

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6906449号  
(P6906449)

(45) 発行日 令和3年7月21日(2021.7.21)

(24) 登録日 令和3年7月1日(2021.7.1)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	C S P
C O 7 D 491/048	(2006.01)	C O 7 D 491/048	
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	

請求項の数 25 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-565677 (P2017-565677)	(73) 特許権者	513001606 E A ファーマ株式会社 東京都中央区入船二丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成29年2月3日(2017.2.3)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/004134	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(87) 国際公開番号	W02017/135462	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(87) 国際公開日	平成29年8月10日(2017.8.10)	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
審査請求日	令和2年1月28日(2020.1.28)	(74) 代理人	100174296 弁理士 當麻 博文
(31) 優先権主張番号	特願2016-21358 (P2016-21358)	(74) 代理人	100137729 弁理士 赤井 厚子
(32) 優先日	平成28年2月5日(2016.2.5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

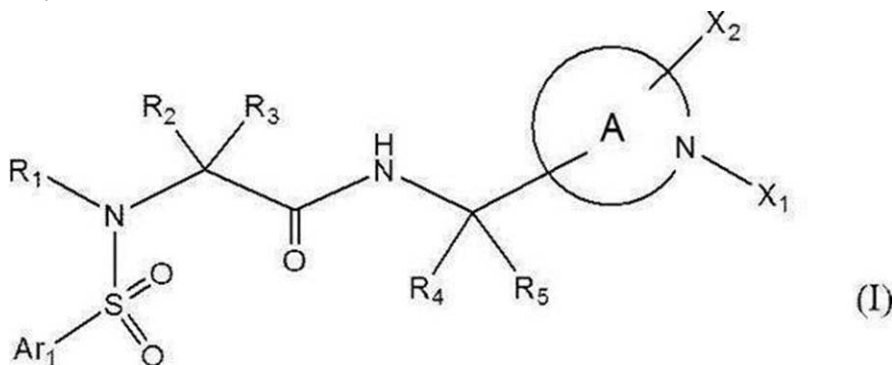
(54) 【発明の名称】 複素環スルホンアミド誘導体及びそれを含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

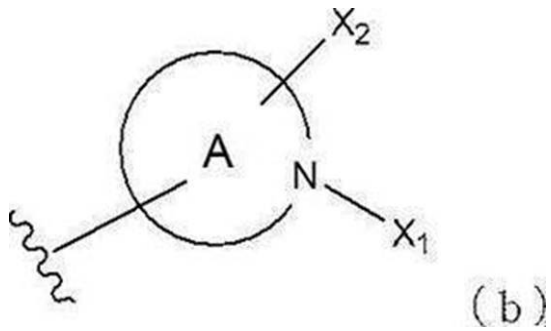
式(I)：

【化1】



[式中、  
環 A を含む部分構造 (b)：

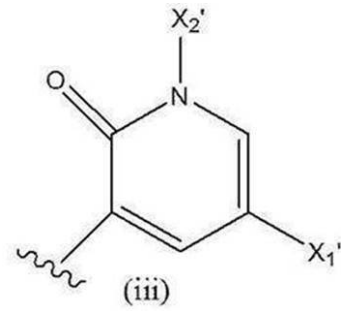
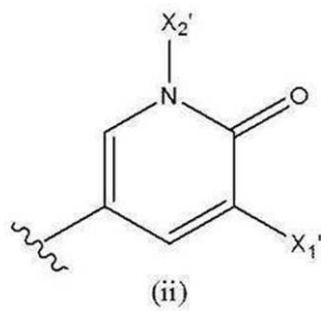
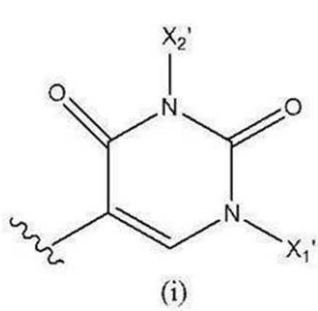
【化2】



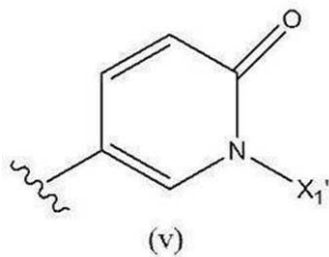
10

が下図のいずれかの基：

【化3】



20



30

〔式中、

X<sub>1</sub>' は、下記群Bから選択される1種であり；

(群B)

- Cy、- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - C(R<sub>x3</sub> R<sub>x4</sub>) - Cy、- C(R<sub>x1</sub>) = C(R<sub>x2</sub>) - Cy、

40

- O - Cy、- O - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - O - Cy、- S(O)<sub>n</sub> - Cy、- S(O)<sub>n</sub> - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - S(O)<sub>n</sub> - Cy、- N(R<sub>x5</sub>) - Cy、- N(R<sub>x5</sub>) - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、- C(O) - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、

50

- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C ( O ) - C<sub>y</sub>、  
- S ( O )<sub>m</sub> - N ( R<sub>x 5</sub> ) - C<sub>y</sub>、  
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - S ( O )<sub>m</sub> - C<sub>y</sub>、及び  
- O - S ( O )<sub>m</sub> - C<sub>y</sub>

ここで、nは、0 ~ 2の整数を表し；mは、1又は2を表し；C<sub>y</sub>は、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し；

R<sub>x 1</sub>、R<sub>x 2</sub>、R<sub>x 3</sub>、R<sub>x 4</sub>及びR<sub>x 5</sub>は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルキル基又は置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルコキシカルボニル基を表し；

X<sub>2</sub>'は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す]を表し；

A<sub>r 1</sub>は、置換基を有してもよいC<sub>6 - 10</sub>アリール基、置換基を有してもよいC<sub>1 - 9</sub>ヘテロアリール基、または置換基を有してもよいC<sub>3 - 7</sub>シクロアルキル基を表し；

R<sub>1</sub>は、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルキル基を表し；

R<sub>2</sub>は、水素、置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルキル基又は置換基を有してもよいC<sub>2 - 6</sub>アルケニル基を表し；

R<sub>3</sub>は、水素又はC<sub>1 - 6</sub>アルキル基を表し；

R<sub>4</sub>は、水素又はC<sub>1 - 6</sub>アルキル基を表し；

R<sub>5</sub>は、水素又はC<sub>1 - 6</sub>アルキル基を表し；

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は、一緒になって置換基を有してもよい窒素原子を1個含む含窒素環を形成してもよく；

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は、一緒になってシクロアルケン又はシクロアルカンを形成してもよく；

R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は、一緒になってシクロアルカンを形成してもよい]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項2】

式(I)中、

R<sub>1</sub>が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルキル基であり；

R<sub>2</sub>が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1 - 6</sub>アルキル基であり；

R<sub>3</sub>が、水素であり；

R<sub>4</sub>が、水素又はC<sub>1 - 6</sub>アルキル基であり；

R<sub>5</sub>が、水素又はC<sub>1 - 6</sub>アルキル基であり；

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は、一緒になって置換基を有してもよい窒素原子を1個含む含窒素環を形成してもよい、

請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項3】

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が、一緒になって置換基を有してもよい窒素原子を1個含む含窒素環を形成する、請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項4】

R<sub>1</sub>が水素、R<sub>2</sub>がC<sub>1 - 6</sub>アルキル基である請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項5】

部分構造(a)：

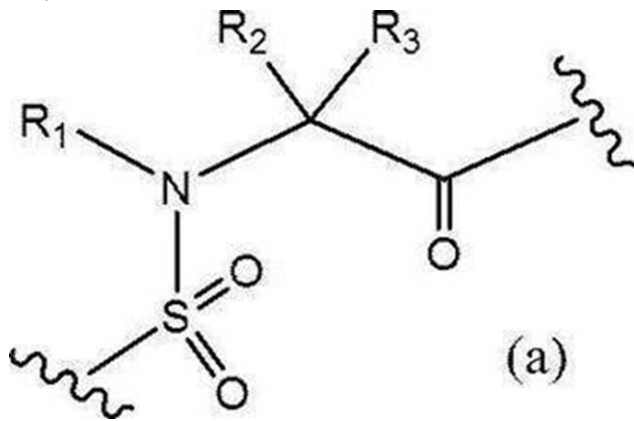
10

20

30

40

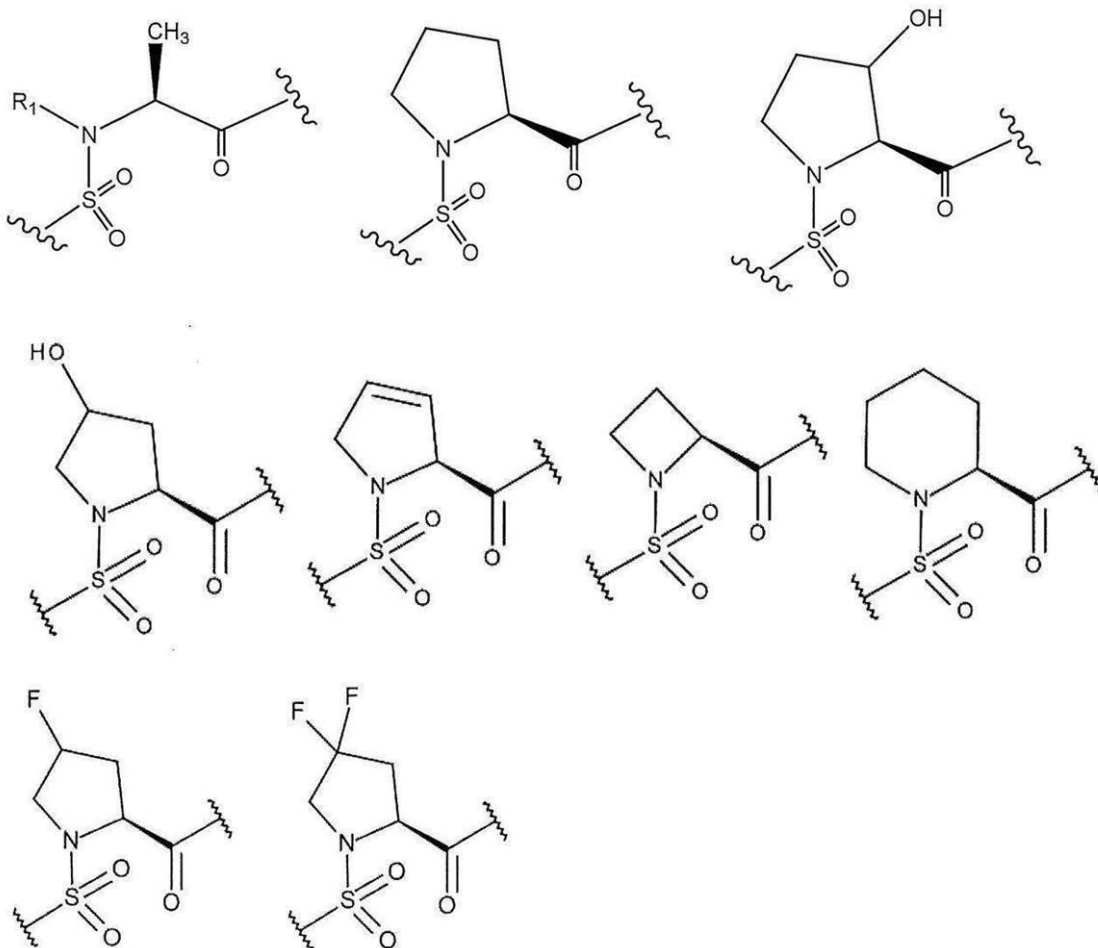
【化4】



10

が下図のいずれかの基：

【化5】



20

30

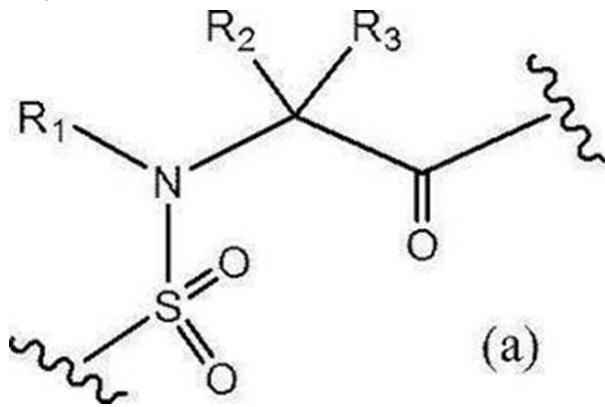
40

である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

部分構造 ( a ) :

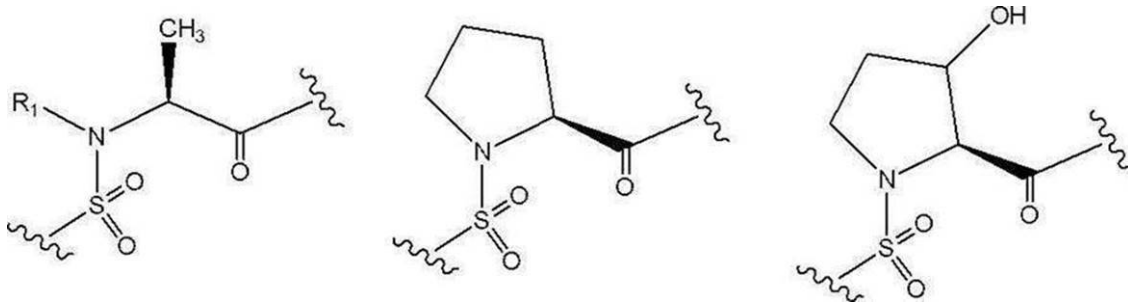
【化 6】



10

が下図のいずれかの基：

【化 7】



20

である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

Ar<sub>1</sub> が、ハロゲノ基、ハロゲノ C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ハロゲノ C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、および C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選択される置換基を 1 個以上有する C<sub>6</sub> - 10 アリール基、あるいは、ハロゲノ基、ハロゲノ C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ハロゲノ C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、および C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選択される置換基を 1 個以上有する C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

30

【請求項 8】

X<sub>1</sub>' が、- Cy、- O - Cy、- O - CH<sub>2</sub> - Cy、又は - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - Cy である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

X<sub>1</sub>' が - Cy である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

40

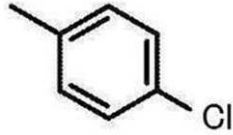
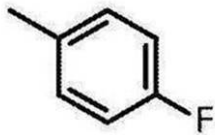
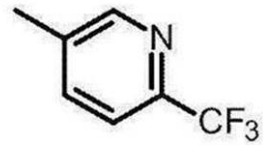
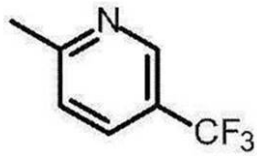
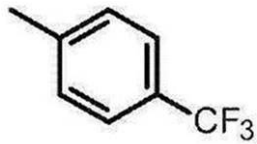
【請求項 10】

Cy が、置換基を有してもよいベンゼン、置換基を有してもよいピリジン、置換基を有してもよいピリミジン、置換基を有してもよいピリダジン、あるいは、置換基を有してもよいピラジンである請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

Cy が下図で示されるいずれかの基：

## 【化8】



10

である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

## 【請求項 12】

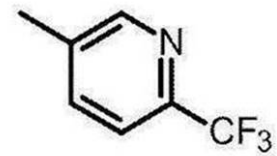
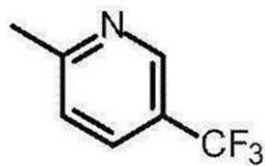
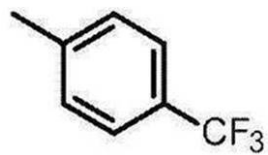
20

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

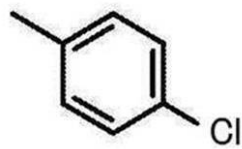
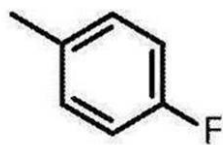
X<sub>1</sub>' が -C<sub>y</sub> であり；

