換された環を示し、 $E^5 \sim E^7$ 環は、それぞれ、1または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環を示す。)で表される基を示す、
化合物である。

[0026] ここで、 $D^5 \sim D^7$ 環の置換基数は好ましくは1個、 $E^5 \sim E^7$ 環の置換基数は、好ましくは0または1個である。

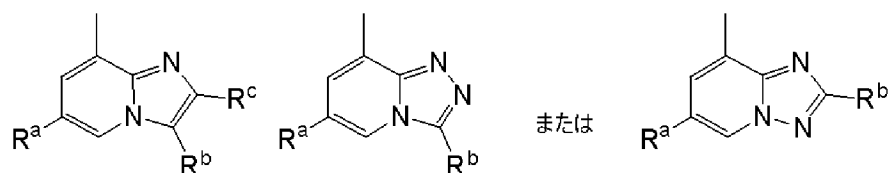
[0027] また、ここで、前記部分構造式

[化45]



で表される基は、好ましくは、

[化46]



(式中、 R^a は、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、 R^b およ

びR^cは、同一または異なって、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を示す。

)

で表される基である。

[0028] 化合物 (I) として特に好ましくは、以下の化合物である。

(実施例 6) N- [3-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

(実施例 8) N- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

(実施例 11) N- [3-メチル-6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

(実施例 12) N- [2-メチル-6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

(実施例 13) 2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

(実施例 14) 2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

[0029] 化合物（I）が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

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

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

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

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

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

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

[0030] [製造方法]

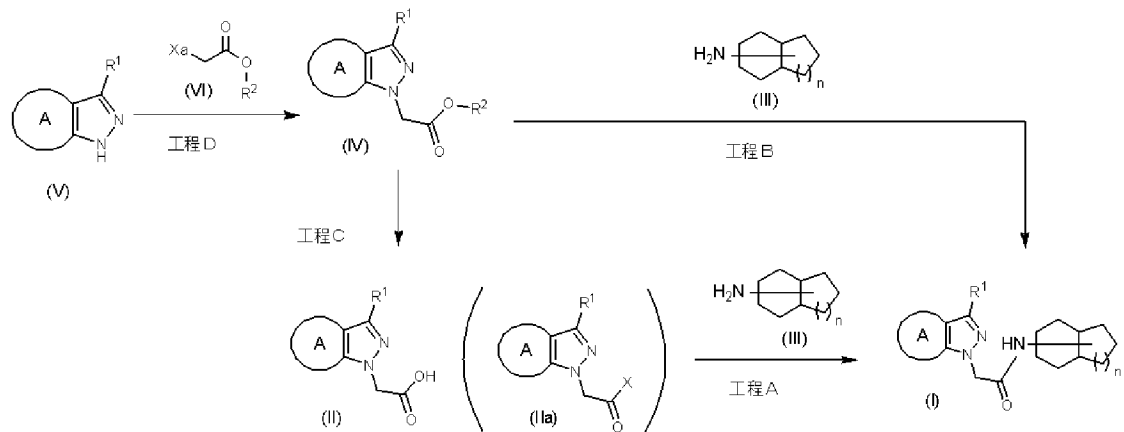
化合物（I）の製造方法を以下に説明する。

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

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

[0031]

[化47]



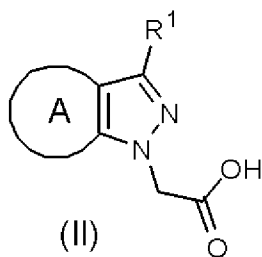
[0032] <化合物 (I) の製造>

工程 A

化合物 (I) は、例えば、

1) 化合物 (I I) :

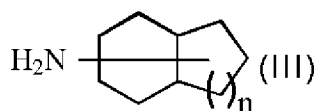
[化48]



(式中の各記号は前記と同義である) と

化合物 (I I I) :

[化49]



(式中、nは0または1の整数を示す) を公知の脱水縮合剤で縮合させる方法；または

2) 化合物 (I I) のカルボキシル基を公知の活性化法で活性化させた後、化合物 (I I I) を反応させる方法；

等により製造することができる。

[0033] 1) の方法

化合物 (I) は、化合物 (I I) と化合物 (I I I) を公知の脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

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

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

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

この反応は、好ましくは、化合物 (I I) と化合物 (I I I) をN, N -

ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、N，N－ジイソプロピルエチルアミンの存在下、脱水縮合剤としてO－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）を加えることにより行われる。

この反応は、原料化合物（化合物（I I））1モルに対して化合物（I I I）を通常、約1～約5モル用い、縮合剤の量は、約1～約100当量、好ましくは、1～5当量である。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、0℃～60℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約60時間である。

[0034] 2)の方法

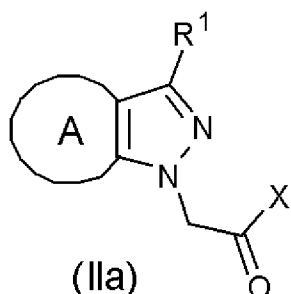
化合物（I）は、化合物（I I）のカルボキシル基を公知の活性化法で活性化させた後、化合物（I I I）を反応させることにより製造することもできる。

化合物（I I）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロライド、または2，4，6－トリクロロベンゾイルクロライド等を用いて酸無水物にする方法；塩化チオニル、または塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；および

脱水縮合剤を用いて、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、またはペンタフルオロフェノール等とのエステルにする方法等が挙げられる。

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

[化50]



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

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

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

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

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

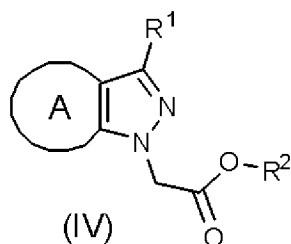
この反応は、好ましくは、化合物（I I a）1モルに対して化合物（I I I）を通常、約0.5～約10モル、好ましくは、約1～約5モル用い、塩基は、約0.1～約100当量、好ましくは、約1～約5当量を用いて行わ

れる。反応温度は通常、 $0^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0035] 工程B

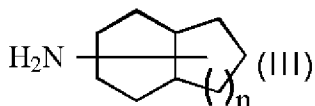
また、化合物 (I) は、例えば、
化合物 (IV) :

[化51]



(式中、 R^2 は、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等)エステルを示し、他の各記号は前記と同義である)と化合物 (III) :

[化52]



を反応させることにより製造することもできる。

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

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

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

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

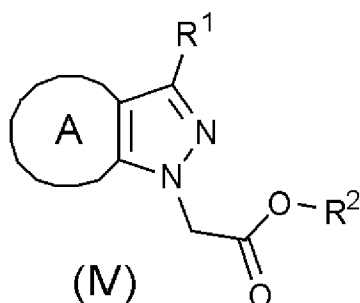
[0036] この反応は、原料化合物（化合物（I V））1モルに対して化合物（I I I）を通常、約1～約5モル用い、反応温度は、通常、0℃～200℃、好ましくは、40℃～200℃の反応温度で行われる。反応時間は、約0.1～約100時間、好ましくは、約0.5～約50時間である。

[0037] <化合物（I I）の製造>

工程C

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

[化53]



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

[0038] 1）の方法

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

この反応は、原料化合物（化合物（I V））1モルに対して通常、アルカ

リ水溶液約 1 ～約 10 当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約 0.1 ～約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～約 50 時間である。

[0039] 2) の方法

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

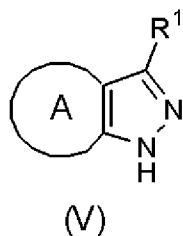
この反応は、原料化合物 (化合物 (I V)) 1 モルに対して通常、酸水溶液約 1 ～約 10 当量を用いる。反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは、20℃～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、約 0.1 ～約 100 時間、好ましくは、約 0.5 ～約 50 時間である。

[0040] <化合物 (I V) の製造>

工程 D

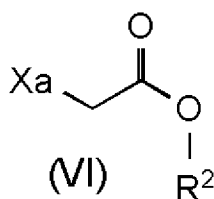
化合物 (I I) の製造に用いられる化合物 (I V) は、例えば、
化合物 (V) :

[化54]



(式中の各記号は前記と同義である) と化合物 (V I) :

[化55]



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

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

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

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

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

[0041] かくして得られた化合物(I)、(II)および(IV)において、分子内の官能基は、公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、アミド化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、および脱保護反応等が挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反

応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル、フタロイル、およびN, N-ジメチルアミノメチレン等が挙げられる。該「アミノ基の保護基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、およびニトロ基等が挙げられる、置換基の数は1～数個（例、3個）である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、および C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、1～3個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