C<sub>y</sub> が下図で示されるいずれかの基：

## 【化9】



30

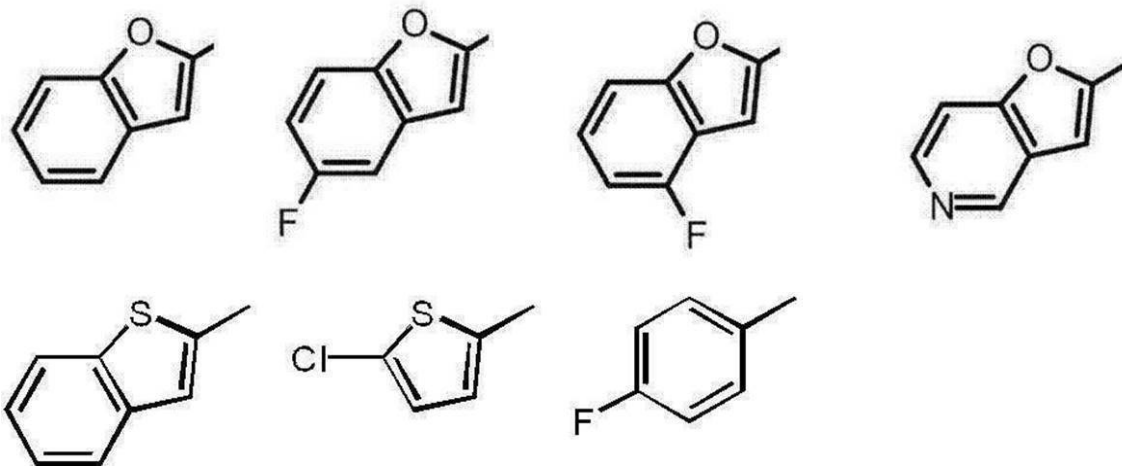


40

であり；

A r<sub>1</sub> が下図のいずれかの基：

## 【化10】



10

である請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

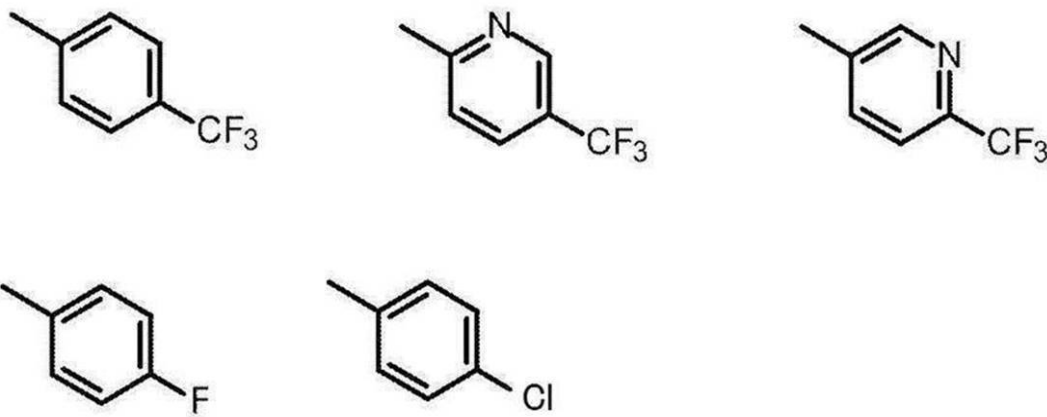
## 【請求項 13】

$R_4$  および  $R_5$  が水素であり；

$X_1$  が -C<sub>y</sub> であり；

C<sub>y</sub> が下図で示されるいずれかの基：

## 【化11】



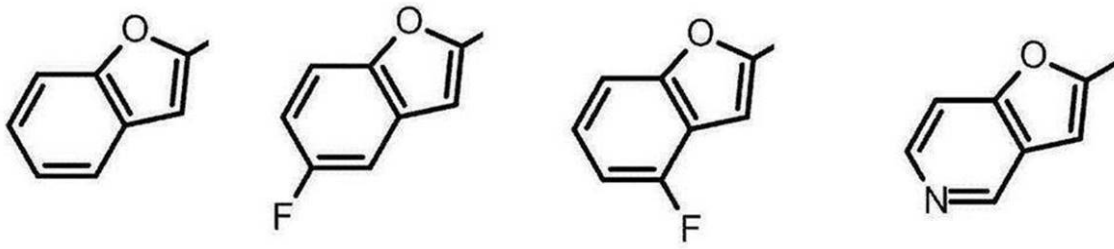
30

であり；

$Ar_1$  が下図のいずれかの基：

40

【化12】



10

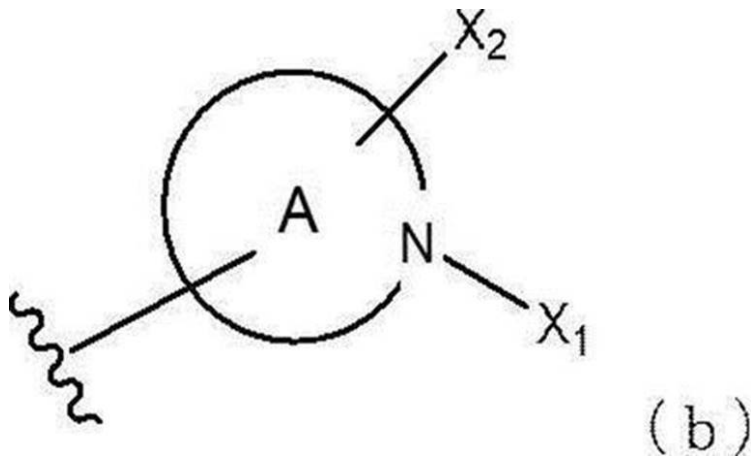
である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項14】

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

環Aを含む部分構造(b)：

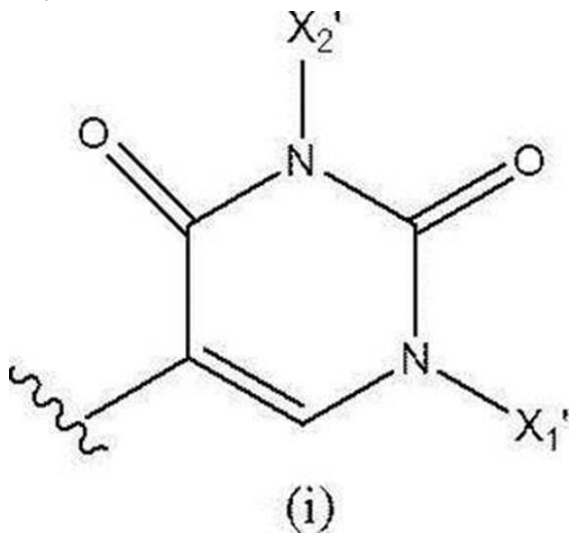
【化13】



20

が下記式(i)：

【化14】



30

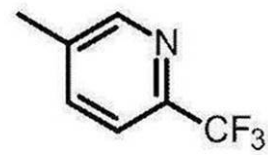
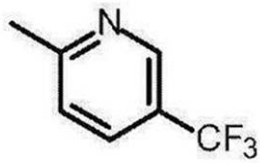
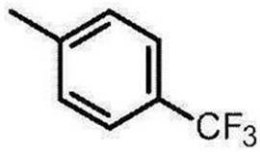
40

で表される基であり；

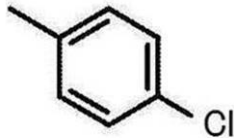
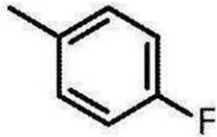
X<sub>1</sub>' が -C<sub>y</sub> であり；

50

Cy が下図で示されるいずれかの基：  
【化15】



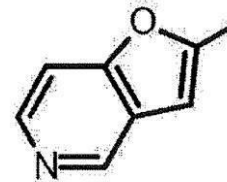
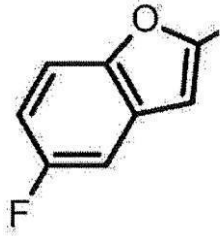
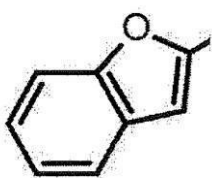
10



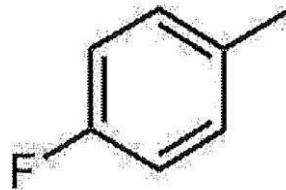
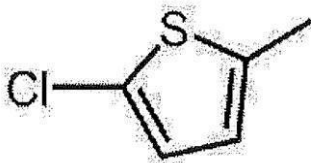
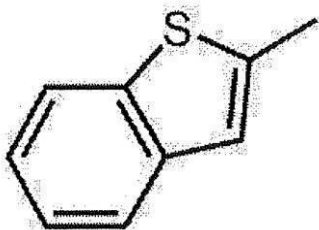
20

であり；

Ar<sub>1</sub> が下図のいずれかの基：  
【化16】



30

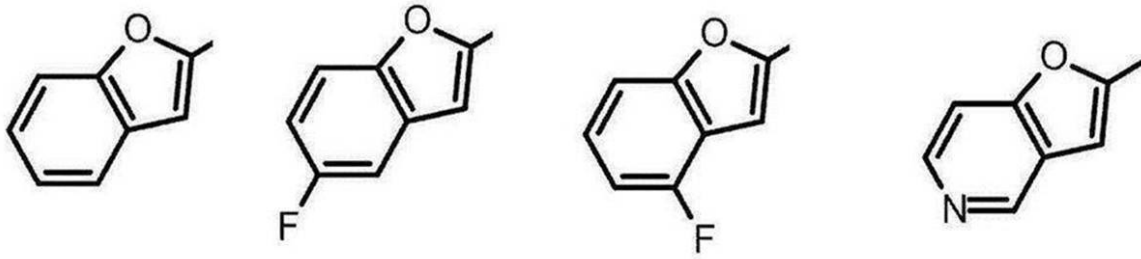


40

である請求項 1 ~ 1.1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。  
【請求項 15】

式 (I) 中、Ar<sub>1</sub> が下図のいずれかの基：

【化17】

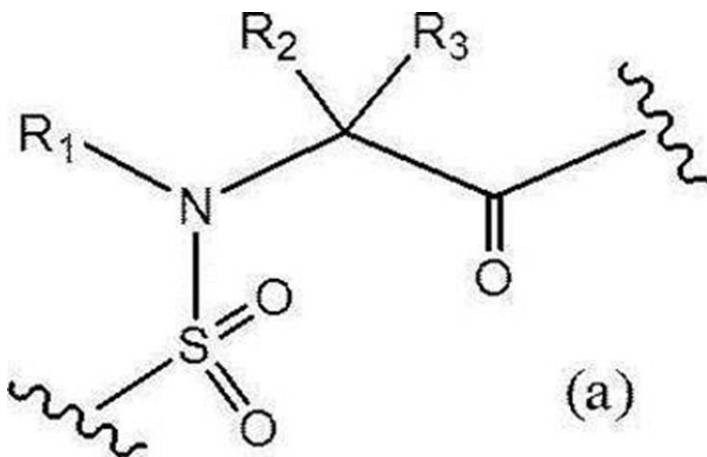


10

であり；

部分構造 (a)：

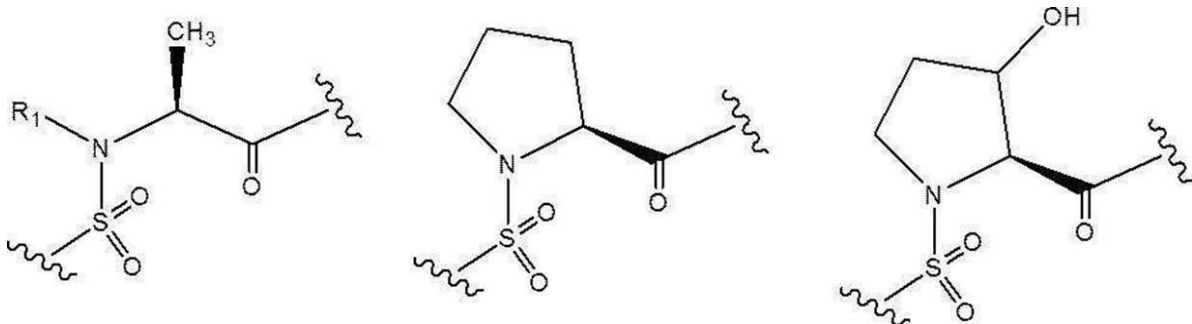
【化18】



20

が下図のいずれかの基：

【化19】



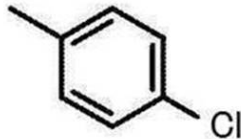
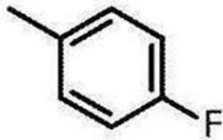
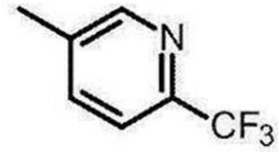
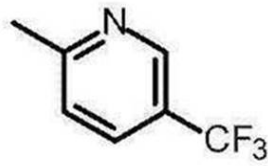
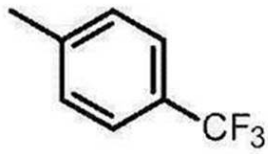
30

であり；

 $R_4$  および  $R_5$  が水素であり； $X_1$  が -C $y$  であり；C $y$  が下図で示されるいずれかの基：

40

【化20】



10

である、請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

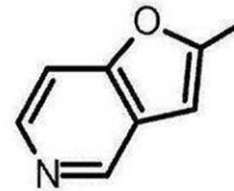
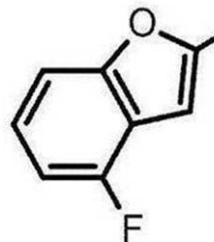
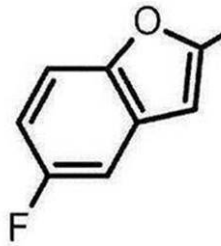
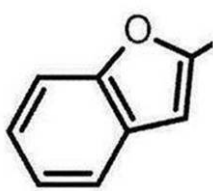
20

【請求項16】

式(I)中、

Ar<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【化21】

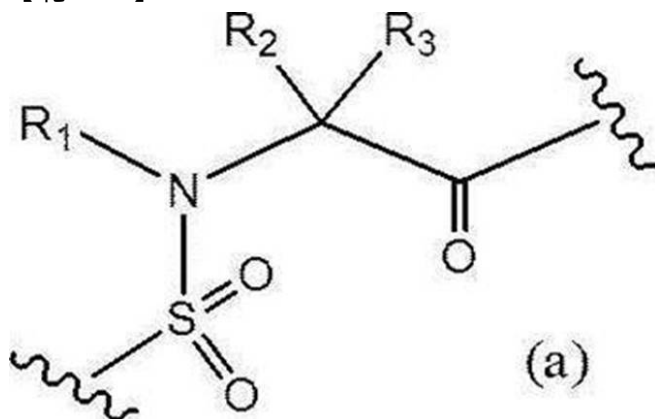


30

であり；

部分構造(a)：

【化22】



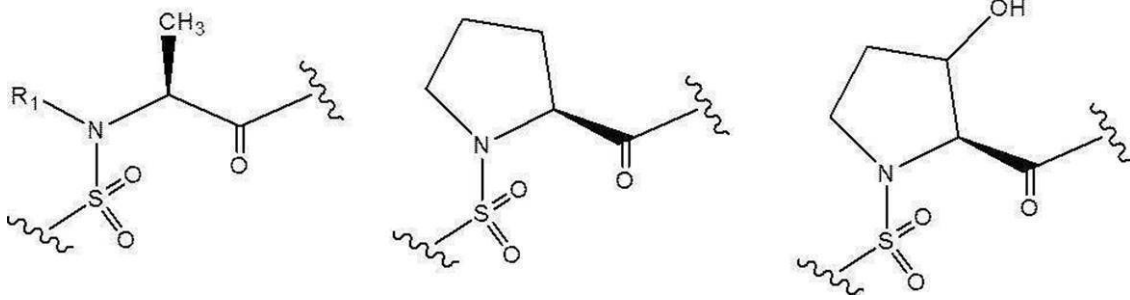
(a)

40

50

が下図のいずれかの基：

【化 2 3】



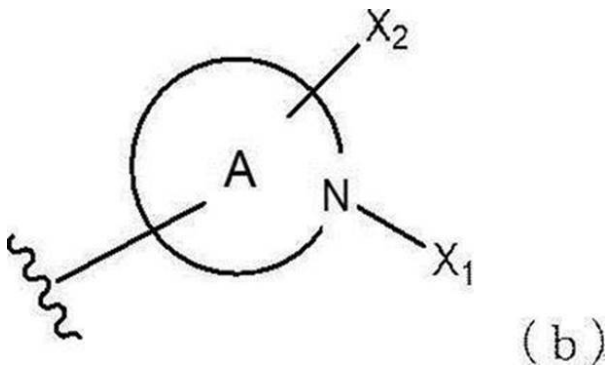
10

であり；

$R_4$  および  $R_5$  が水素であり；

環 A を含む部分構造 ( b )：

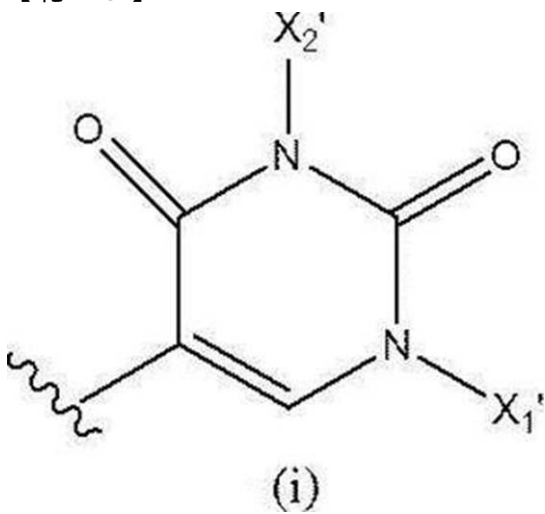
【化 2 4】



20

が下記式 ( i )：

【化 2 5】



30

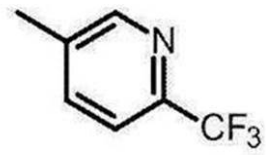
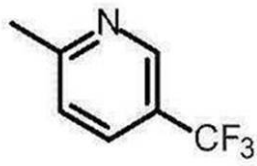
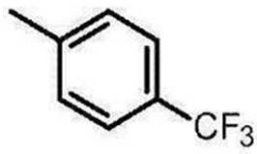
40

で表される基であり；

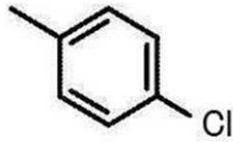
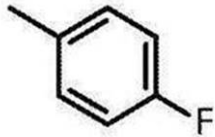
$X_1'$  が  $-Cy$  であり；

$Cy$  が下図で示されるいずれかの基：

【化 2 6】



10



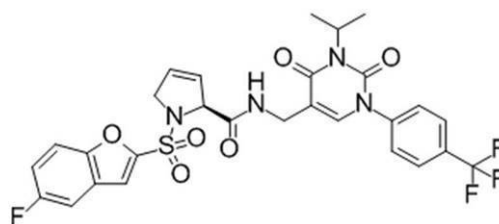
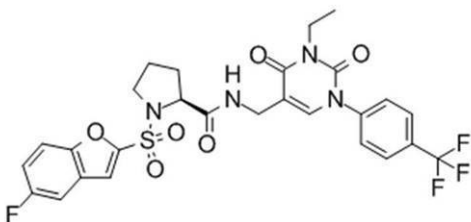
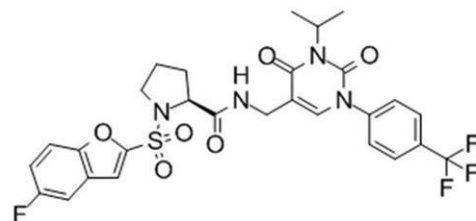
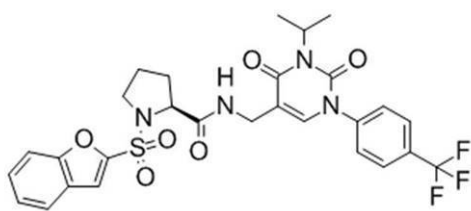
である、請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

20

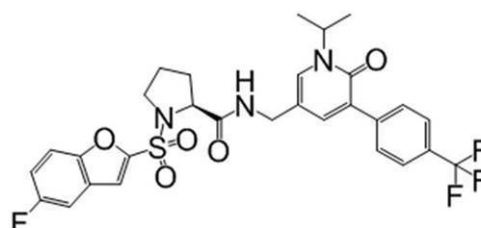
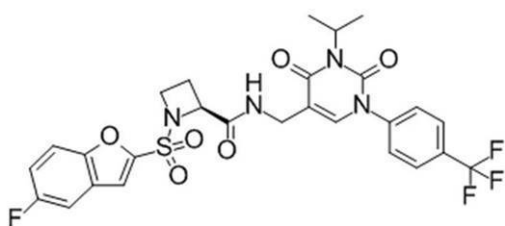
【請求項 1 7】

下記構造式のいずれかで表される、請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

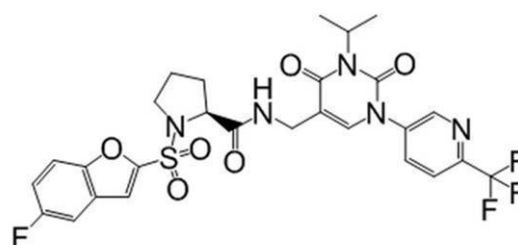
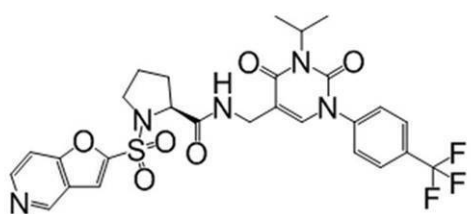
## 【化 2 7】



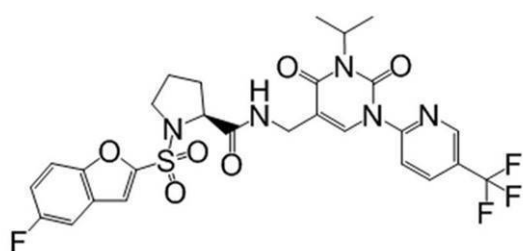
10



20



30



## 【請求項 1 8】

TRPA1 アンタゴニストである、請求項 1 ~ 1.7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

40

## 【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1.7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む医薬。

## 【請求項 2 0】

TRPA1 が関与する疾患の予防および/または治療用である、請求項 1.9 記載の医薬。

## 【請求項 2 1】

TRPA1 が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨関節炎、喘息、慢性咳嗽、慢性閉塞性肺疾患、機能的胃腸障害、逆流性食道炎、過敏性腸症候

50

群、炎症性腸疾患、膵炎、抗がん剤誘発神経障害、掻痒症、及びアレルギー性皮膚炎からなる群より選択されるものである、請求項 20 記載の医薬。

【請求項 22】

TRPA1 が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、抗がん剤誘発神経障害、及び掻痒症からなる群より選択されるものである、請求項 20 記載の医薬。

【請求項 23】

TRPA1 が関与する疾患の予防および/または治療に用いる、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 24】

TRPA1 が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨関節炎、喘息、慢性咳嗽、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、抗がん剤誘発神経障害、掻痒症、及びアレルギー性皮膚炎からなる群より選択されるものである、請求項 23 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 25】

TRPA1 が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、抗がん剤誘発神経障害、及び掻痒症からなる群より選択されるものである、請求項 23 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) アンタゴニスト活性を有する新規複素環スルホンアミド化合物及び該化合物を含有する医薬組成物、並びに TRPA1 が関与する疾患の予防または治療に利用可能性のある薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) は、Transient Receptor Potential (TRP) チャネルスーパーファミリーに属している非選択的陽イオンチャネルである。他の TRP チャネルファミリーと同様に、6 つの膜貫通ドメインを有し、4 個のサブユニットからなる四量体を形成する。TRPA1 は、リガンド依存性イオンチャネルであり、リガンドが結合することにより構造変化が起こる。それにより、チャネルが開口し、カルシウムイオンやナトリウムイオンなどの陽イオンを細胞内に流し、細胞の膜電位を調節する。TRPA1 のリガンドとしては、刺激性の天然物（例：アリルイソチオシアネート (AITC)、シンナムアルデヒドなど）、環境刺激物（例：ホルマリン、アクロレインなど）、内因性物質（例：4 - ヒドロキシノネナールなど）などが知られている（非特許文献 1 ~ 3）。また、冷刺激、細胞内  $Ca^{2+}$  などによっても活性化することが知られている（非特許文献 1）。AITC やシンナムアルデヒドなどの多くのリガンドは、細胞質内の N 末端にあるシステイン残基及びリジン残基と共有結合を形成し、チャネルを活性化させる（非特許文献 2）。また、細胞内  $Ca^{2+}$  は、N 末端の EF ハンドドメインに結合し、チャネル開口させると考えられている（非特許文献 4）。TRPA1 は、脊髄神経、迷走神経、三叉神経などの知覚神経に高発現していることが報告されている。また TRPA1 は、TRPV1、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 及び P 物質などの知覚・疼痛関連マーカーと共発現することが報告されている（非特許文献 5 ~ 7）。

したがって、種々の刺激によって知覚神経に存在する TRPA1 が活性化されると、チャネルの開口・細胞膜の脱分極が生じ、神経終末より神経ペプチド (CGRP や P 物質) が遊離し、痛覚などの知覚を伝達すると考えられている。

【0003】

実際、疼痛モデルにおいて、遺伝子特異的アンチセンス法による TRPA1 の遺伝子ノックダウンにより、炎症及び神経損傷によって誘発される痛覚過敏が改善することが報告

10

20

30

40

50

されている（非特許文献 8）。また、TRPA1 遺伝子ノックアウトマウスでは、ホルマリンによって誘発される疼痛行動が消失することが報告されている（非特許文献 9）。以上のことから TRPA1 は、痛覚伝達において重要な役割を果たしていることが考えられ、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛などの疼痛関連疾患の治療標的として期待されている。

【0004】

また、TRPA1 は、食道、胃、大腸などの消化管に投射している求心性感覚神経に高い発現を示すことが知られている。TRPA1 のノックダウンにより胃の伸展による痛覚反応が低下すること（非特許文献 10）、AITC や 2, 4, 6 - トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) によって惹起された大腸痛覚過敏が、TRPA1 遺伝子ノックアウトマウスでは正常化することが報告されている（非特許文献 11）。以上のことから、TRPA1 は、消化管における知覚・痛覚伝達において重要な役割を果たしていることが示唆され、機能的胃腸症、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、膵炎（非特許文献 12）などの消化器系疾患の治療にも有効であると期待される。

10

【0005】

さらに、TRPA1 は、気管における侵害性物質の検知に重要な役割を果たしている。OVA モデルにおいて、TRPA1 遺伝子ノックアウトにより、気管の炎症が抑制されることが報告されている（非特許文献 13）。したがって、TRPA1 の拮抗は、喘息、慢性咳嗽、COPD などの肺疾患においても有用であると考えられる。

20

【0006】

他にも TRPA1 の関連する疾患として、掻痒症、アトピー性皮膚炎、火傷などの皮膚疾患（非特許文献 14、15）、火傷、骨関節炎などの炎症性疾患（非特許文献 16）、過活動膀胱・排尿異常・膀胱炎などの膀胱疾患（非特許文献 17）、抗がん剤誘発神経障害などの神経疾患（非特許文献 18～20）、などが知られている。このように、TRPA1 の機能調節をする化合物は、多くの産業上及び治療上の有用性を有する。特に、TRPA1 を拮抗する化合物は、ヒトにおける疼痛疾患、消化器系疾患、肺疾患、皮膚疾患、炎症性疾患、膀胱疾患及び神経疾患に対する新しい治療薬として大いに期待される。

【0007】

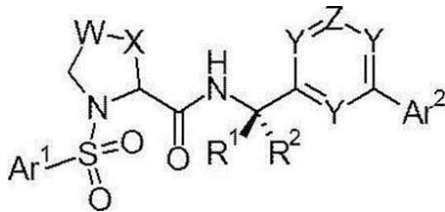
特許文献 1～4 には、それぞれ下記の構造を有する TRPA1 アンタゴニストが報告されている。

30

特許文献 1 :

【0008】

【化 1】



40

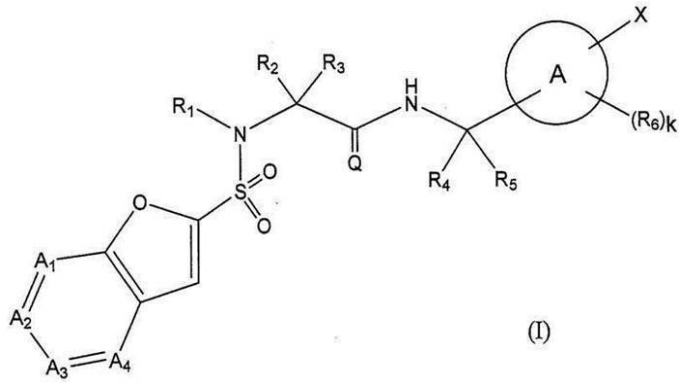
【0009】

（式中、各記号の定義は特許文献 1 に記載の通りである）

特許文献 2 :

【0010】

## 【化2】



10

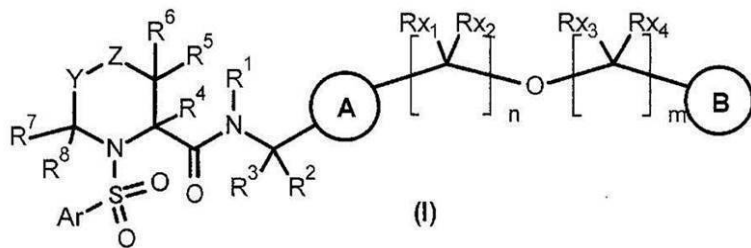
## 【0011】

(式中、各記号の定義は特許文献2に記載の通りである)

特許文献3：

## 【0012】

## 【化3】



20

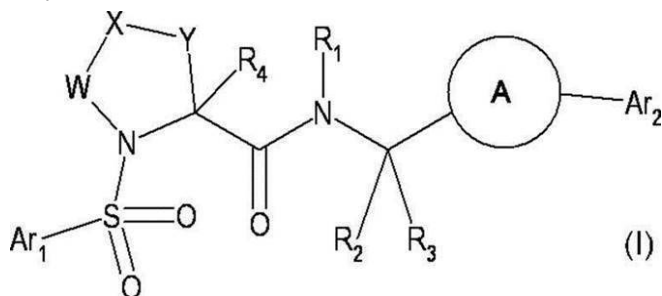
## 【0013】

(式中、各記号の定義は特許文献3に記載の通りである)

特許文献4：

## 【0014】

## 【化4】



30

## 【0015】

(式中、各記号の定義は特許文献4に記載の通りである)

しかしながら、これらの化合物は、後記する式(1)で表される本発明の化合物とは構造上異なるものである。

40

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0016】

【特許文献1】国際公開第2010/141805号公報

【特許文献2】国際公開第2015/115507号公報

【特許文献3】国際公開第2014/098098号公報

【特許文献4】国際公開第2013/108857号公報

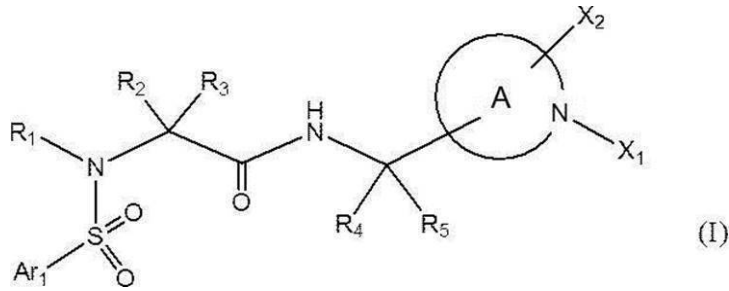
## 【非特許文献】

## 【0017】

50

- 【非特許文献 1】Bandell M, et al., Neuron. 2004 Mar 25;41(6):849-57.
- 【非特許文献 2】Macpherson LJ, et al., Nature. 2007 445(7127):541-5.
- 【非特許文献 3】Trevisani M, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104(33):13519-24.
- 【非特許文献 4】Zurborg S, et al., Nat Neurosci. 2007 10(3):277-9.
- 【非特許文献 5】Nagata K, et al., J Neurosci. 2005 25(16):4052-61.
- 【非特許文献 6】Story GM, et al., Cell. 2003 112(6):819-29.
- 【非特許文献 7】Bautista DM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 102(34):12248-52.
- 【非特許文献 8】Obata K, et al., J Clin Invest. 2005 115(9):2393-401. 10
- 【非特許文献 9】McNamara CR, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104(33):13525-30.
- 【非特許文献 10】Kondo T, et al., Digestion. 2010;82(3):150-5.
- 【非特許文献 11】Cattaruzza F, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 298(1):G81-91.
- 【非特許文献 12】Cattaruzza F, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Jun 1;304(11):G1002-12.
- 【非特許文献 13】Caceres AI, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 106(22):9099-104.
- 【非特許文献 14】Xiao B, and Patapoutian A., Nat Neurosci. 2011 May;14(5):540-2 20
- 【非特許文献 15】Wilson SR, et al., Nat Neurosci. 2011 May;14(5):595-602.
- 【非特許文献 16】McGarughty S, et al., Mol Pain. 2010 Mar 5;6:14.
- 【非特許文献 17】Andersson KE, et al., BJU Int. 2010 Oct;106(8):1114-27.
- 【非特許文献 18】Nassini R, et al., Pain. 2011 Jul;152(7):1621-31.
- 【非特許文献 19】Materazzi S, et al., Pflugers Arch. 2012 Apr;463(4):561-9.
- 【非特許文献 20】Trevisan G, et al., Cancer Res. 2013 May 15;73(10):3120-31.
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0018】 30
- 本発明は、transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) アンタゴニスト活性を有する新規化合物の提供を目的とする。
- 【0019】
- 本発明は、又、TRPA1 アンタゴニストの提供を目的とする。
- 【0020】
- 本発明は、又、上記新規化合物を含有する医薬の提供を目的とする。
- 【0021】
- 本発明は、又、TRPA1 が関与する疾患の予防または治療に利用可能性のある薬剤の提供を目的とする。
- 【課題を解決するための手段】 40
- 【0022】
- 本発明者らは前記実情を鑑み種々研究を行った結果、ある特定の複素環スルホンアミド化合物が強力なTRPA1 アンタゴニスト活性を有し、TRPA1 が関与する疾患（例、疼痛関連疾患、消化器疾患、肺疾患、膀胱疾患、炎症性疾患、皮膚疾患、及び神経疾患）の予防および/または治療に利用可能であることを見出し、本発明を完成させるに至った。
- 【0023】
- すなわち本発明は、以下に示す通りである。
- [1] 式 (I) :
- 【0024】 50