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

。アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

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

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

化合物 (I)、(II) および (IV) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、濃縮、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、化合物 (I)、(II) 及び (IV) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段等によって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

[0042] いずれの場合にも、さらに所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応または置換基交換反応を、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることにより、化合物 (I) を合成することができる。

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。

[0043] 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、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、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物（例えば、無水物等）であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

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

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、即ち酵素的に酸化、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。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化またはアミ

ド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-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またはメチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）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。

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

[0044] 優れたAMPA受容体機能増強作用を有する本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、例えば、

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

（2）神経変性疾患〔例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知

症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レビー小体認知症、H I V 性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症（A L S）、運動神経原性疾患（M N D）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症】、

（３）加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕

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

（５）麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

（６）外傷性脳損傷、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、H I V 感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大

腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス、ストレス性胃腸障害等の疾患の予防・治療剤として有用である。

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

[0045] 本発明の化合物は、優れたAMPA受容体機能増強作用を有するので、上記疾患に対して優れた治療効果が期待できる。

[0046] 本発明の化合物は、体内動態（例、血中薬物半減期）に優れ、毒性が低く（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等の点から医薬として、より優れている）、そのまま医薬として、又は薬学的に許容される担体等と混合された医薬組成物として、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等）に対して、経口的、又は非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内などへの投与及び直接的な病巣への投与を含む。

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

経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる。

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

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

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

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

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

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

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

[0047] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウ

ム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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

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

[0048] 本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状などによって異なるが、例えば、統合失調症の患者（成人、体重40～80kg、例えば60kg）に経口投与する場合、例えば1日0.001～1000mg/kg体重、好ましくは1日0.01～100mg/kg体重、さらに好ましくは1日0.1～10mg/kg体重である。この量を1日1回～3回に分けて投与することができる。

[0049] 前記の「薬学的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用されている各種の有機あるいは無機担体が用いられる。例えば、固形製剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤等が用いられ、液状製剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び無痛化剤等が用いられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0050] 医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.01～100%（w/w）、好ましくは0.1～95%（w/w）の割合で添加することにより、常法に従って製造することができる。

[0051] 本発明の化合物は、他の活性成分（以下、併用薬物と略記する）と併用して使用してもよい。

[0052] 併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。

ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、L-型カルシウムチャネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性又は四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬、（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、5-HT₃拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではないβ阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等）、ヒスタミンH₁拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等）、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬（メプロバメート等）、タキキニン拮抗薬（MK-869、サレデュタント等）、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β3アドレナリン拮抗薬（塩酸アミベグロン等）、GAT-1阻害薬（塩酸チアガビン等）、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬（メマンチン等）、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン（T₃、T₄）、TSH、TRH、MAO阻害薬（硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等）、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、COMT阻害薬（エンタカポン等）、

双極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等）、カンナビノイドCB1拮抗薬（リモナバント等）、FAAH阻害薬、ナトリウムチャンネル阻害薬、抗ADHD薬（塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等）、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬（エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等）、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変動症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン等）、パーキンソン病治療薬、ALS治療薬（リルゾール等、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動治療薬又は痴呆症による放浪癖の抑制薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リウマチ治療薬（DMARD）、抗癌剤、副甲状腺治療薬（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブuproフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカインース阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬など。

[0053] 本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

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

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

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

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

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

[0054] 以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

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

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

順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

[0055] 本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられる。例えば、固形製剤では、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤を用いることができる。液状製剤では、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等を用いることができる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

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

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

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デ

キストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

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

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

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

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

[0056] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロ

ール等が挙げられる。

[0057] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

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

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

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

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

実施例

[0058] 以下に参考例、実施例、製剤例及び実験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

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

[0059] 実施例、参考例における略号の意味は以下のとおりである。

LC-MS：液体クロマトグラフィー質量分析スペクトル

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

T L C : 薄層クロマトグラフィー

M : モル濃度

N : 規定

B I N A P : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

B S A : ウシ血清アルブミン

D C M : ジクロロメタン

D I A D : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

D I E A : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M A : N, N-ジメチルアセトアミド

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E D C I : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

E D T A : エチレンジアミン四酢酸

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

H O B t : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

L D A : リチウムジイソプロピルアミド

N B S : N-ブロモスクシンイミド

P E : 石油エーテル

T H F : テトラヒドロフラン

[0060] また、下記参考例および実施例における核磁気共鳴スペクトル(1H-NMR)分析は以下の条件により測定した。

測定機器: B u r k e r A V A N C E I I I p l u s 4 0 0 M H z、B r u k e r A V A N C E 3 0 0、V a r i a n V N M R S - 4 0 0

内部標準: トリメチルシラン

また、下記実施例におけるMS値は以下の条件により測定した。

測定機器：ウォータース社 LC-MSシステム

HPLC部：アジレント社 HP1100

MS部：ウォータース社 micromass ZQ

イオン化法：ESI

または、

HPLC部：アジレント 1200

MS部：アジレント 6300

イオン化法：ESI

または、

測定機器：FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX、Agilent LC 1200series

イオン化法：ESI

[0061] また、下記実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により実施した。

[条件]

機器：ウォータース社精製システム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A、5 μ m、50 $\times$ 20mm

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

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

流速：25mL/min、検出法：UV220nm

[0062] 参考例1

メチル 8-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシラート

メチル 6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシラート（4.1

1 g、17.8 mmol)、3-ブロモブタン-2-オン (2.09 mL、19.6 mmol)、リン酸水素二ナトリウム (3.79 g、26.7 mmol) および n-ブタノール (50 mL) の混合物を 60 時間加熱還流した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (87 : 13-40 : 60)〕により精製することにより、標題化合物 (589 mg) を淡黄色結晶として得た (収率 12%)。

MS Found : 283 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.46 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.95 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=1.51 Hz).

[0063] 参考例 2

メチル 8-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-2,3-ジメチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキシレート

参考例 1 で得られたメチル 8-ブロモ-2,3-ジメチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキシレート (635 mg、2.24 mmol)、ベンゾフェノンイミン (0.52 mL、3.36 mmol)、酢酸パラジウム (25 mg、0.11 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (280 mg、2.91 mmol)、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) (209 mg、0.34 mmol) およびトルエン (15 mL) の混合物を窒素雰囲気下、90℃で 5 時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出して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て減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (87 : 13-50 : 50)〕により精製することにより、標題化合物 (359 mg) を淡黄色結晶として得た (収率 42%)。

MS Found : 384 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=1.89\text{Hz}$), 7.13–7.31 (5H, m), 7.33–7.54 (3H, m), 7.82 (2H, d, $J=7.19\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=1.51\text{Hz}$).

[0064] 参考例 3

メチル 8-アミノ-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシラート

[0065] 参考例 2 で得られたメチル 8-[(ジフェニルメチリデン) アミノ]-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシラート (350mg、0.91mmol)、2N 塩酸 (1mL) およびテトラヒドロフラン (THF) (3mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、結晶をろ取して水で洗浄することにより、標題化合物 (208mg) を淡黄色結晶として得た (収率 100%)。

MS Found: 220 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2.41 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.55 (2H, brs), 6.85 (1H, d, $J=1.51\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=1.51\text{Hz}$).

[0066] 参考例 4

8-ブロモ-6-クロロ-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (4.97g、24.0mmol)、3-ブロモブタン-2-オン (2.81mL、26.3mmol)、リン酸水素 2 ナトリウム (5.11g、36mmol) および *n*-ブタノール (50mL) の混合物を 120 時間加熱還流した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：*n*-ヘキサン-酢酸エチル（87：13-35：65）〕により精製することにより、標題化合物（4.75 g）を白色結晶として得た（収率76%）。

MS Found：259（M+H）。

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ ppm 2.39（3H，s），2.46（3H，s），7.38（1H，d，J=1.51Hz），7.82（1H，d，J=1.88Hz）。

[0067] 参考例5

6-クロロ-N-（ジフェニルメチリデン）-2，3-ジメチルイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-8-アミン

参考例4で得られた8-ブロモ-6-クロロ-2，3-ジメチルイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン（2.47 g、9.52 mmol）、ベンゾフェノンイミン（2.19 mL、14.3 mmol）、酢酸パラジウム（107 mg、0.48 mmol）、ナトリウム *tert*-ブトキシド（1.19 g、12.4 mmol）、BINAP（889 mg、1.43 mmol）およびトルエン（30 mL）の混合物を窒素雰囲気下、90℃で24時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出して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て減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（87：13-50：50）〕により精製することにより、標題化合物（2.24 g）を淡黄色結晶として得た（収率65%）。

MS Found：360（M+H）。

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ ppm 2.35（3H，s），2.42（3H，s），6.05（1H，s），7.17-7.33（5H，m），7.33-7.44（2H，m），7.46（2H，s），7.81（2H，d，J=7.57Hz）。

[0068] 参考例6

6-クロロ-2，3-ジメチルイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-8-アミ

ン塩酸塩

参考例5で得られたメチル 6-クロロ-N-(ジフェニルメチリデン)-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン(2.2g、6.11mmol)、2N塩酸(13mL)およびTHF(26mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、結晶をろ取して標題化合物(1.53g)を淡黄色結晶として得た(収率99%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 7.16 (3H, brs), 7.17 (3H, brs), 11.50 (3H, brs), 11.58 (1H, s), 12.86 (1H, s).