## 【化5】



## 【0025】

[式中、

環Aは、1又は2個のオキシ基で置換された6員の含窒素複素環を表し；

Ar<sub>1</sub>は、置換基を有してもよいC<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリール基、置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-<sub>9</sub>ヘテロアリール基、または置換基を有してもよいC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル基を表し；R<sub>1</sub>は、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を表し；R<sub>2</sub>は、水素、置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基又は置換基を有してもよいC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基を表し；R<sub>3</sub>は、水素又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を表し；R<sub>4</sub>は、水素又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を表し；R<sub>5</sub>は、水素又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を表し；R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は、一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成してもよく；R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は、一緒になってシクロアルケン又はシクロアルカンを形成してもよく；R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は、一緒になってシクロアルカンを形成してもよく；X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は、下記群Aから選択される1種であり、もう一方は、置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）又は水素原子である（但し、環Aがピリドン骨格を有する環の場合X<sub>1</sub>は水素原子ではなく；X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>がともに水素原子である場合を除く）；

(群A)

水素、

- Cy、

- C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-Cy、- C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-C(R<sub>x3</sub>R<sub>x4</sub>)-Cy、- C(R<sub>x1</sub>)=C(R<sub>x2</sub>)-Cy、

- O-Cy、

- O-C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-Cy、- C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-O-Cy、- S(O)<sub>n</sub>-Cy、- S(O)<sub>n</sub>-C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-Cy、- C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-Cy、- N(R<sub>x5</sub>)-Cy、- N(R<sub>x5</sub>)-C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-Cy、- C(R<sub>x1</sub>R<sub>x2</sub>)-N(R<sub>x5</sub>)-Cy、- C(O)-N(R<sub>x5</sub>)-Cy、- N(R<sub>x5</sub>)-C(O)-Cy、- S(O)<sub>m</sub>-N(R<sub>x5</sub>)-Cy、- N(R<sub>x5</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-Cy、及び- O-S(O)<sub>m</sub>-Cy

ここで、nは、0～2の整数を表し；mは、1又は2を表し；Cyは、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し；R<sub>x1</sub>、R<sub>x2</sub>、R<sub>x3</sub>、R<sub>x4</sub>、及びR<sub>x5</sub>は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-

10

20

30

40

50

<sub>6</sub> アルキル基又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基を表す]  
で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 2 ] 1 又は 2 個のオキソ基で置換された 6 員の含窒素複素環がオキソピリジン、ジオキソピリジン、オキソピリミジン及びジオキソピリミジンからなる群より選択される、上記 [ 1 ] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 2 - 1 ] 1 又は 2 個のオキソ基で置換された 6 員の含窒素複素環がオキソピリジン又はジオキソピリミジンである、上記 [ 1 ] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 3 ] 式 ( I ) 中、

R<sub>1</sub> が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub> アルキル基であり；

R<sub>2</sub> が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub> アルキル基であり；

R<sub>3</sub> が、水素であり；

R<sub>4</sub> が、水素又はC<sub>1-6</sub> アルキル基であり；

R<sub>5</sub> が、水素又はC<sub>1-6</sub> アルキル基であり；

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は、一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成してもよく；

X<sub>1</sub> が、

- C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - C ( R<sub>x3</sub> R<sub>x4</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> ) = C ( R<sub>x2</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- O - C<sub>y</sub>、

- O - C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - O - C<sub>y</sub>、

- S ( O )<sub>n</sub> - C<sub>y</sub>、

- S ( O )<sub>n</sub> - C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - S ( O )<sub>n</sub> - C<sub>y</sub>、

- N ( R<sub>x5</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- N ( R<sub>x5</sub> ) - C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub> ) - N ( R<sub>x5</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- C ( O ) - N ( R<sub>x5</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- N ( R<sub>x5</sub> ) - C ( O ) - C<sub>y</sub>、

- S ( O )<sub>m</sub> - N ( R<sub>x5</sub> ) - C<sub>y</sub>、

- N ( R<sub>x5</sub> ) - S ( O )<sub>m</sub> - C<sub>y</sub> 又は

- O - S ( O )<sub>m</sub> - C<sub>y</sub> であり；

X<sub>2</sub> が、

置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）である、

上記 [ 1 ]、[ 2 ] 又は [ 2 - 1 ] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 4 ] R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成する、上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] 及び [ 2 - 1 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 5 ] R<sub>1</sub> が水素、R<sub>2</sub> がC<sub>1-6</sub> アルキル基である上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] 及び [ 2 - 1 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 6 ] 部分構造 ( a ) :

【 0 0 2 6 】

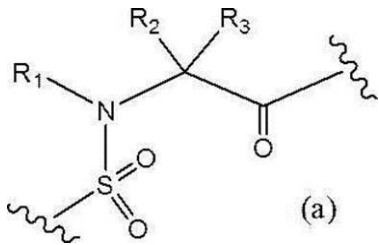
10

20

30

40

【化6】



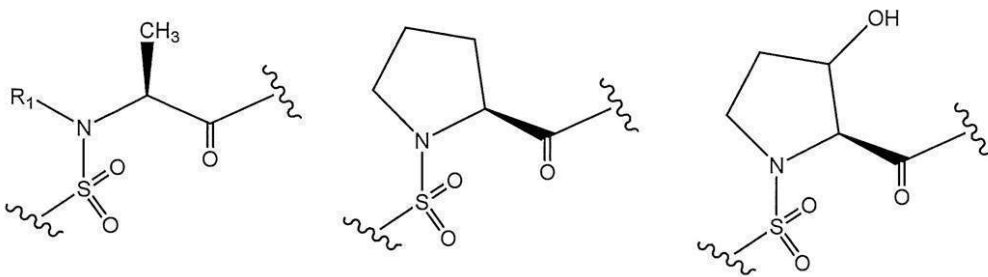
【0027】

が下図のいずれかの基：

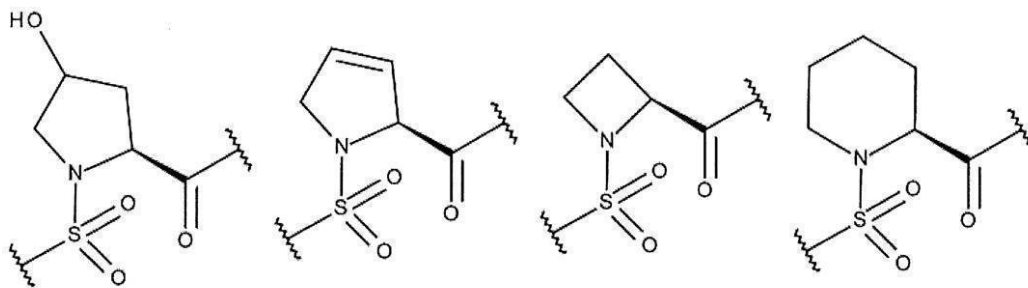
10

【0028】

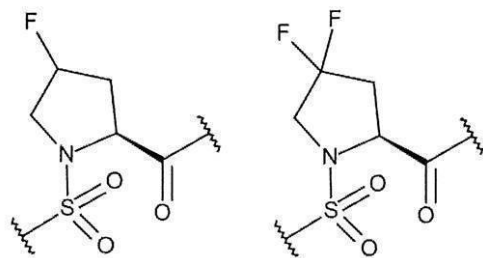
【化7】



20



30



【0029】

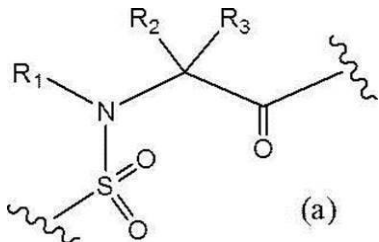
である上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] 及び [ 2 - 1 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

40

[ 6 - 1 ] 部分構造 ( a ) :

【0030】

【化8】



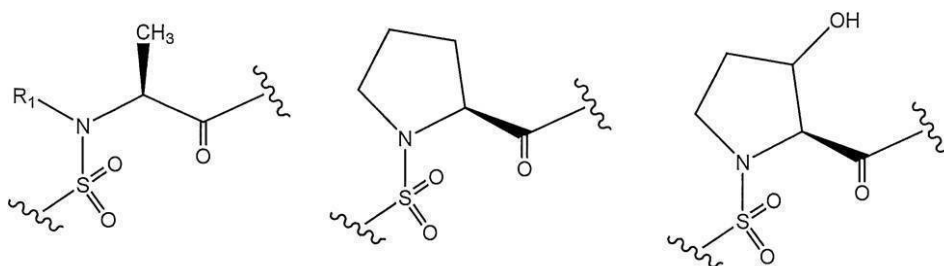
【0031】

50

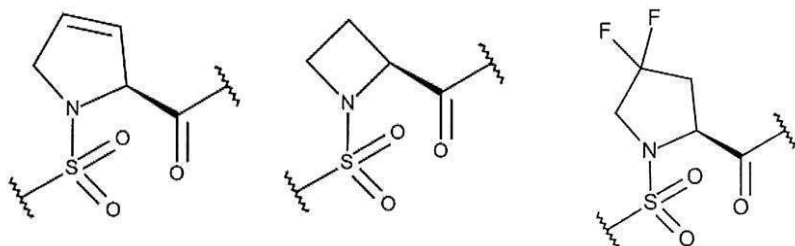
が下図のいずれかの基：

【 0 0 3 2 】

【 化 9 】



10



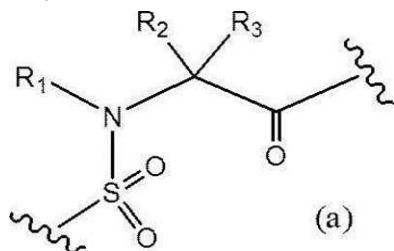
【 0 0 3 3 】

である上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] 及び [ 2 - 1 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 7 ] 部分構造 ( a ) :

【 0 0 3 4 】

【 化 1 0 】



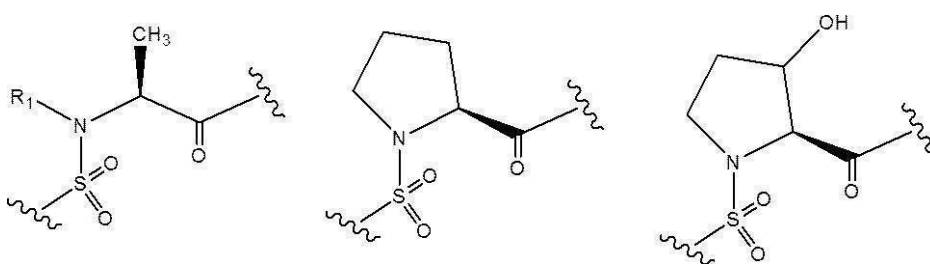
30

【 0 0 3 5 】

が下図のいずれかの基：

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 】



40

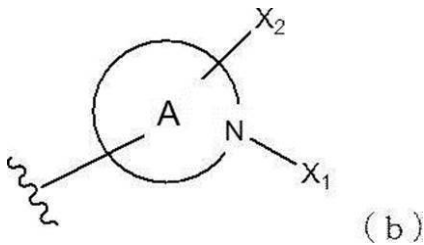
【 0 0 3 7 】

である上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] 及び [ 2 - 1 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[ 8 ] 環 A を含む部分構造 ( b ) :

【 0 0 3 8 】

【化12】



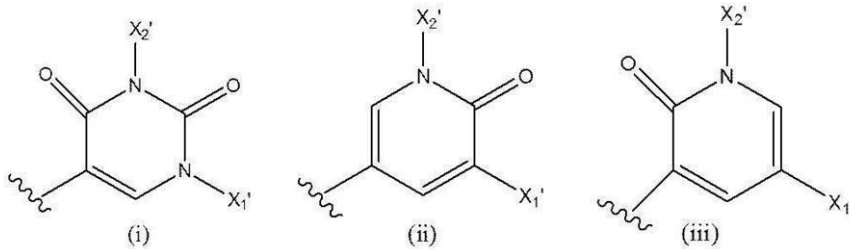
【0039】

が下図のいずれかの基：

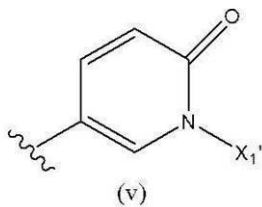
10

【0040】

【化13】



20



【0041】

[式中、

 $X_{1'}$  は、下記群Bから選択される1種であり；

(群B)

30

- Cy、
- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、
- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - C(R<sub>x3</sub> R<sub>x4</sub>) - Cy、
- C(R<sub>x1</sub>) = C(R<sub>x2</sub>) - Cy、
- O - Cy、
- O - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、
- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - O - Cy、
- S(O)<sub>n</sub> - Cy、
- S(O)<sub>n</sub> - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、
- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - S(O)<sub>n</sub> - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - Cy、
- C(R<sub>x1</sub> R<sub>x2</sub>) - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- C(O) - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - C(O) - Cy、
- S(O)<sub>m</sub> - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - S(O)<sub>m</sub> - Cy、及び
- O - S(O)<sub>m</sub> - Cy

40

ここで、nは、0～2の整数を表し；mは、1又は2を表し；Cyは、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し；R<sub>x1</sub>、R<sub>x2</sub>、

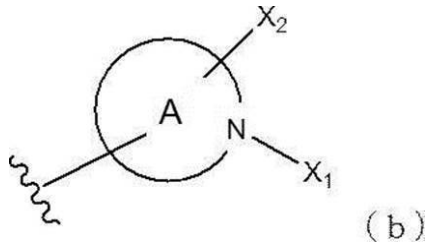
50

$R_{x_3}$ 、 $R_{x_4}$  及び  $R_{x_5}$  は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基又は置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基を表し；  
 $X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す]である、上記 [1] ~ [7]、[2-1] 及び [6-1] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[8-1] 環 A を含む部分構造 (b) :

【0042】

【化14】



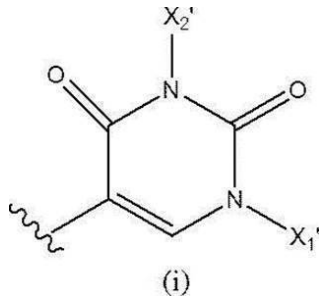
10

【0043】

が下記式 (i) :

【0044】

【化15】



20

【0045】

[式中、

$X_1'$  は、下記群 B から選択される1種であり；

30

(群 B)

- Cy、
- C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - Cy、
- C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - C( $R_{x_3}$   $R_{x_4}$ ) - Cy、
- C( $R_{x_1}$ ) = C( $R_{x_2}$ ) - Cy、
- O - Cy、
- O - C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - Cy、
- C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - O - Cy、
- S(O) $n$  - Cy、
- S(O) $n$  - C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - Cy、
- C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - S(O) $n$  - Cy、
- N( $R_{x_5}$ ) - Cy、
- N( $R_{x_5}$ ) - C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - Cy、
- C( $R_{x_1}$   $R_{x_2}$ ) - N( $R_{x_5}$ ) - Cy、
- C(O) - N( $R_{x_5}$ ) - Cy、
- N( $R_{x_5}$ ) - C(O) - Cy、
- S(O) $m$  - N( $R_{x_5}$ ) - Cy、
- N( $R_{x_5}$ ) - S(O) $m$  - Cy、及び
- O - S(O) $m$  - Cy

40

ここで、 $n$  は、0 ~ 2 の整数を表し； $m$  は、1 又は 2 を表し；Cy は、置換基を有しても

50

よい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し； $R_{x1}$ 、 $R_{x2}$ 、 $R_{x3}$ 、 $R_{x4}$  及び  $R_{x5}$  は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基又は置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基を表し； $X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す] で表される基である、上記 [1] ~ [7]、[2-1] 及び [6-1] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[9]  $Ar_1$  が、ハロゲノ基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および  $C_{1-6}$  アルキル基から選択される置換基を 1 個以上有する  $C_{6-10}$  アリール基、あるいは、ハロゲノ基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および  $C_{1-6}$  アルキル基から選択される置換基を 1 個以上有する  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基である、上記 [1] ~ [8]、[2-1]、[6-1] 及び [8-1] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

10

[10]  $X_1'$  が、 $-Cy$ 、 $-O-Cy$ 、 $-O-CH_2-Cy$ 、又は  $-CH_2-CH_2-Cy$  である上記 [8]、[8-1] 又は [9] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[11]  $X_1'$  が  $-Cy$  である上記 [10] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[12]  $Cy$  が、置換基を有してもよいベンゼン、置換基を有してもよいピリジン、置換基を有してもよいピリミジン、置換基を有してもよいピリダジン、あるいは、置換基を有してもよいピラジンである上記 [10] 又は [11] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

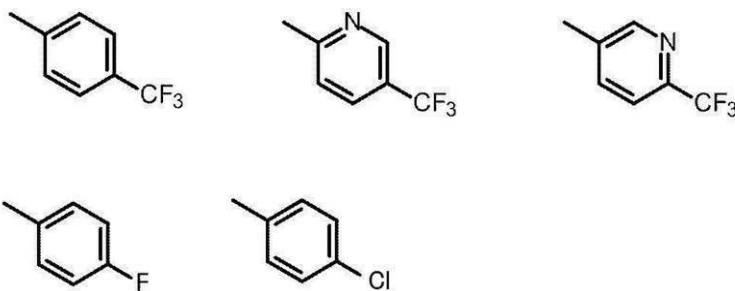
20

[12-1]  $Cy$  が、置換基を有してもよいベンゼン又は置換基を有してもよいピリジンである上記 [10] 又は [11] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[13]  $Cy$  が下図で示されるいずれかの基：

【0046】

【化16】



30

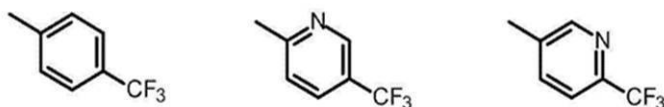
【0047】

である上記 [10] 又は [11] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[13-1]  $Cy$  が下図で示されるいずれかの基：

【0048】

【化17】



40

【0049】

である上記 [10] 又は [11] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

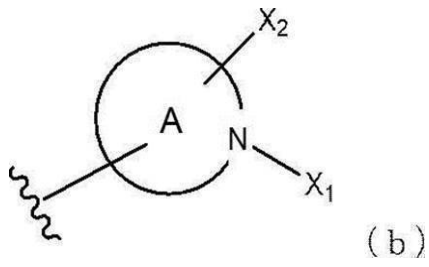
[14]  $R_4$  および  $R_5$  が水素であり；

環 A を含む部分構造 (b)：

50

【 0 0 5 0 】

【 化 1 8 】

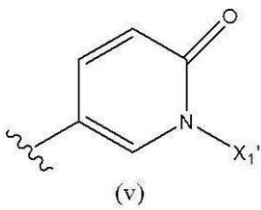
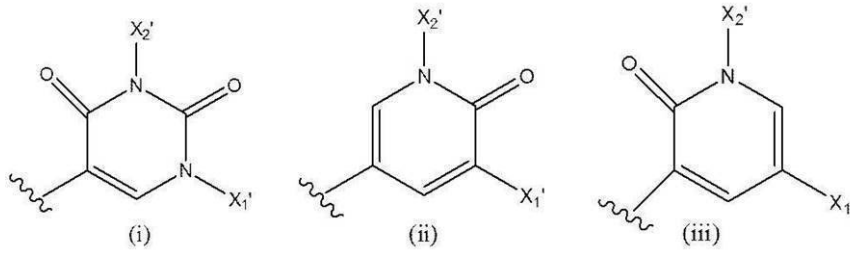


【 0 0 5 1 】

が下図のいずれかの基 :

【 0 0 5 2 】

【 化 1 9 】



【 0 0 5 3 】

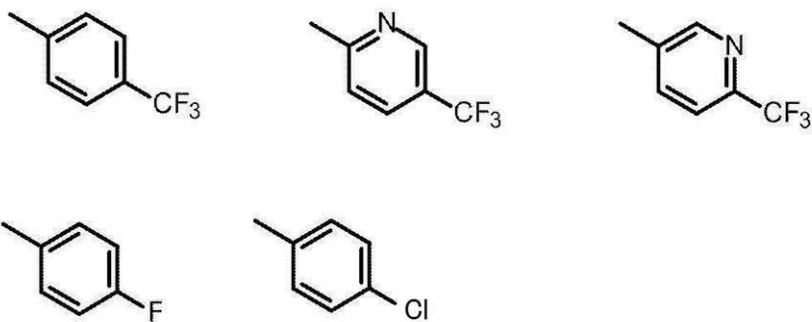
であり ;

X<sub>1</sub>' が - C y であり ;

C y が下図で示されるいずれかの基 :

【 0 0 5 4 】

【 化 2 0 】



【 0 0 5 5 】

であり ;

A r<sub>1</sub> が下図のいずれかの基 :

【 0 0 5 6 】

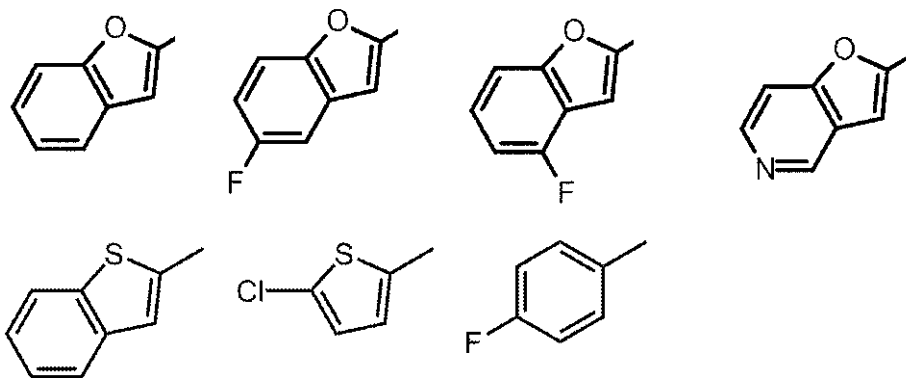
10

20

30

40

## 【化21】



10

## 【0057】

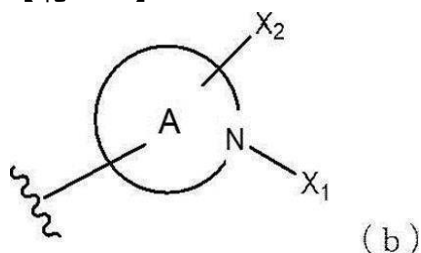
である上記【1】～【13】、【2-1】及び【6-1】のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【14-1】 $R_4$  および  $R_5$  が水素であり；

環Aを含む部分構造（b）：

## 【0058】

## 【化22】



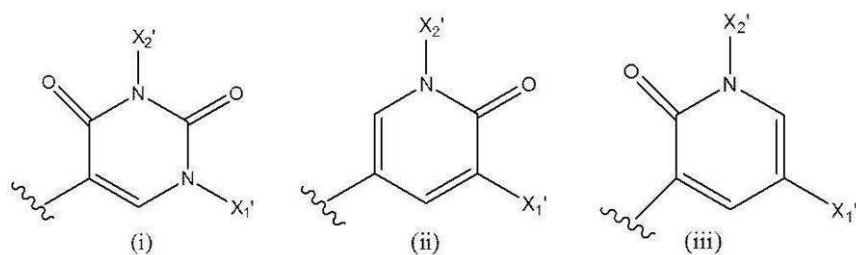
20

## 【0059】

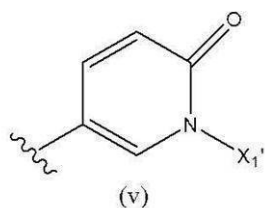
が下図のいずれかの基：

## 【0060】

## 【化23】



30



40

## 【0061】

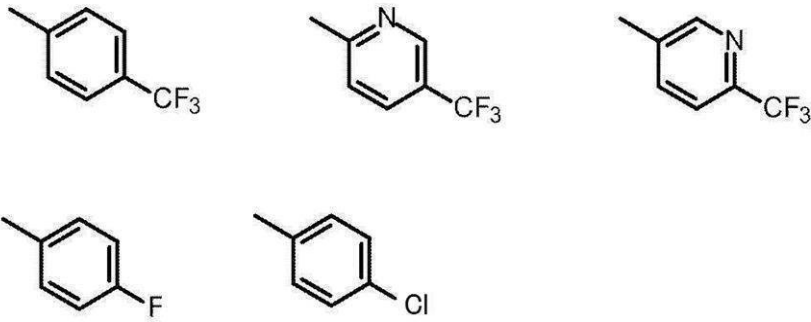
であり；

$X_{1'}$  が -Cy であり；

Cy が下図で示されるいずれかの基：

## 【0062】

【化24】



10

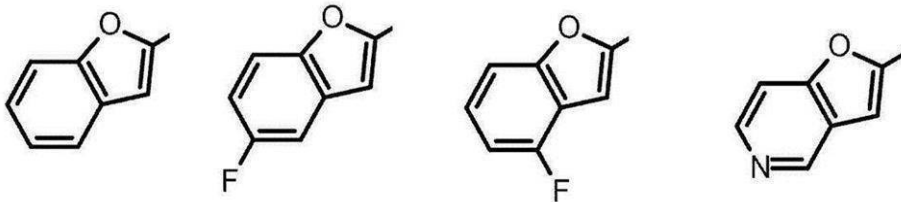
【0063】

であり；

Ar<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【0064】

【化25】



20

【0065】

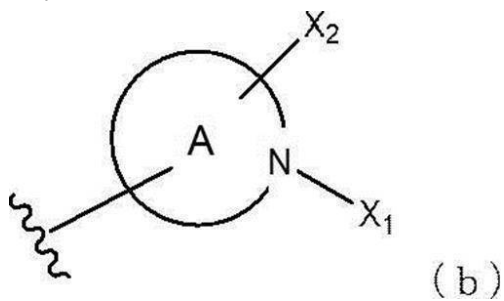
である上記[1]~[13]、[2-1]及び[6-1]のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[14-2] R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

環Aを含む部分構造(b)：

【0066】

【化26】



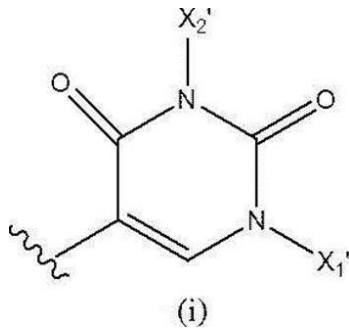
40

【0067】

が下記式(i)：

【0068】

【化27】



10

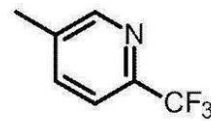
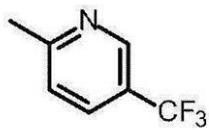
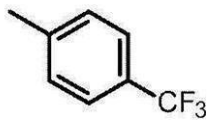
【0069】

で表される基であり；

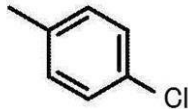
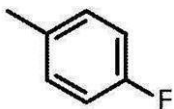
 $X_{1'}$  が -C<sub>y</sub> であり；C<sub>y</sub> が下図で示されるいずれかの基：

【0070】

【化28】



20



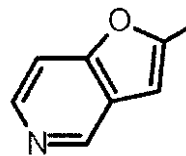
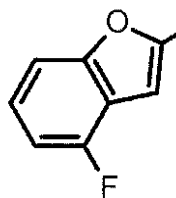
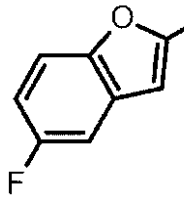
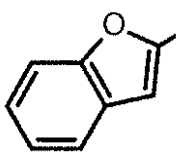
【0071】

であり；

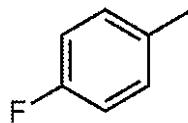
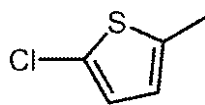
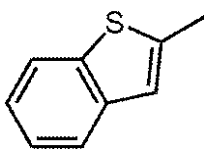
Ar<sub>1</sub> が下図のいずれかの基：

【0072】

【化29】



40



【0073】

である上記 [1] ~ [13]、[2-1] 及び [6-1]、[8-1] のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

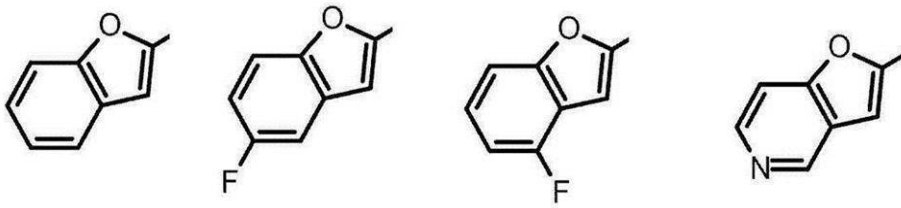
[14-3] 式 (I) 中、

Ar<sub>1</sub> が下図のいずれかの基：

50

【0074】

【化30】



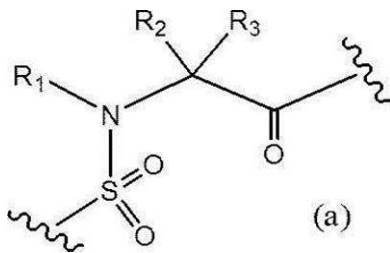
【0075】

であり；

部分構造 (a)：

【0076】

【化31】

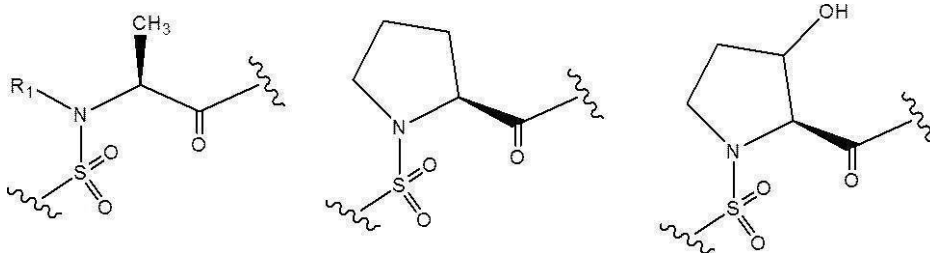


【0077】

が下図のいずれかの基：

【0078】

【化32】



【0079】

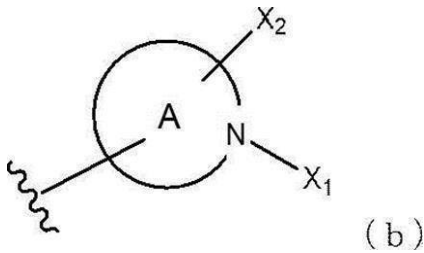
であり；

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

環 A を含む部分構造 (b)：

【0080】

【化33】



【0081】

が下図のいずれかの基：

【0082】

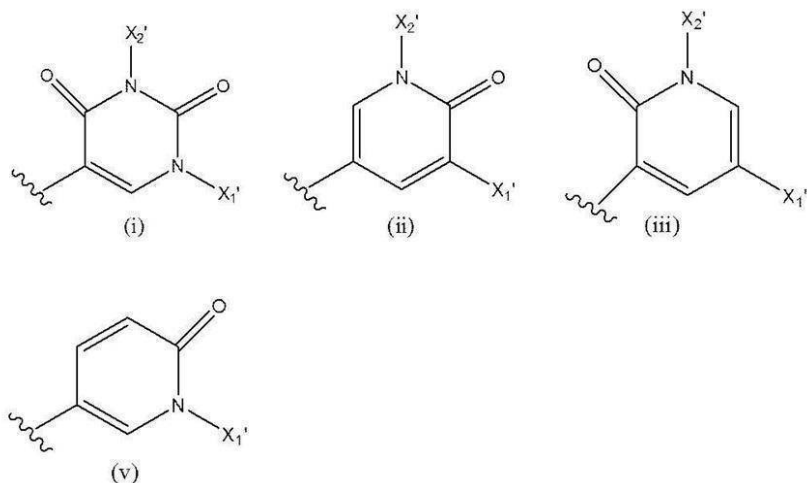
10

20

30

40

## 【化34】



10

## 【0083】

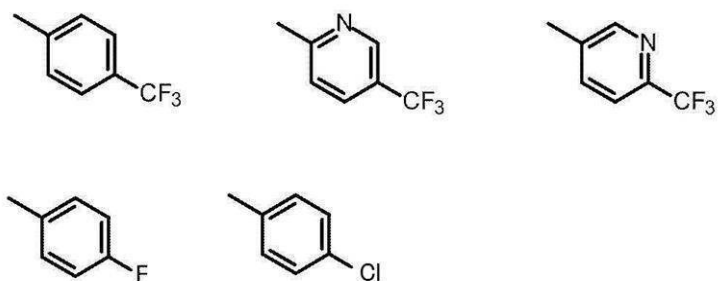
であり；

 $X_{1'}$  が - C y であり；

C y が下図で示されるいずれかの基：

## 【0084】

## 【化35】



20

30

## 【0085】

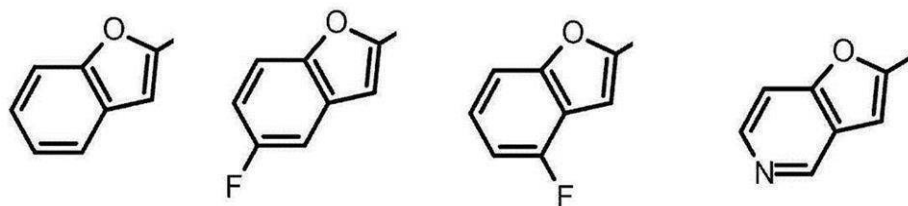
である、上記 [ 1 ] 記載の化合物。

[ 1 4 - 4 ] 式 ( I ) 中、

A r <sub>1</sub> が下図のいずれかの基：

## 【0086】

## 【化36】



40

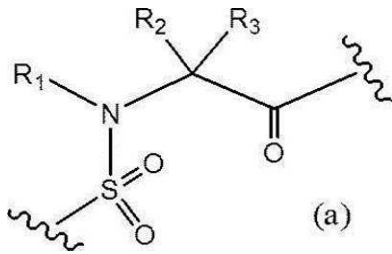
## 【0087】

であり；

部分構造 ( a ) ；

## 【0088】

【化37】



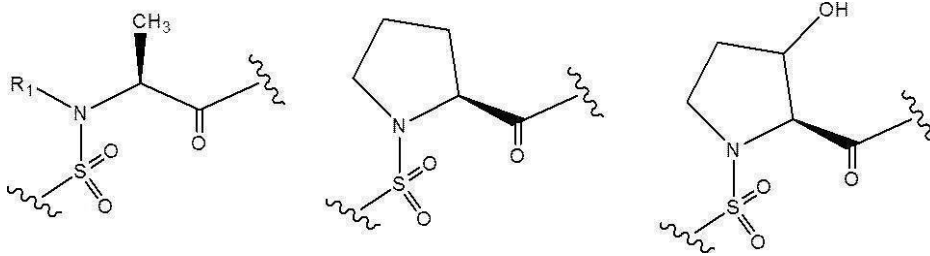
【0089】

が下図のいずれかの基：

10

【0090】

【化38】



【0091】

20

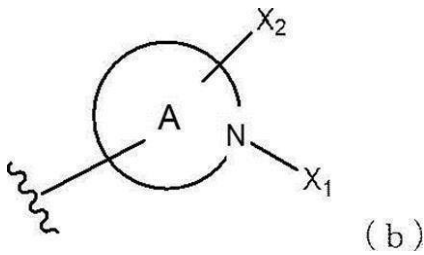
であり；

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

環Aを含む部分構造(b)：

【0092】

【化39】



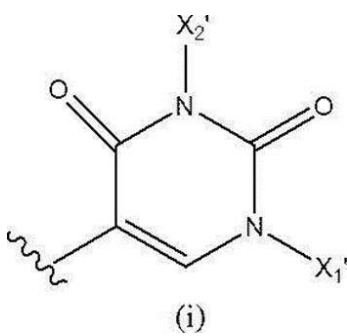
30

【0093】

が下記式(i)：

【0094】

【化40】



40

【0095】

で表される基であり；

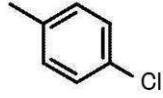
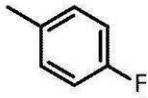
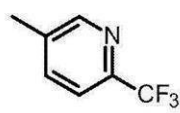
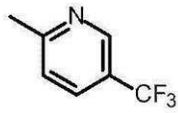
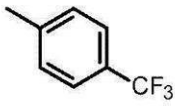
X<sub>1</sub>' が -Cy であり；