[0069] 参考例7

6,8-ジブromo-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン3,5-ジブromoピラジン-2-アミン(5.09g、20.1mmol)、3-ブromoブタン-2-オン(2.36mL、22.1mmol)、リン酸水素2ナトリウム(4.28g、30.2mmol)およびn-ブタノール(50mL)の混合物を90℃で3時間加熱した。110℃で6時間、130℃で15時間攪拌した後、3-ブromoブタン-2-オン(1.07mL、10.1mmol)を加え、48時間加熱還流した。室温で水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル(87:13-35:65)〕により精製することにより、標題化合物(260mg)を白色結晶として得た(収率4%)。

MS Found: 304 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.44 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.91 (1H, s).

[0070] 参考例8

6-ブromo-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

6, 8-ジブロモ-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (255 mg、1.06 mmol) およびアンモニア水 (28%、2.5 mL) の混合物を 100°C で 7 時間攪拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、標題化合物 (161 mg) を茶色固体として得た (収率 63%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.70 (2H, brs), 7.38 (1H, s).

[0071] 参考例 9

3-ブロモペンタン-2, 4-ジオン

アセチルアセトン (5.00 mL、48.9 mmol) の四塩化炭素 (49 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (NBS) (9.15 g、51.4 mmol) および酢酸アンモニウム (377 mg、4.89 mmol) を加えた。当該反応混合物を 80°C で 1.5 時間攪拌し、室温に冷却した。当該混合物を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を減圧下蒸留 (2 torr、35°C) で精製して、標題化合物 (6.50 g) を無色油状物として得た (収率 36%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.34 (6H, s), 4.73 (1H, s).

[0072] 参考例 10

2-ブロモペンタン-3-オン

3-ペンタノン (5.00 g、58.1 mmol) および NBS (11.3 g、63.9 mmol) の四塩化炭素 (58 mL) 中の混合物に文献記載の方法 (J. Org. Chem. 1997, 62, 8952-8954) で調製した硫酸水素ナトリウム-シリカゲル (5.81 g、27.4 mmol) を室温に加えた。反応混合物を 80°C で 1.5 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、残渣にヘキサンを加え、析出した白色固体を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標題化合物 (6.97 g) を茶色油状物として得た (収率 72%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.11 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.74 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.53–2.64 (1H, m), 2.81–2.91 (1H, m), 4.41 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$).

[0073] 参考例 11

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (2.50 g、
10.4 mmol) およびクロロアセトアルデヒド (45%水溶液、1.99 g、
11.4 mmol) のエタノール (19.0 mL) 中の混合物を24
時間還流し、室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣を水 (80 mL) で
希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、ジクロロメタン (3×8
0 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1-1:
2)〕で精製して、標題化合物 (2.33 g) を黄色固体として得た (収率
85%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$).

[0074] 参考例 12

N-(ジフェニルメチリデン)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,
2-a]ピリジン-8-アミン
8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
(2.20 g、8.30 mmol)、ベンゾフェノンイミン (2.08 mL、
12.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)
(380 mg、0.415 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホ
スフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) (775 mg、1.24
mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (1.03 g、10.

7 mmol) のトルエン (41.5 mL) 中の混合物を 85°C で 6 時間加熱後、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン–酢酸エチル (3 : 1 – 1 : 1)〕で精製して、標題化合物 (2.61 g) を黄色油状物として得た (収率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 6.35 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.18–7.23 (5H, m), 7.42 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 8.13 (1H, t, $J=1.6$ Hz)。

[0075] 参考例 13

6–(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2–a]ピリジン–8–アミン N–(ジフェニルメチリデン)–6–(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2–a]ピリジン–8–アミン (2.61 g、7.14 mmol) のメタノール (71.4 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (1.40 g、17.1 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (894 mg、12.8 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン–酢酸エチル (1 : 1 – 1 : 5)〕で精製して、標題化合物 (812 mg) を黄色固体として得た (収率 56%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 4.74 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.60 (2H, s), 7.97 (1H, t, $J=0.9$ Hz)。

[0076] 参考例 14

8–ブロモ–3–メチル–6–(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2–

a] ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、2-ブロモプロパナール (3.41 g、24.9 mmol) およびリン酸水素二ナトリウム (2.65 g、18.6 mmol) の *n*-ブタノール (25 mL) 中の混合物を 120°C で 3 日間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (10 : 1-3 : 1)〕で精製して、標題化合物 (2.24 g) を黄色固体として得た (収率 64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.52 (3H, s), 7.56 (2H, s), 5.20 (1H, s).

[0077] 参考例 15

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン
8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (2.20 g、7.88 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.98 mL、11.8 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (361 mg、0.394 mmol)、BINAP (736 mg、1.18 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (985 mg、10.2 mmol) のトルエン (42.0 mL) 中の混合物を 85°C で 6 時間加熱し、室温に冷却した。混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1-2 : 1)〕で精製して、標題化合物 (2.40 g) を黄色油状物として得た (収率 81%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.45 (3H,

s), 6.33 (1H, s), 7.19 (5H, s), 7.37–7.47 (4H, m), 7.82–7.84 (3H, m).

[0078] 参考例 16

3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン (2.40 g、6.35 mmol) のメタノール (64.0 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (1.25 g、15.2 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (794 mg、11.4 mmol) を室温で加えた。当該混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1-1:3)〕で精製して、標題化合物 (1.06 g) を黄色固体として得た (収率78%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.46 (3H, s), 4.72 (2H, br s), 6.39 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.68 (1H, s).

[0079] 参考例 17

8-ブロモ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、ブロモアセトン (1.14 mL、13.6 mmol) およびリン酸水素二ナトリウム (2.65 g、18.6 mmol) のn-ブタノール (25 mL) 中の混合物を120℃で3日間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（10：1－3：1）〕で精製して、標題化合物（1.92 g）を黄色固体として得た（収率55%）。

。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.52（3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$ ）, 7.52－7.57（2H, m）, 8.40（1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$ ）。

[0080] 参考例18

N－（ジフェニルメチリデン）－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン－8－アミン

8－ブロモ－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン（1.80 g、6.45 mmol）、ベンゾフェノンイミン（1.62 mL、9.68 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（295 mg、323 mmol）、BINAP（602 mg、0.968 mmol）およびナトリウム *tert*－ブトキシド（806 mg、8.39 mmol）のトルエン（33 mL）中の混合物を85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（3：1－1：1）〕で精製して、標題化合物（1.40 g）を黄色油状物として得た（収率57%）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.46（3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$ ）, 6.20（1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$ ）, 7.18－7.24（5H, m）, 7.34－7.42（4H, m）, 7.84（1H, s）, 7.86（1H, s）, 8.01－8.03（1H, m）。

[0081] 参考例19

2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン－8－アミン

N－（ジフェニルメチリデン）－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (1.40 g、3.69 mmol) のメタノール (40.0 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (1.25 g、15.2 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (794 mg、11.4 mmol) を室温で加えた。当該混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1-1:3)〕で精製して、標題化合物 (689 mg) を黄色固体として得た (収率87%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.45 (3H, s), 4.66 (2H, brs), 6.38 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=1.4$ Hz) .

[0082] 参考例20

1- [8-ブロモ-2-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] エタノン
2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (2.00 g、8.30 mmol)、3-ブロモペンタン-2, 4-ジオン (2.97 g、16.6 mmol) およびリン酸水素二ナトリウム (1.76 g、12.4 mmol) のn-ブタノール (20 mL) 中の混合物を120°Cで3日間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (10:1-3:1)〕で精製して、標題化合物 (339 mg) を茶色固体として得た (収率12%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.68 (3H, s), 2.88 (3H, s), 7.86 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 1

0. 13 (1H, s).