Cy が下図で示されるいずれかの基：

【0096】

50

## 【化 4 1】



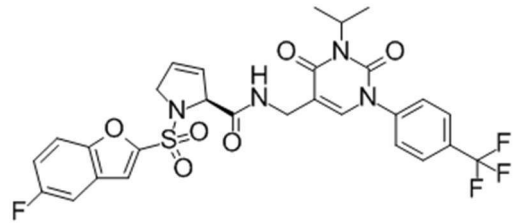
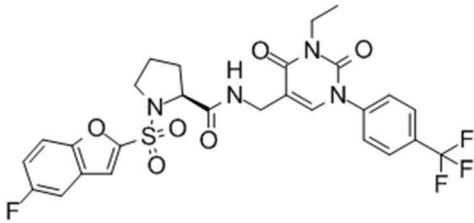
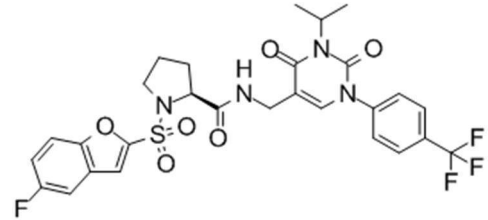
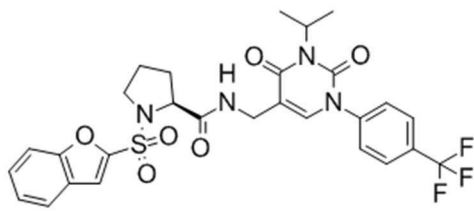
## 【 0 0 9 7 】

である、上記 [ 1 ] 記載の化合物。

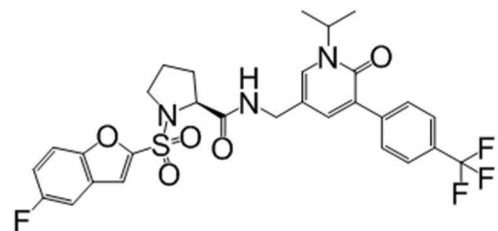
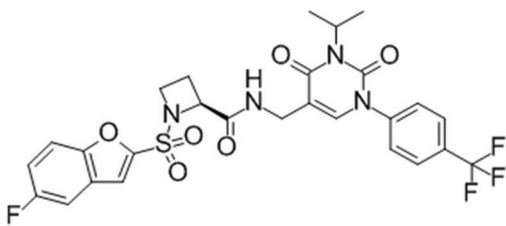
[ 1 5 ] 下記構造式のいずれかで表される、上記 [ 1 ] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

## 【 0 0 9 8 】

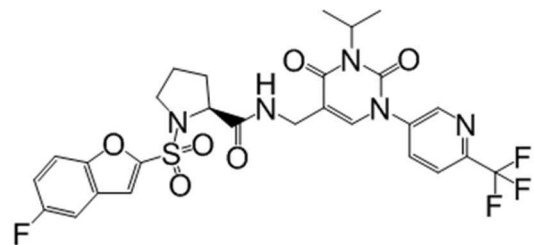
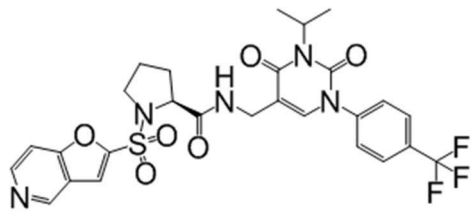
## 【化 4 2】



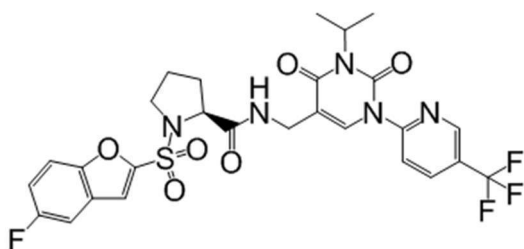
10



20



30



## 【0099】

[16] TRPA1アンタゴニストである、上記[1]～[15]、[2-1]、[6-1]、[8-1]、[12-1]、[13-1]及び[14-1]～[14-4]のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

40

[17] 上記[1]～[16]、[2-1]、[6-1]、[8-1]、[12-1]、[13-1]及び[14-1]～[14-4]のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む医薬。

[18] TRPA1が関与する疾患の予防および/または治療用である、上記[17]記載の医薬。

[19] TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨関節炎、喘息、慢性咳嗽、慢性閉塞性肺疾患、機能的胃腸障害、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、抗がん剤誘発神経障害、掻痒症、及びアレルギー性皮膚炎からなる群より選択されるものである、上記[18]記載の医薬。

[20] TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、

50

機能性胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、抗がん剤誘発神経障害、及び掻痒症からなる群より選択されるものである、上記〔18〕記載の医薬。

〔21〕上記〔1〕～〔16〕、〔2-1〕、〔6-1〕、〔8-1〕、〔12-1〕、〔13-1〕及び〔14-1〕～〔14-4〕のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、TRPA1が関与する疾患の予防および/または治療方法。

〔22〕TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨関節炎、喘息、慢性咳嗽、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、抗がん剤誘発神経障害、掻痒症、及びアレルギー性皮膚炎からなる群より選択されるものである、上記〔21〕記載の方法。

10

〔23〕TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、抗がん剤誘発神経障害、及び掻痒症からなる群より選択されるものである、上記〔21〕記載の方法。

〔24〕TRPA1が関与する疾患の予防および/または治療に用いる、上記〔1〕～〔16〕、〔2-1〕、〔6-1〕、〔8-1〕、〔12-1〕、〔13-1〕及び〔14-1〕～〔14-4〕のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔25〕TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、糖尿病性ニューロパチー、骨関節炎、喘息、慢性咳嗽、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、抗がん剤誘発神経障害、掻痒症、及びアレルギー性皮膚炎からなる群より選択されるものである、上記〔24〕記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

20

〔26〕TRPA1が関与する疾患が、慢性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、機能性胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、抗がん剤誘発神経障害、及び掻痒症からなる群より選択されるものである、上記〔24〕記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

#### 【0100】


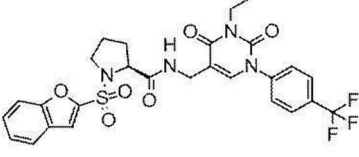
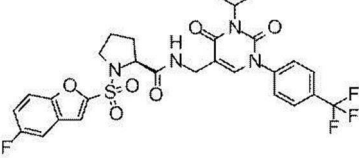
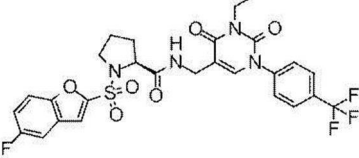
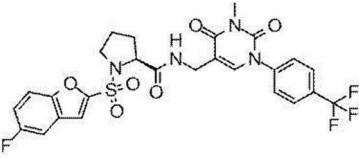
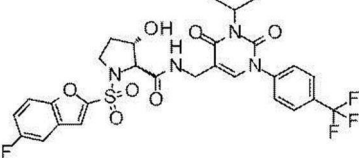
化合物(I)のさらに別の好ましい態様として、後述の実施例に記載の化合物またはその医薬上許容される塩が挙げられる。

より好ましくは、実施例1～5及び8記載の下表(表1-1)中の化合物またはその医薬上許容される塩である。

30

#### 【0101】

【表 1 - 1】

実施例 番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
8	

10

20

30

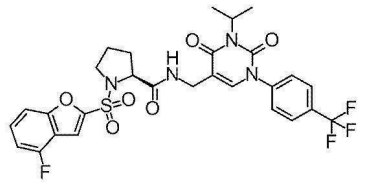
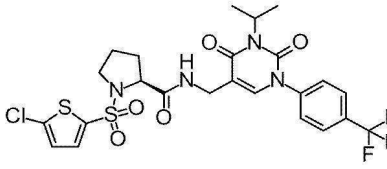
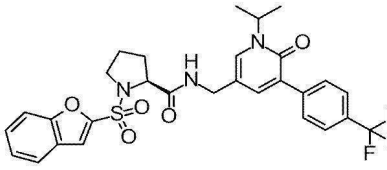
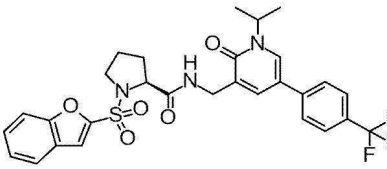
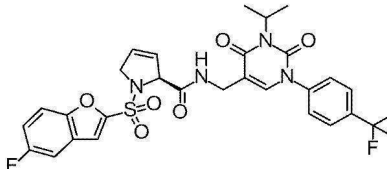
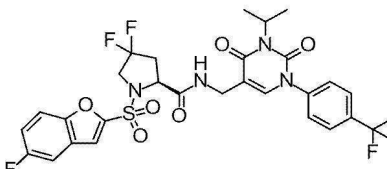
## 【 0 1 0 2 】

実施例 10、11、13、15～24、27、29、30、33、34、37、40～43、45、46、49 及び 51 記載の下表（表 1 - 2、表 1 - 3、表 1 - 4、表 1 - 5）中の化合物またはその医薬上許容される塩である。

40

## 【 0 1 0 3 】

【表 1 - 2】

実施例 番号	構造式
10	
11	
13	
15	
16	
17	

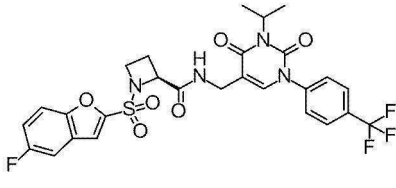
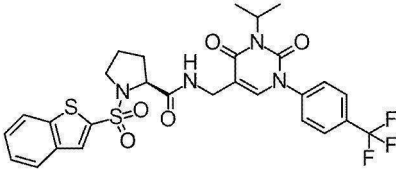
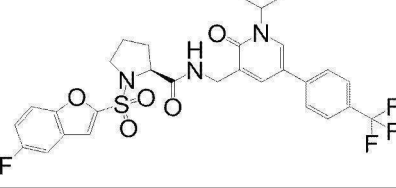

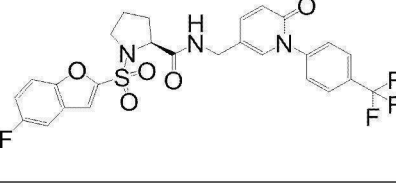
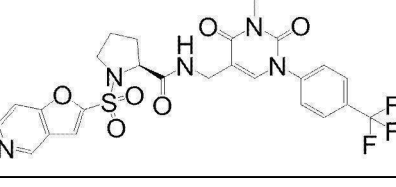
【 0 1 0 4 】

10

20

30

【表 1 - 3】

実施例 番号	構造式
18	
19	
20	
21	
22	
23	

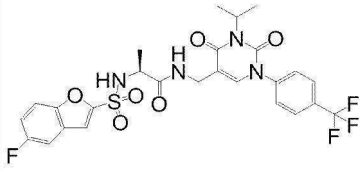


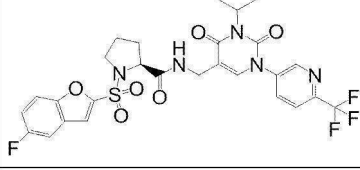

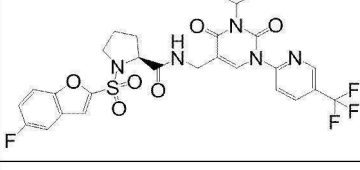
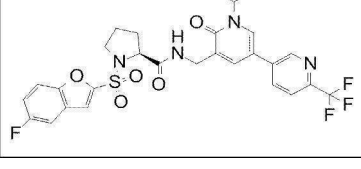
【 0 1 0 5 】

10

20

30

【表 1 - 4】

実施例 番号	構造式
24	
27	
29	
30	
33	
34	
37	

10

20

30

【 0 1 0 6 】

【表 1 - 5】

実施例 番号	構造式
40	
41	
42	
43	
45	
46	
49	
51	

10

20

30

## 【発明の効果】

## 【0107】

本発明化合物は、TRPA1アンタゴニスト活性を有し、従って、TRPA1が関与する疾患（例、疼痛関連疾患、消化器疾患、肺疾患、膀胱疾患、炎症性疾患、皮膚疾患、及び神経疾患）の予防および/または治療に利用可能性がある。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0108】

【図1】実施例1の化合物を用いてアリルイソチオシアネート(AITC)誘発ラット血流評価試験を実施した結果を示す図である。試験化合物のラットへの投与量を変えて評価した(上段: 0.3 mg/kg、中段: 1 mg/kg、下段: 3 mg/kg)。本発明化合物の投与によりAITC誘発性の血流上昇が抑制された。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0109】

本明細書において使用する用語を以下に定義する。

50

「TRPA1アンタゴニスト活性」とは、TRPA1の活性化を阻害することができ、あるいはTRPA1の生物学的活性（例えば、細胞内へのイオンの流入）を下方制御することができる活性をいう。TRPA1アンタゴニスト活性はTRPA1を発現している細胞における細胞内カルシウムイオンの流入の程度を測定することによって評価することができる。

【0110】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「ハロゲノ基」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードである。

【0111】

「アルキル基」とは、炭素数1～10の直鎖または分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル等の基が挙げられる。

10

【0112】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、上記「アルキル基」のうち、炭素数が1～6の基が挙げられる。

【0113】

「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2～6の直鎖または分岐状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、ブタジエニル、ヘキサトリエニル、およびその各異性体等の基が挙げられる。

20

【0114】

「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数6～10のアリール基を意味し、具体的には、フェニル、ナフチル等の基が挙げられる。

【0115】

「C<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選ばれる1または2以上のヘテロ原子と1～9個の炭素原子からなる5～10員の単環～2環式のヘテロアリール基をいう。具体的には、例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等の5または6員の単環式のヘテロアリール基；ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プテリジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル、フロピリジニル等の2環式のヘテロアリール基が挙げられる。好ましくは、2環式のヘテロアリール基である。

30

【0116】

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3～7の環状のアルキル基を意味し、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の基が挙げられる。

40

【0117】

「アルキル基」、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「C<sub>6-10</sub>アリール基」、「C<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基」及び「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、以下、[置換基群A]が挙げられる。

[置換基群A]

(1)ハロゲノ基、

50

- (2)ヒドロキシ基、
- (3)シアノ基、
- (4)ニトロ基、
- (5)カルボキシル基、
- (6)アルケニル基 (C<sub>2</sub> - 10 アルケニル基 ; 例、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、ブタジエニル、ヘキサトリエニル、およびその各異性体)、
- (7)アルキニル基 (C<sub>2</sub> - 10 アルキニル基 ; 例、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、および、その各異性体)、
- (8)ハロゲノアルキル基 (例、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、およびその各異性体)、
- (9)環状アルキル基 (環中にヘテロ原子を含んでもよい) (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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、
- (10)アリール基 (例、フェニル、ナフチル)、
- (11)ヘテロアリール基 (例、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル (例、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル)、テトラゾリル、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、オキサジアゾリル (例、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)、チアジアゾリル (例、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)、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プテリジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル)、
- (12)アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、tert - ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2 - ペンチルオキシ、3 - ペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、2 - ヘキシルオキシ)、
- (13)アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、イソブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ、n - ペンチルチオ、イソペンチルチオ、tert - ペンチルチオ、ネオペンチルチオ、2 - ペンチルチオ、3 - ペンチルチオ、n - ヘキシルチオ、2 - ヘキシルチオ)、
- (14)アリール基 (上記(10)と同義) で置換された、アルコキシ基 (上記(12)と同義)、
- (15)アリール基 (上記(10)と同義) で置換された、アルキルチオ基 (上記(13)と同義)、
- (16)ヘテロアリール基 (上記(11)と同義) で置換された、アルコキシ基 (上記(12)と同義)、
- (17)ヘテロアリール基 (上記(11)と同義) で置換された、アルキルチオ基 (上記(13)と同義)、
- (18)環状アルキル (環中にヘテロ原子を含んでもよい) オキシ基 (例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、アジリジニルオキシ、アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、モルホリニルオキシ)、
- (19)アリールオキシ基 (例、アリール基 (上記(10)と同義) が酸素原子に結合した基)、
- (20)ヘテロアリールオキシ基 (例、ヘテロアリール基 (上記(11)と同義) が酸素原子に結合した基)、
- (21)ハロゲノアルコキシ基 (例、ハロゲノアルキル基 (上記(8)と同義) が酸素原子に結

合した基)、

(22)ハロゲンアルキルチオ基(例、ハロゲンアルキル基(上記(8)と同義)が硫黄原子に結合した基)、

(23)ヒドロキシ基で置換された、アルコキシ基(上記(12)と同義)、

(24)アルコキシ基(上記(12)と同義)で置換された、アルコキシ基(上記(12)と同義)、

(25)アミノ基、

(26)アルキル基でモノまたはジ置換されたアミノ基、

ここで、「アルキル基」とは、 $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-ヘキシル等が挙げられる。

(27)カルバモイル基、

(28)アルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)でモノまたはジ置換されたカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル)

(29)スルファモイル基、

(30)アルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)でモノまたはジ置換されたスルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、エチルメチルスルファモイル)、

(31)アルカノイル基(例、水素原子若しくはアルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)が炭素原子に結合したカルボニル基)、

(32)アロイル基(例、アリール基(上記(10)と同義)が炭素原子に結合したカルボニル基)、

(33)アルキルスルホニルアミノ基(例、アルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)で置換されたスルホニルアミノ基)

(34)アリールスルホニルアミノ基(例、アリール基(上記(10)と同義)で置換されたスルホニルアミノ基)、

(35)ヘテロアリールスルホニルアミノ基(例、ヘテロアリール基(上記(11)と同義)で置換されたスルホニルアミノ基)、

(36)アシルアミノ基(例、アシル基で置換されたアミノ基)、

ここで、「アシル基」とは、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、または $C_{6-10}$ アリール基を有するアシル基である。当該 $C_{1-6}$ アルキル基、環状 $C_{3-6}$ アルキル基及び $C_{6-10}$ アリール基はそれぞれ上述のものが挙げられる。アシル基としては、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、パレロイル基、イソパレロイル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等が挙げられる、

(37)アルコキシカルボニルアミノ基(例、アルコキシ基(上記(12)と同義)で置換されたカルボニルアミノ基)、

(38)アルキルスルホニル基(例、アルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)で置換されたスルホニル基)、

(39)アルキルスルフィニル基(例、アルキル基(上記(26)における「アルキル基」と同義)で置換されたスルフィニル基)、

(40)アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基)、等が挙げられる。

置換基が2以上存在する場合は、それらは同一でも異なってもよい。

#### 【0118】

「シクロアルカン」とは、炭素数3~10、好ましくは炭素数3~8、より好ましくは炭素数3~6の炭素環であり、例えばシクロプロパン、シクロブタン、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、シクロノナンおよびシクロデカンが

10

20

30

40

50

挙げられる。

【0119】

「シクロアルケン」とは、炭素数3～10、好ましくは炭素数3～8、より好ましくは炭素数3～6の、分子内に二重結合を1つ以上有する非芳香族性の環状アルケンであり、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1,3-シクロヘキサジエンが挙げられる。

【0120】

「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルコキシカルボニル基を意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の基が挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記[置換基群A]で例示されたものが挙げられる。

10

【0121】

「ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基」及び「ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、それぞれ1または2以上のハロゲン基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。「ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基」としては、具体的には、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、およびその各異性体等の基が挙げられる。「ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、具体的には、1または2以上のハロゲン基で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味し、具体的には、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、クロロメトキシ、クロロエトキシ、ジクロロエトキシ、およびその各異性体等の基が挙げられる。

20

【0122】

「飽和又は不飽和の環状の基(ヘテロ原子を含んでもよい)」とは、飽和又は不飽和の炭素環(好ましくは炭素数5～15)又は複素環(好ましくは5員～15員)に由来する基を意味する。

飽和又は不飽和の炭素環としては、 $C_{5-15}$ の不飽和単環、二環もしくは三環式炭素環、その一部または全部が飽和されている単環、二環もしくは三環式炭素環、またはスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が挙げられる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、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、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ピフェニレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクタ-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環が挙げられる。

30

飽和又は不飽和の複素環としては、少なくとも1個の炭素原子以外に1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含有する5～15員の不飽和単環、二環もしくは三環式複素環、またはその一部または全部が飽和されている単環、二環もしくは三環式複素環を表わす。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、トリアジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジ

40

50

ン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シン  
 ノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベン  
 ゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾ  
 チアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザ  
 ン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 - カルボリン、アク  
 リジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジ  
 ン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナント  
 ロリン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリア  
 ゴリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジ  
 ン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピ  
 ペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒ  
 ドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、  
 テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼ  
 ピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、  
 テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセ  
 ピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒド  
 ロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒド  
 ロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾ  
 ール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テ  
 トラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ  
 アゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオ  
 キサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキ  
 サジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジ  
 ン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒ  
 ドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、  
 ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロ  
 チアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
 ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジ  
 アゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオ  
 モルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パー  
 ヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒド  
 ロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パ  
 ーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒ  
 ドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テ  
 トラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロ  
 フタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン  
 、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒ  
 ドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリ  
 ン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキ  
 サチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、  
 ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾ  
 ール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイ  
 ミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジ  
 アゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサ  
 ゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバ  
 ゴール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パー  
 ヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒド  
 ロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パー  
 ヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサ  
 インダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

【 0 1 2 3 】

「含窒素複素環」とは、上記「飽和又は不飽和の複素環」のうち、少なくとも1個の窒素原子を含むものを意味する。

【 0 1 2 4 】

「含窒素複素環」及び「飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）」は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記[置換基群A]で例示された基に加えアルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-ヘキシル）が挙げられる（以下、[置換基群B]）。 10

置換基が2以上存在する場合は、それらは同一でも異なってもよい。

【 0 1 2 5 】

「1又は2個のオキシ基で置換された6員の含窒素複素環」とは、上記「飽和又は不飽和の複素環」のうち、少なくとも1個の窒素原子を含む6員のものを意味し、該環の置換可能な位置で1又は2個のオキシ基が置換していることを特徴とする。「1又は2個のオキシ基で置換された6員の含窒素複素環」における「6員の含窒素複素環」としては、具体的には、ペリジン、ピリジン、ピラジン、ペペラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。「1又は2個のオキシ基で置換された6員の含窒素複素環」としては、好ましくは、オキソピリジン、ジオキソピリジン、オキソピリミジン、ジオキソピリミジン等 20  
が挙げられ、より好ましくはオキソピリジン又はジオキソピリミジンであり、特に好ましくはジオキソピリミジンである。

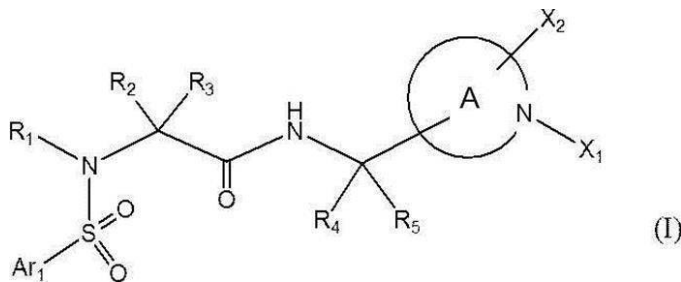
「1又は2個のオキシ基で置換された6員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記[置換基群A]及び[置換基群B]が挙げられる。

置換基が2以上存在する場合は、それらは同一でも異なってもよい。

本発明は、式(I)：

【 0 1 2 6 】

【化43】



【 0 1 2 7 】

[式中、各記号は上述と同義]

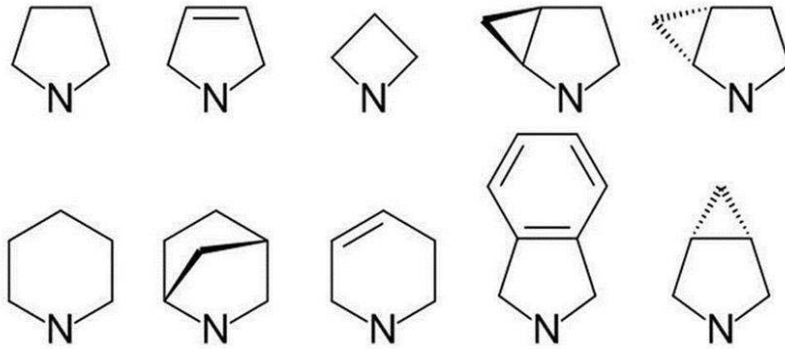
で表される化合物（以下、化合物(I)とも称する）、またはその医薬上許容される塩を提供する。 40

式(I)において、

$R_1$  は、水素又は置換基（例、 $C_{1-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ基、ハロゲン基）を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表し（好ましくは水素又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す）； $R_2$  は、水素、置換基（例、ヒドロキシ基）を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、好ましくはヒドロキシメチル）、又は置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基を表す。 $R_1$ と $R_2$ は一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成してもよい。好ましくは $R_1$ と $R_2$ は一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成する。ここで、 $R_1$ と $R_2$ が一緒になって形成する置換基を有してもよい含窒素環としては、以下の環が例示される。

【 0 1 2 8 】

## 【化44】



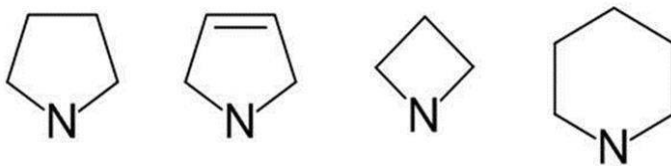
10

## 【0129】

好ましくは

## 【0130】

## 【化45】



20

## 【0131】

より好ましくは

## 【0132】

## 【化46】



30

## 【0133】

である。R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になって形成する含窒素環が有してもよい置換基としては、上記〔置換基群A〕で例示されたものが挙げられるが、好ましくは置換基を有さないか、あるいは、ヒドロキシ基及びハロゲノ基（例、フルオロ）が挙げられる。さらに好ましくは、当該含窒素環は置換基を有さない。

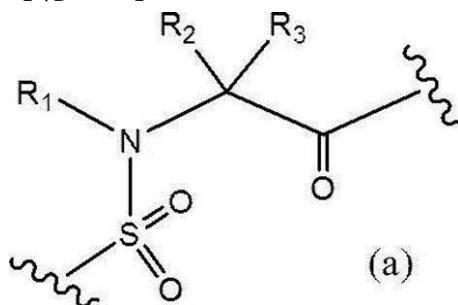
また、R<sub>1</sub>が水素で且つR<sub>2</sub>がC<sub>1</sub> - 6アルキル基である誘導体も同様に好ましい。

## 【0134】

式(I)中、部分構造(a)：

## 【0135】

## 【化47】



40

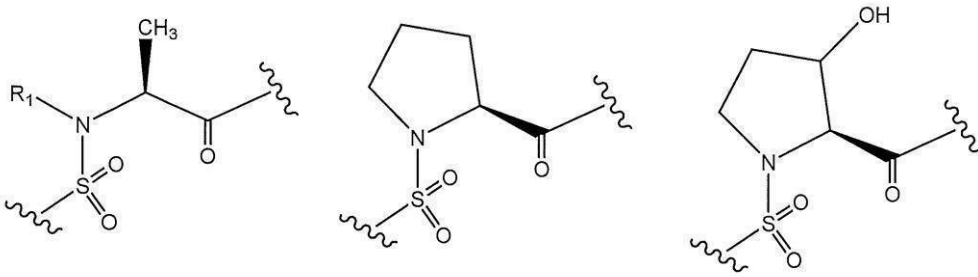
## 【0136】

は、下記のいずれかの基であることが好ましい。

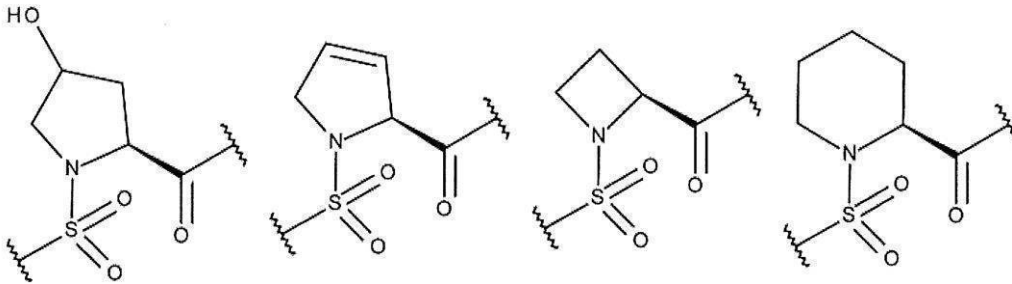
50

【 0 1 3 7 】

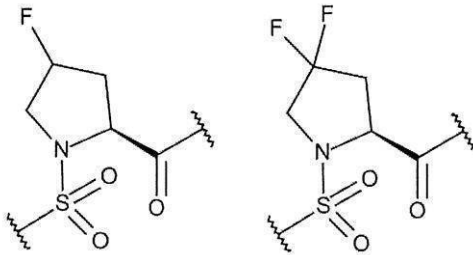
【 化 4 8 】



10



20

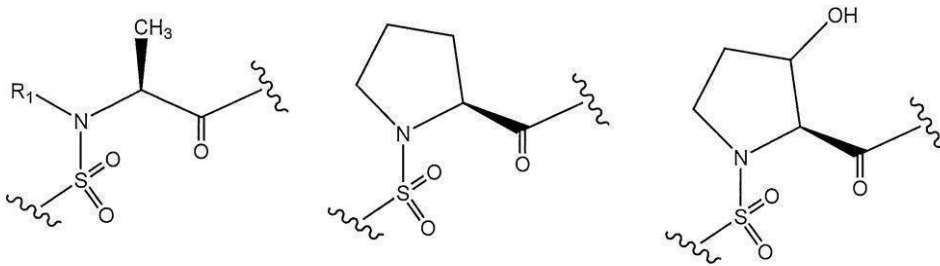


【 0 1 3 8 】

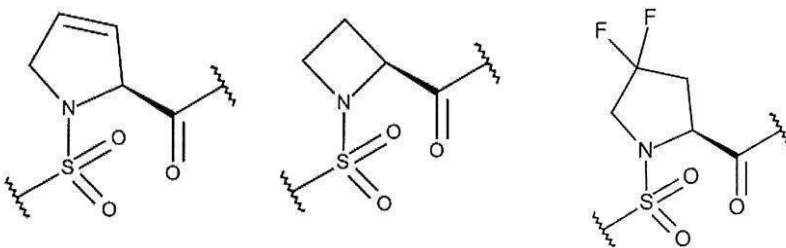
好ましくは、

【 0 1 3 9 】

【 化 4 9 】



30



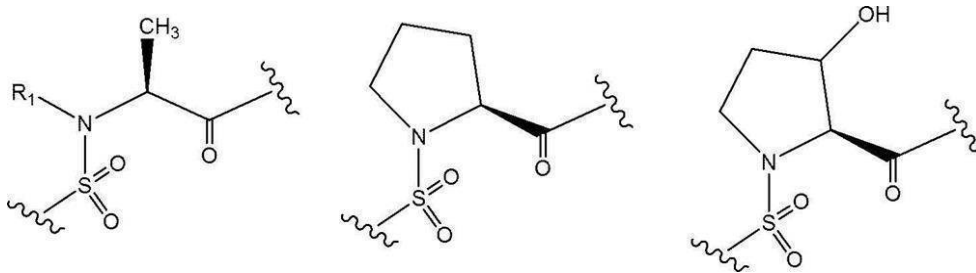
40

【 0 1 4 0 】

より好ましくは、

【 0 1 4 1 】

## 【化50】



## 【0142】

である。

式(I)中、 $R_3$ は、水素又は $C_{1-6}$ アルキル基を表し、好ましくは水素である。 $R_3$ は $R_2$ と一緒にシクロアルケン又はシクロアルカンを形成してもよい。

## 【0143】

式(I)において、環Aは、1又は2個のオキソ基で置換された6員の含窒素複素環を表す。「1又は2個のオキソ基で置換された6員の含窒素複素環」としては、好ましくは、オキソピリジン、ジオキソピリジン、オキソピリミジン、ジオキソピリミジン等が挙げられ、より好ましくはオキソピリジン又はジオキソピリミジンであり、特に好ましくはジオキソピリミジンである。