[0083] 参考例 2 1

1- [8-ブロモ-2-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] エタノール

THF (3. 00 mL) およびメタノール (6. 00 mL) の混合液中の 1- [8-ブロモ-2-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] エタノール (610 mg、1. 90 mmol) に水素化ホウ素ナトリウム (94. 0 mg、2. 47 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、水により反応を停止させた。減圧下濃縮後、その残渣を水 (15 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 15 mL) で抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (650 mg、定量的) を得て、精製することなく次の反応に用いた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1. 64 (3H, d, J=6. 8 Hz), 2. 31 (3H, s), 5. 35 (1H, q, J=6. 8 Hz), 7. 51 (1H, d, J=1. 2 Hz), 8. 88 (1H, s). *OH のピークは観察されなかった。

[0084] 参考例 2 2

8-ブロモ-3-エチル-2-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1- [8-ブロモ-2-メチル-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] エタノール (550 mg、1. 70 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2. 62 mL、34. 0 mmol) 溶液にトリエチルシラン (1. 69 mL、10. 2 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した後、アルゴン雰囲気下で、80°C に 16 時間加熱した。減圧下濃縮後、その残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、飽和水溶液で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン

－酢酸エチル（7：1－4：1）〕で精製して、標題化合物（472mg）を白色固体として得た（収率90％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 1.26（3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$ ）, 2.50（3H, s）, 2.92（2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$ ）, 7.53,（1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$ ）, 8.18（1H, t, $J=1.2\text{ Hz}$ ）。

[0085] 参考例 23

N－（ジフェニルメチリデン）－3－エチル－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン－8－アミン

8－ブロモ－3－エチル－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン（550mg、1.79mmol）、ベンゾフェノンイミン（451 μL 、2.69mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（42.0mg、0.179mmol）、BINAP（167mg、0.269mmol）およびナトリウム *tert*-ブトキシド（224mg、2.32mmol）のトルエン（9mL）中の混合物を、85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル（10：1－3：1）〕で精製して、標題化合物（700mg）を黄色油状物として得た（収率96％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 1.23（3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$ ）, 2.45（3H, s）, 2.88（2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$ ）, 6.16（1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$ ）, 7.18－7.25（4H, m）, 7.36－7.52（5H, m）, 7.82－7.85（2H, m）。

[0086] 参考例 24

3－エチル－2－メチル－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2－a〕ピリジン－8－アミン

N-（ジフェニルメチリデン）-3-エチル-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン（700 mg、1.71 mmol）のメタノール（17.0 mL）溶液に酢酸ナトリウム（338 mg、4.12 mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（215 mg、3.09 mmol）を室温に加えた。反応混合物を6時間室温で攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液（25 mL）とジクロロメタン（25 mL）とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（1：1-1：5）〕で精製して、標題化合物（319 mg）を黄色固体として得た（収率76%）。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 1.23（3H, t, $J=7.6$ Hz），2.45（3H, s），2.88（2H, q, $J=7.6$ Hz），4.62（2H, br s），6.38（1H, d, $J=1.6$ Hz），7.68（1H, d, $J=1.2$ Hz）。

[0087] 参考例 25

8-ブロモ-2-エチル-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン（500 mg、2.07 mmol）、2-ブロモペンタン-3-オン（856 mg、5.19 mmol）、四塩化チタン（171 μL 、1.55 mmol）およびトリエチルアミン（173 μL 、1.24 mmol）のクロロホルム（2.0 mL）中の混合物を攪拌しながら110°Cで25分間のマイクロ波照射に付した。反応混合物をジクロロメタン（15 mL）および10% 炭酸カリウム水溶液（15 mL）で希釈した。その水層をジクロロメタン（2×15 mL）で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（10：1-5：1）〕で精製して、標題化合物（505 mg）を黄色固体として得た（収率79%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, t, $J=1.2\text{ Hz}$).

[0088] 参考例 26

N-(ジフェニルメチリデン)-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (560 mg、1.82 mmol)、ベンゾフェノンイミン (459 μL 、2.74 mmol)、トリス(ジベンジリデン)アセトンジパラジウム(0) (42.7 mg、0.182 mmol)、BINAP (341 mg、0.547 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (228 mg、2.37 mmol) のトルエン (9 mL) 中の混合物を 85°C で 6 時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1-2 : 1)〕で精製して、標題化合物 (708 mg) を黄色油状物として得た (収率 95%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.27 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.17-7.24 (4H, m), 7.38-7.52 (5H, m), 7.78-7.85 (2H, m).

[0089] 参考例 27

2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン (708 mg、

1. 73 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (342 mg、4.15 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (217 mg、3.13 mmol) を室温で加えた。当該混合物を6時間室温で攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) とジクロロメタン (25 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル (1 : 1 – 1 : 5) 〕で精製して、標題化合物 (339 mg) を黄色固体として得た (収率68%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.30 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.77 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.63 (2H, br s), 6.39 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=1.2$ Hz) .

[0090] 参考例 28

8-ブロモ-2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (3.00 g、12.4 mmol)、3-ブロモブタン-2-オン (2.76 g、18.2 mmol) およびリン酸水素二ナトリウム (3.53 g、23.9 mmol) のn-ブタノール (33.0 mL) 中の混合物を120°Cで3日間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。その有機層をあわせ、飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル (5 : 1 – 2 : 1) 〕で精製して、標題化合物 (3.40 g) を黄色固体として得た (収率69%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.46 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, s) .

[0091] 参考例 29

N-(ジフェニルメチリデン)-2,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-2,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.42 g、4.85 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.22 mL、7.27 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (222 mg、0.242 mmol)、BINAP (453 mg、0.727 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (605 mg、6.30 mmol) のトルエン (25.0 mL) 中の混合物を 85℃で6時間加熱し、室温に冷却した。当該混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (5:1-1:1)〕で精製して、標題化合物 (1.34 g) を黄色油状物として得た (収率70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.40 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.18 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.18-7.25 (5H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.76-7.85 (3H, m).

[0092] 参考例 30

2,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン

N-(ジフェニルメチリデン)-2,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン (1.32 g、3.36 mmol) のメタノール (34.0 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (661 mg、8.05 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (420 mg、6.04 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（2：1－1：4）〕で精製して、標題化合物（397mg）を黄色固体として得た（収率51％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.40（3H, s）, 2.42（3H, s）, 4.61（2H, s）, 6.40（1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ ）, 7.63（1H, t, $J=1.6\text{Hz}$ ）。

[0093] 参考例 3 1

2－ヒドラジノー5－（トリフルオロメチル）ピリジン

2－クロロー5－（トリフルオロメチル）ピリジン（20.0g、110mmol）のエタノール（370mL）溶液にヒドラジノー水和物（10.8mL、220mmol）を室温に加えた。得られた反応混合物を6時間還流した後、減圧下濃縮して標題化合物（18.5g、収率95％）を黄色油状物として得て、精製することなく次の工程に用いた。

^1H NMR（400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ ppm 5.63（2H, brs）, 6.82（1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ）, 7.70（1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ ）, 8.27（1H, s）, 8.28（1H, brs）。

[0094] 参考例 3 2

3－メチルー6－（トリフルオロメチル）[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] ピリジン

2－ヒドラジノー5－（トリフルオロメチル）ピリジン（18.5g、104mmol）および酢酸（500mL）の混合物を24時間還流した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（100mL）と水（100mL）とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100mL）および飽和食塩水（100mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチルのみ〕で精製して標題化合物（16.0g）を黄色固体として得た（収率76％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.83 (3H, s), 7.37 (1H, dd, $J=10.0, 1.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

[0095] 参考例 33

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (16.0 g、80.0 mmol) のアセトニトリル (260 mL) 溶液に NBS (17.0 g、95 mmol) を室温で加えた。反応混合物を6時間還流し、室温に冷却した後、水 (100 mL) により反応を停止させた。当該混合物を酢酸エチル (150 mL) で抽出し、水 (3 × 150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製して標題化合物 (8.00 g) を黄色固体として得た (収率 36%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 2.84 (3H, s), 7.63 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.27 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

[0096] 参考例 34

N-(ジフェニルメチリデン)-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-アミン

8-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

(1.50 g、5.36 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.35 mL、8.03 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (1.47 g、1.61 mmol)、BINAP (2.00 g、3.21 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (0.720 g、7.50 mmol) のトルエン (26.8 mL) 中の混合物を、85°Cで3時

間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（3：1）〕で精製して標題化合物（430mg）を黄色固体として得た（収率21％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.76（3H, s）, 6.37（1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ ）, 7.24–7.27（5H, m）, 7.39–7.46（2H, m）, 7.50–7.54（1H, m）, 7.83（1H, t, $J=1.2\text{Hz}$ ）, 7.82–7.89（2H, m）。

[0097] 参考例35

3-メチルー6-（トリフルオロメチル）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-8-アミン

N-（ジフェニルメチリデン）-3-メチルー6-（トリフルオロメチル）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-8-アミン

（430mg、1.13mmol）のメタノール（10mL）溶液に酢酸ナトリウム（223mg、2.71mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（141mg、2.04mmol）を室温に加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチルのみ〕で精製して標題化合物（100mg）を白色固体として得た（収率41％）。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 2.77（3H, s）, 5.17（2H, brs）, 6.38（1H, d, $J=1.2\text{Hz}$ ）, 7.66（1H, t, $J=1.2\text{Hz}$ ）。

[0098] 参考例37

2-メチルー8-ニトロ-6-（トリフルオロメチル）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン

3-メチルー6-（トリフルオロメチル）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-c〕ピリジン（参考例32の化合物）（1000mg、5.0mmol）

）、トリフルオロ酢酸（8.4 mL）およびトリフルオロ酢酸無水物（4.9 mL）の混合物に硝酸アンモニウム（800 mg、10 mmol）を室温で加えた後、1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮することにより、標題化合物（280 mg）を緑色固体として得た（収率23%）。

MS Found: 247 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.76 (3H, s), 8.66 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.14–9.15 (1H, m).

[0099] 参考例 38

2-メチルー6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン

2-メチルー8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン（参考例 37 の化合物）（10 mg、0.04 mmol）、およびエタノール（0.5 mL）の混合物に10%パラジウム炭素（10 mg）を室温で加えた後、水素気流下、14時間攪拌した。酢酸エチルを加え反応液をセライトろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（80:20–50:50）〕により精製することにより、標題化合物（7.5 mg）を無色結晶として得た（収率85%）。

MS Found: 217 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.60 (3H, s), 4.70 (2H, brs), 6.68 (1H, s), 8.27 (1H, s).

[0100] 参考例 39

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-オール（50.0

g、240mmol) および塩化ホスホリル (224mL) の混合物を 110°C で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (300mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300mL) で中和した後、酢酸エチル (200mL) で3回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)〕で精製して標題化合物 (52.8g) を黄色油状物として得た (収率97%)。

MS Found: 208 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 8.47 (1H, d, J=1.6Hz), 8.89 (1H, dd, J=2.4, 0.8Hz)

[0101] 参考例 40

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (20.0g、88.0mmol) のエタノール (100mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (9.13mL、88.0mmol) を室温で加えた。反応混合物を 0.5時間室温で撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水 (100mL) で希釈した後、酢酸エチル (100mL) で3回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (19.0g、収率96%) を暗茶色油状物として得て、精製することなく次の工程に用いた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4.43 (2H, s), 8.67 (2H, d, J=10.4Hz), 9.28 (1H, s)

[0102] 参考例 41

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (30

0 mg、0.135 mmol) およびギ酸 (3 mL) の混合物を 85°C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈した後、酢酸エチル (10 mL) で 3 回抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (10 : 1)〕で精製して標題化合物 (20 mg) を黄色油状物として得た (収率 64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.29 (1H, dd, $J=1.6, 1.2$ Hz)。

[0103] 参考例 42

6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (15.0 mg、0.065 mmol)、およびエタノール (2 mL) の混合物に 10% パラジウム炭素 (13.7 mg) を室温で加えた後、水素気流下、3 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (10 : 1)〕により精製することにより、標題化合物 (11.4 mg) を白色結晶として得た (収率 87%)。

MS Found : 203 (M+H)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm 5.10 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

[0104] 参考例 43

8-ニトロ-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン

2-ヒドラジノ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (10.0 g、45.0 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (50 mL) の混

合物を85℃で16時間加熱した。析出した固体をろ取した後、エーテル（100mL）で3回洗浄した後、25℃で乾燥して標題化合物（6.77g）を黄色固体として得た（収率65%）。

^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 8.46（1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ ）, 9.17（1H, d, $J=1.2\text{Hz}$ ）, 9.33（1H, s）。

[0105] 参考例44

6-（トリフルオロメチル）[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-8-アミン

8-ニトロ-6-（トリフルオロメチル）[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン（6.50g、28.0mmol）の水（100mL）と酢酸（20mL）の混合溶液に鉄粉（15.6g、28.0mmol）を室温で加えた。混合物を50℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を水（100mL）と酢酸エチル（200mL）で希釈した後、混合物を室温で30分間攪拌した。水層を分離して、酢酸エチル（10mL）で3回抽出した後。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（1：1）〕で精製して標題化合物（1.50g）を茶色固体として得た（収率27%）。

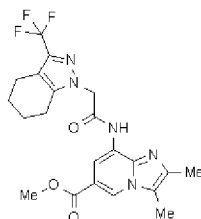
MS Found：203（M+H）。

^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 5.25（2H, s）, 6.41（1H, s）, 7.96（1H, s）, 8.86（1H, s）。

[0106] 実施例1

メチル 2, 3-ジメチル-8-（〔〔3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル〕アセチル〕アミノ）イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシラート

[化56]



[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (265 mg、1.07 mmol)、参考例3で合成したメチル 8-アミノ-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシレート (195 mg、0.89 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.46 mL、2.67 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) の混合物にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (407 mg、1.07 mmol) を室温で加えた後、60℃で60時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (70 : 30-20 : 80) 〕により精製しn-ヘキサンで洗浄することにより、標題化合物 (84 mg) を無色結晶として得た (収率18%)。

MS Found : 450 (M+H) .

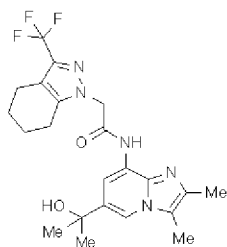
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.74-1.92 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (4H, t, J=6.03 Hz), 3.93 (3H, s), 4.95 (2H, s), 8.38 (1H, d, J=1.51 Hz), 8.48 (1H, d, J=1.51 Hz), 9.19 (1H, brs) .

[0107] 実施例2

N-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-

ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[1457]



実施例 1 で合成したメチル 2, 3-ジメチル-8-([3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセチル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシレート (42 mg、0.09 mmol) および THF (0.5 mL) の混合物にメチルマグネシウムブロミド (3M ジエチルエーテル溶液) (0.16 mL、0.47 mmol) を 0℃ で加えた後、室温で 2 時間、50℃ で 1 時間攪拌した。反応液にメタノール、水および 1 N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (60 : 40-25 : 75)〕により精製し、標題化合物 (13 mg) を無色非結晶性粉末として得た (収率 31%)。

MS Found : 450 (M+H) .

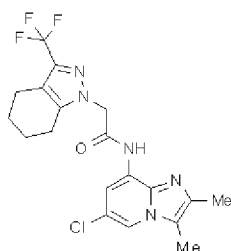
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.61 (6H, s), 1.72–1.91 (4H, m), 2.35 (6H, s), 2.52–2.69 (5H, m), 4.96 (2H, s), 7.79 (1H, d, J = 1.51Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.51Hz), 9.34 (1H, br s).

[0108] 实施例 3

N-（6-クロロ-2，3-ジメチルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-8-イル）-2-[3-（トリフルオロメチル）-4，5，6，7-テトラヒ

ドロー１Ｈ－インダゾール－１－イル] アセトアミド

[化58]



[3-(トリフルオロメチル)－4, 5, 6, 7－テトラヒドロー１Ｈ－インダゾール－１－イル] 酢酸 (133mg、0.54mmol)、参考例６で合成した６－クロロ－２, ３－ジメチルイミダゾ [1, 2－a] ピリジン－８－アミン塩酸塩 (104mg、0.45mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.35mL、2.02mmol) およびDMF (5mL) の混合物にHATU (205mg、0.54mmol) を室温で加えた後、60℃で36時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n－ヘキサン－酢酸エチル (70 : 30－15 : 85)〕により精製し、標題化合物 (30mg) を無色固体として得た (収率13%)。

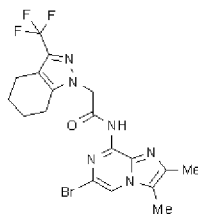
MS Found : 426 (M+H) .

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.74－1.91 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.51－2.74 (4H, m), 4.95 (2H, s), 7.59 (1H, d, J = 1.51Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.88Hz), 9.43 (1H, brs) .

[0109] 実施例 4

N－(6－ブromo－２, ３－ジメチルイミダゾ [1, 2－a] ピラジン－８－イル)－２－[3-(トリフルオロメチル)－4, 5, 6, 7－テトラヒドロー１Ｈ－インダゾール－１－イル] アセトアミド

[化59]



[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (152 mg、0.63 mmol)、参考例8で合成した6-ブロモ-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (172 mg、0.69 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.04 mmol) およびDMF (2 mL) の混合物にHATU (264 mg、0.69 mmol) を室温で加えた後、60℃で20時間攪拌した。HATU (264 mg、0.69 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.04 mmol) を追加して60℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (60 : 40-20 : 80)〕および分取HPLCにより精製し、標題化合物 (13 mg) を無色固体として得た (収率4%)。

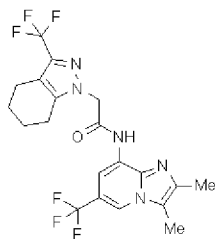
MS Found : 471 (M+H) .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.72-1.91 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.61 (4H, dt, J=11.83, 6.01 Hz), 5.49 (2H, s), 7.69 (1H, s), 9.07 (1H, brs) .

[0110] 実施例5

N-[2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化60]



[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (39 mg、0.157 mmol)、参考例 30 で合成した 2, 3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (36 mg、0.157 mmol)、トリエチルアミン (0.066 mL、0.47 mmol) および DMF (6 mL) の混合物にブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (Py Bro p) (110 mg、0.236 mmol) を 0°C で加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (75 : 25-40 : 60)〕で精製し、n-ヘキサンで洗浄することにより、標題化合物 (40 mg) を無色結晶として得た (収率 55%)。

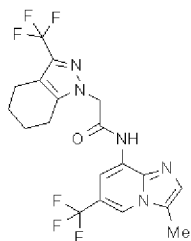
MS Found : 460 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.72-1.93 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.64 (4H, t, J=6.0 Hz), 4.95 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, t, J=1.5 Hz), 9.37 (1H, brs).

[0111] 実施例 6

N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化61]



参考例 16 で合成した 3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミンの DMF (3. 50 mL) 溶液に HATU (530 mg、1. 39 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (244 μ L、1. 39 mmol) および [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (346 mg、1. 39 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1-1 : 3)〕で精製して、標題化合物 (370 mg) を黄色固体として得た (収率 89%)。

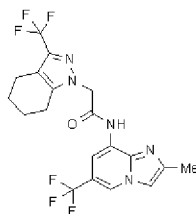
MS Found : 446. 2 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1. 69-1. 76 (4H, m), 2. 49-2. 55 (5H, m), 2. 60 (2H, t, $J=5. 8$ Hz), 5. 31 (2H, s), 7. 55 (1H, d, $J=1. 2$ Hz), 8. 15 (1H, d, $J=1. 6$ Hz), 8. 59 (1H, t, $J=1. 4$ Hz), 10. 9 (1H, s).

[0112] 実施例 7

N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化62]



参考例 19 で合成した 2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミン (300 mg、1.39 mmol) の DMF (3.5 mL) 溶液に HATU (795 mg、2.09 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (365 μ L、2.09 mmol) および [3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (519 mg、2.09 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 40 mL) で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1-1 : 3)〕で精製して、標題化合物 (150 mg) を黄色固体として得た (収率 43%)。

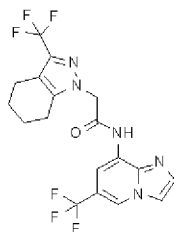
MS Found : 446.2 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 1.76-1.69 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.50-2.55 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 5.31 (2H, s), 7.87 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 10.80 (1H, s).

[0113] 実施例 8

N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化63]



参考例 13 で合成した 6-（トリフルオロメチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミンの DMF（8.00 mL）溶液に HATU（368 mg、0.967 mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（160 μ L、0.967 mmol）および [3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸（195 mg、0.967 mmol）に室温に加えた。反応混合物を 3 日間室温で攪拌し、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 $\times$ 20 mL）で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル（2 : 1 - 1 : 3）〕で精製して、標題化合物（150 mg）を黄色固体として得た（収率 43%）。

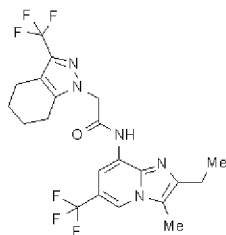
MS Found : 432.2 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.75-1.82 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.65 (4H, t, $J=4.0$ Hz), 4.97 (2H, s), 7.63 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 8.26 (2H, t, $J=1.2$ Hz), 9.31 (1H, s).

[0114] 実施例 9

N-[2-エチル-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-（トリフルオロメチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化64]



参考例 27 で合成した 2-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン (339mg、3.39mmol) の DMF (3.50mL) 溶液に HATU (795mg、2.09mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (365 μ L、2.09mmol) および 3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (519mg、2.09mmol) を室温で添加した。反応混合物を 3 日間室温で攪拌し、水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 50mL) で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン酢酸エチル (2:1-1:3)〕で精製して、標題化合物 (554mg) を黄色固体として得た (収率 84%)。

MS Found: 474.3 (M+H).

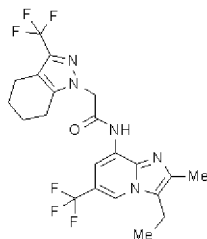
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.70-1.77 (4H, m), 2.49-2.55 (5H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.33 (2H, s), 8.12 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 10.7 (1H, s).

[0115] 実施例 10

N-[3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミ

ド

[化65]



参考例 24 で合成した 3-エチル-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-アミンの DMF (2.60 mL) 溶液に HATU (352 mg, 0.925 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (162 μ L, 0.925 mmol) および 3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (230 mg, 0.925 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒 : n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1-1 : 3)〕で精製して、標題化合物 (150 mg) を黄色固体として得た (収率 43%)。

MS Found : 474.3 (M+H).

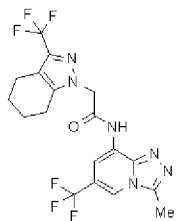
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.23 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.77-1.91 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (4H, t, $J=6.0$ Hz), 2.89 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.95 (2H, s), 7.94 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.41 (1H, brs).

[0116] 実施例 11

N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセト

アミド

[化66]



オキサリルクロリド（0.671 mL、1.34 mmol）、DMF（5.20 μ L、0.067 mmol）およびジクロロメタン（2.50 mL）の混合物を室温で20分間攪拌した後、3-（トリフルオロメチル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸（250 mg、1.01 mmol）のジクロロメタン（2.50 mL）溶液を0℃で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮して粗精製の酸クロリドを得た。

得られた酸クロリドのジクロロメタン（5.00 mL）溶液にトリエチルアミン（0.374 mL、2.69 mmol）、次いで参考例35で合成した3-メチル-6-（トリフルオロメチル）[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-アミン（150 mg、0.694 mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル（50 mL）抽出した。有機層を水（2×50 mL）および飽和食塩水（30 mL）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル（5：1）〕で精製して標題化合物（70.0 mg）を黄色固体として得た（収率24%）。

MS Found: 447.3 (M+H).

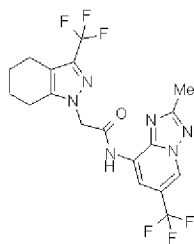
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.78–1.81 (2H, m), 1.85–1.89 (2H, m), 2.65 (4H, q, $J=6.4$ Hz), 2.79 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.97 (1H, t, $J=1.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=1.2$ Hz)

, 9.97 (1H, brs).

[0117] 実施例 12

N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド

[化67]



[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] 酢酸 (34 mg、0.14 mmol)、THF (0.7 mL) および DMF (1 滴) の混合物にオキサリルクロリド (35 mg、0.28 mmol) を 0℃ で加え 10 分攪拌した後、室温で 40 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA) (0.7 mL) を加えた。これを 2-メチル-6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン (参考例 38 の化合物) (30 mg、0.14 mmol)、トリエチルアミン (17 mg、0.17 mmol) および DMA (0.7 mL) の混合物に 0℃ で加え 10 分攪拌した後、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (100 : 0-70 : 30)〕、および分取 HPLC により精製し石油エーテル-ジエチルエーテルで再結晶することにより、標題化合物 (1.0 mg) を淡黄色結晶として得た (収率 1.6%)。

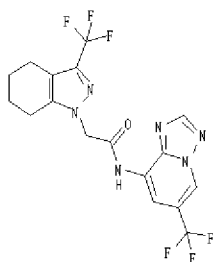
MS Found : 447 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.67-2.0

1 (4 H, m), 2. 50–2. 85 (7 H, m), 4. 94 (2 H, s),
 , 8. 47–8. 72 (2 H, m), 9. 56 (1 H, b r s).

[0118] 実施例 13

2-[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-
 インダゾール-1-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル) [1, 2,
 , 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド
 [化68]



[3-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イ
 ンダゾール-1-イル] 酢酸 (248 mg、1. 00 mmol)、THF (5. 0 mL) および DMF (5 滴) の混合物にオキサリルクロリド (169 μ L、2. 00 mmol) を 0℃ で加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、THF (3. 0 mL) を加えた。これを 6-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン (参考例 42 の化合物) (182 mg、0. 90 mmol)、トリエチルアミン (418 μ L、3. 00 mmol) および THF (3. 0 mL) の混合物に 0℃ で加え 30 分攪拌した後、室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (100 : 0–60 : 40)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (184 mg) を無色結晶として得た (収率 33%)。

MS Found : 433 (M+H).

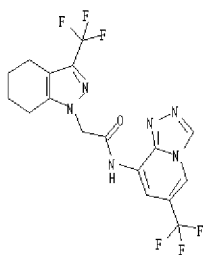
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1. 73–1. 8

3 (2 H, m), 1.83–1.94 (2 H, m), 2.65 (4 H, t, $J=6.2$ Hz), 4.96 (2 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.61 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.65–8.70 (1 H, m), 9.46 (1 H, s).

[0119] 実施例 14

2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]アセトアミド

[化69]



[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]酢酸 (248 mg、1.00 mmol)、THF (5.0 mL) および DMF (5 滴) の混合物にオキサリルクロリド (169 μ L、2.00 mmol) を 0°C で加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、THF (3.0 mL) を加えた。これを 6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-アミン (参考例 44 の化合物) (182 mg、0.90 mmol)、トリエチルアミン (418 μ L、3.00 mmol) および THF (3.0 mL) の混合物に 0°C で加え 30 分攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (100:0-40:60)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 (83 mg) を淡橙色結晶として得た (収率 21%)。

MS Found : 433 (M+H) .

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 1.75–1.84 (2H, m), 1.84–1.93 (2H, m), 2.65 (4H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.02 (2H, s), 8.22–8.30 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.60 (1H, br s) .

[0120] 製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) コーンスターチ	50.0g
(4) 可溶性デンプン	7.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0g

[0121] 実施例 1 の化合物 (10.0g) 及びステアリン酸マグネシウム (3.0g) を可溶性デンプンの水溶液 70mL (可溶性デンプンとして 7.0g) で顆粒化し、乾燥して、乳糖 (70.0g) 及びコーンスターチ (50.0g) と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン及びステアリン酸マグネシウムはいずれも第十四改正日本薬局方適合品)。混合物を圧縮して錠剤を得る。

[0122] 試験例 1

(1) 発現遺伝子の構築

ヒト GluR1 flip cDNA はヒト脳由来 cDNA (BD Bioscience) を鋳型として人工合成したフォワードプライマー ACTGAATTCGCCACCATGCAGCACATTTTTTGCCTTCTTCTGC (配列番号 : 1) 及びリバースプライマー CCGCGGGCCGCTTACAATCCCGTGGCTCCCAAG (配列番号 : 2) を用い PCR 法により増幅した。増幅産物を制限酵素 *EcoRI*、*NotI* (宝酒造) で消化した後に、p cDNA 3.1 (+) (商品名) (Invitrogen 社) の同サイトに組み込み p cDNA 3.1 (+) / ヒト GluR1

f l i p 遺伝子を構築した。ヒト スタルガジン (s t a r g a z i n) cDNA はヒト海馬 cDNA を鋳型として人工合成したフォワードプライマー GGTCTCGAGGCCACCATGGGGCTGTTTGATCGAGGTGTTCA (配列番号: 3) 及びリバースプライマー GTTGGA TCCTTATACGGGGGTGGTCCGGCGGTTGGCTGTG (配列番号: 4) を用い PCR 法により増幅した。増幅産物を制限酵素 XhoI、BamHI (宝酒造) で消化した後に、p cDNA 3.1 (−) (Invitrogen 社) の同サイトに組み込み p cDNA 3.1 Zeo (−) /ヒト s t a r g a z i n 遺伝子を構築した。

(2) G l u R1 f l i p / s t a r g a z i n 発現細胞の構築

培養培地 (10% 非働化ウシ胎児血清 (Morgate) 及びペニシリン、ストレプトマイシン (Invitrogen 社) を添加した Ham' s F12 培地 (Invitrogen 社)) で継代しておいた CHO-K1 細胞を D-PBS (−) で希釈調製した 0.05% トリプシン、0.53mM EDTA (Invitrogen 社) を用いて剥離させた。剥離させた細胞を、培養培地を用いてけん濁し、1,000rpm の遠心操作により回収した。回収した細胞を D-PBS (−) で再けん濁させ、0.4cm エレクトロポレーションキュベット (BioRad) 内に添加した。p cDNA 3.1 (+) /ヒト G l u R1 f l i p 遺伝子 5 μ g 及び p cDNA 3.1 Zeo (−) /ヒト s t a r g a z i n 遺伝子 15 μ g を添加し、ジーンパルサー II (BioRad 社) を用いて 950 μ Fd、250mV の条件で CHO-K1 細胞に導入した。導入細胞を、培養培地を用いて一晚培養させ、翌日に選択培地 (培養培地に 250 μ g/mL になるようにゼオシン (Invitrogen 社) を添加) を用いて、250 個/ウェルになるように 96 ウエルプレートに播種した。薬剤耐性を示したクローンを選択し、以下に示すカルシウム流入を指標としたアッセイ法で G l u R1 f l i p / s t a r g a z i n 発現クローンを選択した。

(3) カルシウム流入を指標とした化合物の AMPA 受容体機能増強活性測

定法

CHO-K1/GluR1 flip/stargazin 発現細胞を 96 ウェル黒色底透明プレート（コスター）に 2×10^4 個/ウェルで播種し、 37°C 、 CO_2 インキュベーター（三洋）で 2 日間培養させた。細胞プレートの培地を抜き、 $50 \mu\text{L}$ /ウェルになるようにアッセイ緩衝液 A（DMEM（Invitrogen 社）、0.1% BSA（Serogical Protein 社）、20mM HEPES（Invitrogen 社））を添加した。さらに 2.5mM プロベネシド（Invitrogen 社）を添加したカルシウム指示薬（Calcium4 Assay Kit、Molecular Device 社）を $50 \mu\text{L}$ /ウェル添加し、 37°C 、 CO_2 インキュベーターで 1 時間放置した。細胞プレートを CellLux（PerkinElmer 社）にセットし、アッセイ緩衝液 B（HBSS（Invitrogen 社）、0.1% BSA、20mM HEPES）で希釈調製した 9mM グルタミン酸（最終濃度 3mM）及び被検化合物の混合液 $50 \mu\text{L}$ （被検化合物濃度 $30 \mu\text{M}$ ）を添加し、3 分間の蛍光量の変化を測定した。100% を最終濃度 3mM グルタミン酸と $300 \mu\text{M}$ のシクロチアジド（TOCRIS）添加ウェルの蛍光値の変化量、0% を最終濃度 3mM グルタミン酸のみのウェルの蛍光値の変化量と定義し、化合物の活性は以下の式で算出した。

$$\text{活性 (\%)} = (X - C) / (T - C) \times 100$$

T：最終濃度 3mM のグルタミン酸と $300 \mu\text{M}$ のシクロチアジドを添加したウェルの蛍光値の変化量

C：最終濃度 3mM のグルタミン酸のみのウェルの蛍光値の変化量

X：被験化合物を添加したウェルの蛍光値の変化量

[0123] 結果を次表に示す。

[表1]

実施例番号	活性 (%)
1	3 4
2	7 8
3	5 9
4	7 5
5	6 8
6	9 5
7	6 0
8	7 8
9	1 5
1 0	4 7
1 1	9 0
1 2	6 2
1 3	7 3
1 4	8 4

産業上の利用可能性

[0124] 本発明の化合物は、うつ、統合失調症、又は注意欠陥多動性障害（ADHD）等の予防又は治療薬として有用である。

配列表フリーテキスト

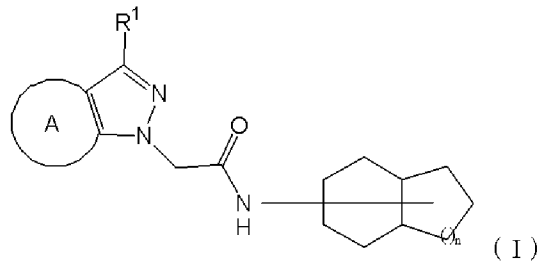
[0125] 配列番号 1 は、GluR1 flip cDNA用フォワードプライマーである。
配列番号 2 は、GluR1 flip cDNA用リバースプライマーである。
配列番号 3 は、stargazin cDNA cDNA用フォワードプライマーである。
配列番号 4 は、stargazin cDNA cDNA用リバースプライマーである。

請求の範囲

[請求項1]

式 (I)

[化1]



[式中、

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

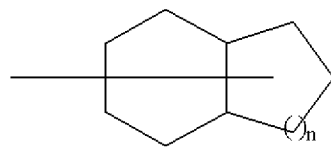
、

A環は、置換基を有していてもよい炭素数5ないし8の炭素環を示し、

、

式 (I) の部分構造式

[化2]



は、ヘテロ原子として1ないし4個の窒素原子のみを含む、置換基を有していてもよい縮合複素環基を示し、

nは、1または2を示す。

(ただし、

N-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

N-[4-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、

2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1

-イル]-N-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アセトアミド、
 N-{1-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-
 2-[3-(ジフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-
 -イル]アセトアミド、

N,5-ジメチル-4-オキソ-3-([3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テト
 ラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テト
 ラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

5-メチル-4-オキソ-3-([3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒ
 ドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒ
 ドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-([3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-
 インダゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロピラ
 ゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド、

4-オキソ-3-([3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-
 インダゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロピラ
 ゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド、

N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-[3-(トリフルオ
 ロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトア
 ミド、及び

N-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-[3-(トリ
 フルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]ア
 セトアミド

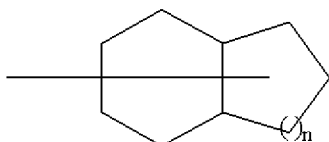
を除く)]

で表される化合物、またはその塩。

[請求項2]

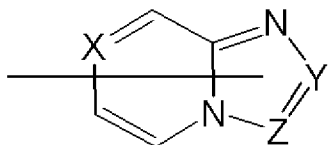
式 (I) の部分構造式

[化3]



で表される基が、置換基を有していてもよい、

[化4]



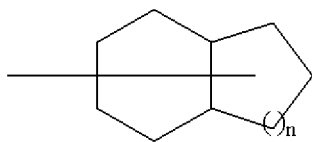
(式中、X、YおよびZは同一または異なって、窒素原子、または置換基を有していてもよい炭素原子を示す。但し、X、YおよびZの全てが同時に窒素原子であることはない。)

で表される基である、請求項1記載の化合物、またはその塩。

[請求項3]

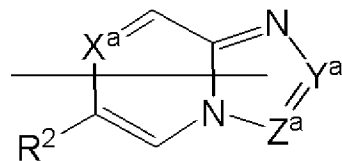
式(1)の部分構造式

[化5]



で表される基が、

[化6]



(式中、

R^2 は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示し、

X^a は、窒素原子、または $-CH=$ を示し、

Y^a は、窒素原子、または $-CR^3=$ (R^3 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示し、

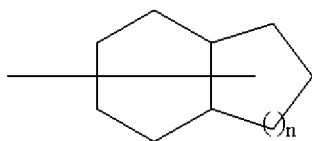
Z^a は、窒素原子、または $-CR^4=$ (R^4 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示す。)を示す。但し、 X^a 、 Y^a および Z^a の全てが

同時に窒素原子であることはない。) で表される基である、
請求項 1 記載の化合物、またはその塩。

[請求項4] A 環がシクロヘキセンである、請求項 1 記載の化合物、またはその塩
。

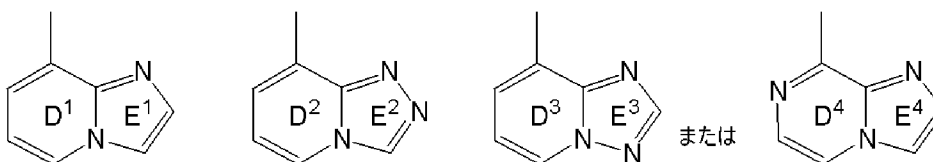
[請求項5] A 環は、シクロヘキセンを示し、
R¹は、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆アルキル基を示し、
を示し、
式 (I) の部分構造式

[化7]



で表される基は、

[化8]



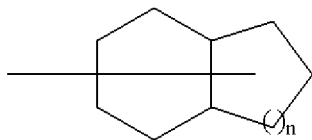
(式中、

D¹～D⁴環は、それぞれ、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C₁₋₆アルキル基、および C₁₋₆アルコキシカルボニル基から選択される 1～3 個の置換基で置換された環を示し、

E¹～E⁴環は、それぞれ、1 または 2 個の C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい環を示す。) で表される基である、
請求項 1 記載の化合物、またはその塩。

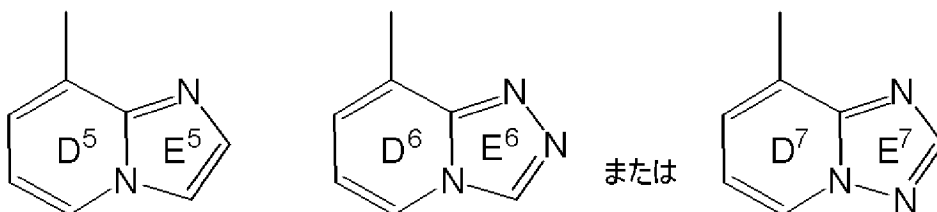
[請求項6] A 環は、シクロヘキセンを示し、
R¹は、ハロゲン原子で置換された C₁₋₆アルキル基を示し、
式 (I) の部分構造式

[化9]



は、

[化10]



(式中、 $D^5 \sim D^7$ 環は、それぞれ、ハロゲン原子で置換された1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換された環を示し、 $E^5 \sim E^7$ 環は、それぞれ、1または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環を示す。)で表される基を示す、請求項1記載の化合物、またはその塩。

[請求項7] N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、またはその塩。

[請求項8] N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、またはその塩。

[請求項9] N-[3-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド、またはその塩。

[請求項10] N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリ

アゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] -2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] アセトアミド、またはその塩。

[請求項11] 2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

[請求項12] 2- [3- (トリフルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル] -N- [6- (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-8-イル] アセトアミド、またはその塩。

[請求項13] 請求項1に記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

[請求項14] 請求項1に記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

[請求項15] AMPA受容体機能増強薬である請求項14記載の医薬。

[請求項16] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬である請求項14記載の医薬。

[請求項17] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、AMPA受容体機能増強方法。

[請求項18] 哺乳動物に対して、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする、うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防方法または治療方法。

[請求項19] AMPA受容体機能増強薬を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

[請求項20] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防薬または治療薬を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

- [請求項21] AMPA受容体機能増強における使用のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。
- [請求項22] うつ、統合失調症、または注意欠陥多動性障害の予防または治療における使用のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩、またはそのプロドラッグ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/437, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/148836 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire text (Family: none)	1-16, 19-22
A	WO 2008/003452 A1 (N.V.ORGANON), 10 January 2008 (10.01.2008), entire text & EP 2041124 A1 & US 2008/0003452 A1 & JP 2009-541404 A	1-16, 19-22
A	WO 2007/125405 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 08 November 2007 (08.11.2007), entire text & EP 2024342 A2 & US 2010/0056506 A1 & JP 2009-535393 A	1-16, 19-22

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 October, 2010 (15.10.10)

Date of mailing of the international search report
26 October, 2010 (26.10.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005764

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/148836 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2008.12.11, 全文（ファミリーなし）	1-16, 19-22
A	WO 2008/003452 A1 (N.V.ORGANON) 2008.01.10, 全文 & EP 2041124 A1 & US 2008/0003452 A1 & JP 2009-541404 A	1-16, 19-22
A	WO 2007/125405 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2007.11.08, 全文 & EP 2024342 A2 & US 2010/0056506 A1 & JP 2009-535393 A	1-16, 19-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

1 5 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 6 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

大野 晃

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

4 P

3 5 4 2

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列 (第 1 ページの 1. c の続き)

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、提出された以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. 提出手段

☐ 紙形式

☒ 電子形式

b. 提出時期

☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しを提出した場合、出願後に提出した配列の写し若しくは追加して提出した配列の写しが、出願時に提出した配列と同一である旨又は出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 7, 1 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 7, 1 8 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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