## 【0144】

式(I)中、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって水素又は $C_{1-6}$ アルキル基を表すが、あるいは $R_4$ と $R_5$ は一緒になってシクロアルカン(例、シクロプロパン)を形成してもよい。好ましくは、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって水素又は $C_{1-6}$ アルキル基を表し(ここで、 $R_4$ と $R_5$ は一緒になってシクロアルカンを形成しない)、より好ましくは $R_4$ 及び $R_5$ はともに水素である。

## 【0145】

式(I)において、 $Ar_1$ は、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリール基または置換基を有してもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を表す。 $Ar_1$ は、好ましくは置換基(好ましくは、ハロゲン原子)を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、アルキル基)を有してもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリール基であり、より好ましくは置換基(好ましくは、ハロゲン原子)を有してもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリール基、さらに好ましくは無置換もしくはハロゲン原子で置換されたベンゾフラニル基である。

## 【0146】

式(I)中、 $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方は下記群Aから選択される1種であり、もう一方は置換基を有してもよいアルキル基(置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい)又は水素原子である。ここで、環Aがピリドン骨格を有する環の場合、 $X_1$ は水素原子ではなく、また、 $X_1$ 及び $X_2$ がともに水素原子である場合も除く。

(群A)

- (a) 水素、
- (b)  $-C_y$ 、
- (c)  $-C(R_{x_1}R_{x_2})-C_y$ 、
- (d)  $-C(R_{x_1}R_{x_2})-C(R_{x_3}R_{x_4})-C_y$ 、
- (e)  $-C(R_{x_1})=C(R_{x_2})-C_y$ 、
- (f)  $-O-C_y$ 、
- (g)  $-O-C(R_{x_1}R_{x_2})-C_y$ 、
- (h)  $-C(R_{x_1}R_{x_2})-O-C_y$ 、
- (i)  $-S(O)_n-C_y$ 、
- (j)  $-S(O)_n-C(R_{x_1}R_{x_2})-C_y$ 、
- (k)  $-C(R_{x_1}R_{x_2})-S(O)_n-C_y$ 、
- (l)  $-N(R_{x_5})-C_y$ 、

10

20

30

40

50

- (m) -  $N(R_{x5}) - C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、  
 (n) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - N(R_{x5}) - Cy$ 、  
 (o) -  $C(O) - N(R_{x5}) - Cy$ 、  
 (p) -  $N(R_{x5}) - C(O) - Cy$ 、  
 (q) -  $S(O)m - N(R_{x5}) - Cy$ 、  
 (r) -  $N(R_{x5}) - S(O)m - Cy$ 、又は  
 (s) -  $O - S(O)m - Cy$ を表し、

好ましくは、

- (b) -  $Cy$ 、  
 (c) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、  
 (d) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - C(R_{x3}R_{x4}) - Cy$ 、  
 (e) -  $C(R_{x1}) = C(R_{x2}) - Cy$ 、  
 (f) -  $O - Cy$ 、  
 (g) -  $O - C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、  
 (h) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - O - Cy$ 、  
 (i) -  $S(O)n - Cy$ 、  
 (j) -  $S(O)n - C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、  
 (k) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - S(O)n - Cy$ 、  
 (l) -  $N(R_{x5}) - Cy$ 、

10

- (m) -  $N(R_{x5}) - C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、  
 (n) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - N(R_{x5}) - Cy$ 、  
 (o) -  $C(O) - N(R_{x5}) - Cy$ 、  
 (p) -  $N(R_{x5}) - C(O) - Cy$ 、  
 (q) -  $S(O)m - N(R_{x5}) - Cy$ 、又は  
 (r) -  $N(R_{x5}) - S(O)m - Cy$ を表し、

20

さらに好ましくは

- (b) -  $Cy$ 、  
 (d) -  $C(R_{x1}R_{x2}) - C(R_{x3}R_{x4}) - Cy$ 、  
 (f) -  $O - Cy$ 、  
 (g) -  $O - C(R_{x1}R_{x2}) - Cy$ 、

30

特に好ましくは

- (b) -  $Cy$ を表す。

(各記号の定義は式(I)で定義される通りである)

【0147】

$Cy$ は、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基(ヘテロ原子を含んでもよい)を表し、単環あるいは二環式の飽和又は不飽和の環状の基(ヘテロ原子を含んでもよい)が好ましく、より好ましくは、単環の飽和又は不飽和の環状の基(ヘテロ原子を含んでもよい)である。具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、トリアジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピランが好ましく、さらに好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランであり、特に好ましくはベンゼン、ピリジンである。

40

【0148】

$Cy$ に関して、「飽和又は不飽和の環状の基(ヘテロ原子を含んでもよい)」が有してもよい置換基としては上記[置換基群B]で例示されたものが挙げられるが、好ましくは

50

無置換、アルキル基、アルケニル基、ハロゲノアルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、ハロゲノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アミノ基、アルキル基でモノまたはジ置換されたアミノ基、シアノ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキル基でモノまたはジ置換されたカルバモイル基、アシルアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、無置換、ハロゲノ基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基である。

【0149】

$R_{x1}$ 、 $R_{x2}$ 、 $R_{x3}$ 、 $R_{x4}$ 、及び $R_{x5}$ は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基又は置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を表す。好ましくは水素である。

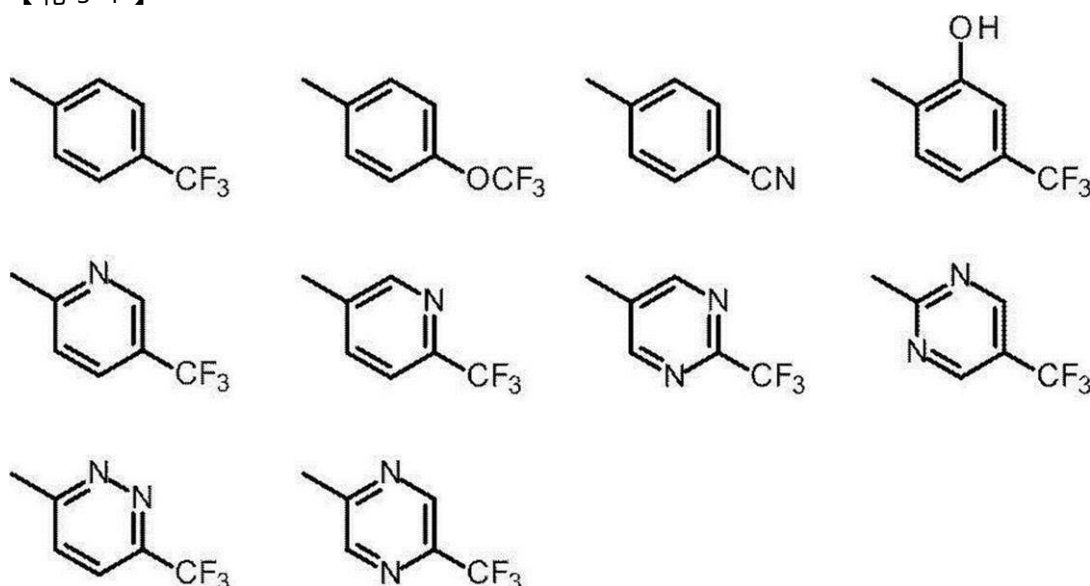
10

【0150】

$C_y$ は、好ましくは下図で示されるいずれかの基：

【0151】

【化51】



20

30

【0152】

である。

【0153】

$C_y$ としては、また、下図で示されるいずれかの基であることも好ましい。

【0154】



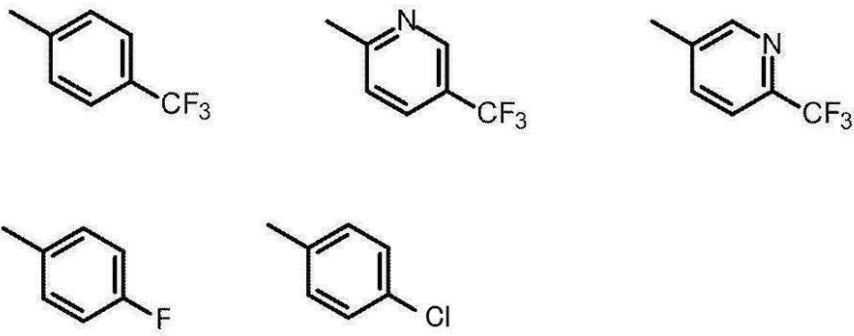
40

【0155】

$C_y$ としては、特に、下図で示されるいずれかの基であることが好ましい。

【0156】

【化52】



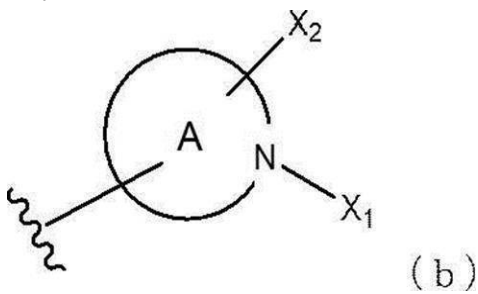
10

【0157】

式(I)中、  
環Aを含む部分構造(b)：

【0158】

【化53】



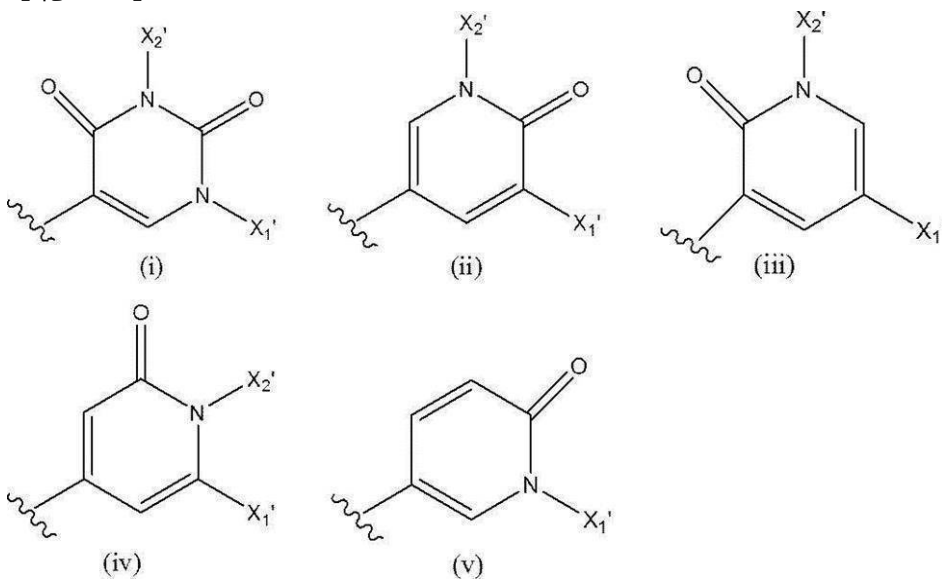
20

【0159】

は下図のいずれかの基：

【0160】

【化54】



30

40

【0161】

[式中、  
X<sub>1</sub>'は、下記群Bから選択される1種であり；  
(群B)

50

- C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C ( R<sub>x 3</sub> R<sub>x 4</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> ) = C ( R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- O - C y、
- O - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - O - C y、
- S ( O ) n - C y、
- S ( O ) n - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - S ( O ) n - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、
- C ( O ) - N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C ( O ) - C y、
- S ( O ) m - N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - S ( O ) m - C y、
- O - S ( O ) m - C y

10

ここで、nは、0～2の整数を表し；mは、1又は2を表し；C yは、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し；R<sub>x 1</sub>、R<sub>x 2</sub>、R<sub>x 3</sub>、R<sub>x 4</sub>、及びR<sub>x 5</sub>は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を表し；X<sub>2</sub>'は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す]

20

であることが好ましい。

より好ましくは、環Aを含む部分構造（b）は式（i）、（ii）、（iii）又は（v）で表される基であり、特に好ましくは式（i）で表される基である。

式（I）で表される化合物を本発明化合物とも称する場合がある。

#### 【0162】

好ましい本発明化合物としては以下の化合物が挙げられる。

30

（1）式（I）中、

- R<sub>1</sub>が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；
- R<sub>2</sub>が、水素又は置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；
- R<sub>3</sub>が、水素であり；
- R<sub>4</sub>が、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；
- R<sub>5</sub>が、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；
- X<sub>1</sub>が、

- C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C ( R<sub>x 3</sub> R<sub>x 4</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> ) = C ( R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- O - C y、
- O - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - O - C y、
- S ( O ) n - C y、
- S ( O ) n - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - S ( O ) n - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、
- N ( R<sub>x 5</sub> ) - C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - C y、
- C ( R<sub>x 1</sub> R<sub>x 2</sub> ) - N ( R<sub>x 5</sub> ) - C y、

40

50

- C(O) - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - C(O) - Cy、
- S(O)<sub>m</sub> - N(R<sub>x5</sub>) - Cy、
- N(R<sub>x5</sub>) - S(O)<sub>m</sub> - Cy、又は
- O - S(O)<sub>m</sub> - Cyであり；

X<sub>2</sub> が、置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）である化合物 [化合物 I - 1] ；

(2) 式 (I) 中、1 又は 2 個のオキソ基で置換された 6 員の含窒素複素環がオキソピリジン、ジオキソピリジン、オキソピリミジン、ジオキソピリミジンからなる群より選択されるものである化合物 [化合物 I - 2]、特にオキソピリジン又はジオキソピリミジンである化合物 [化合物 I - 2 - 1] ；

10

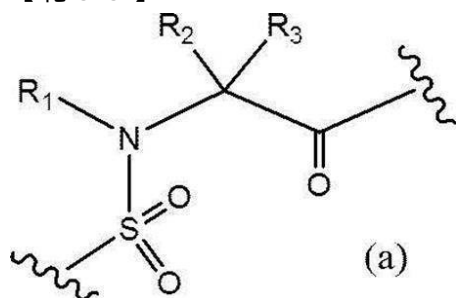
(3) 式 (I) 中、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、一緒になって置換基を有してもよい含窒素環を形成している化合物 [化合物 I - 3] ；

(4) 式 (I) 中、R<sub>1</sub> が水素、R<sub>2</sub> が C<sub>1-6</sub> アルキル基である化合物 [化合物 I - 4] ；

(5) 式 (I) 中、部分構造 (a) ；

【0163】

【化55】



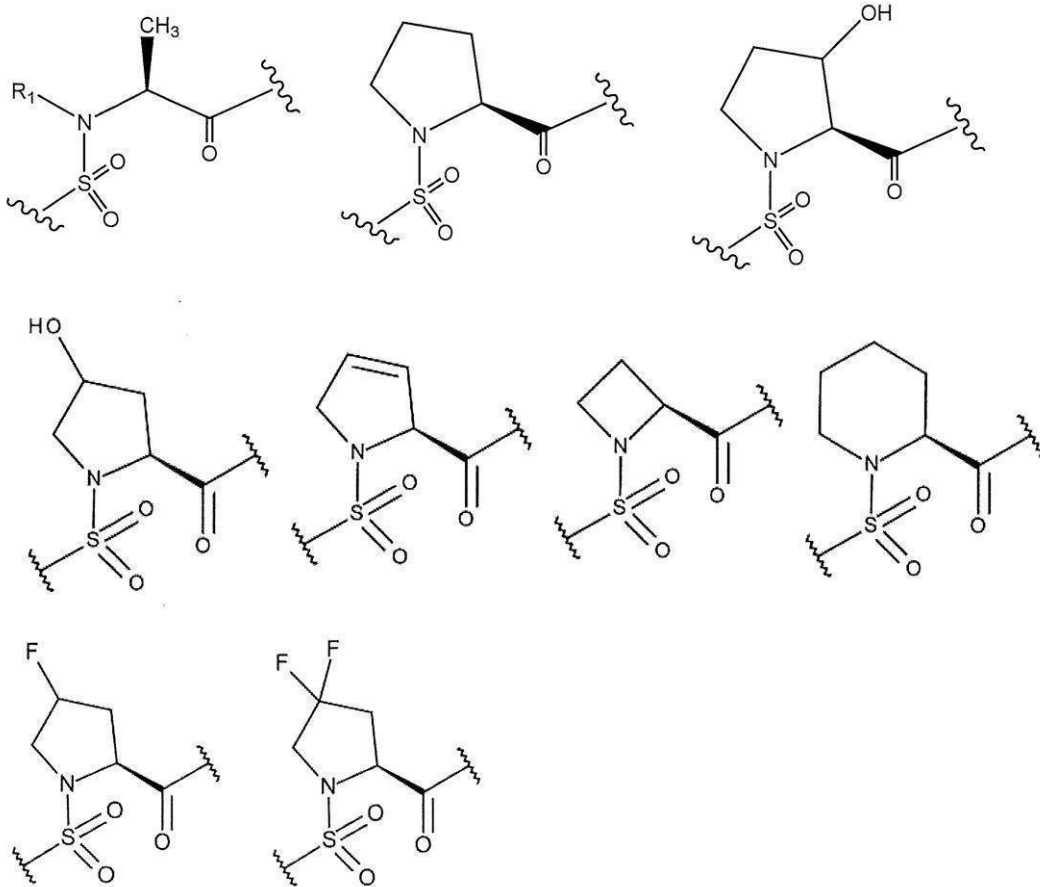
20

【0164】

が下図のいずれかの基：

【0165】

【化56】



10

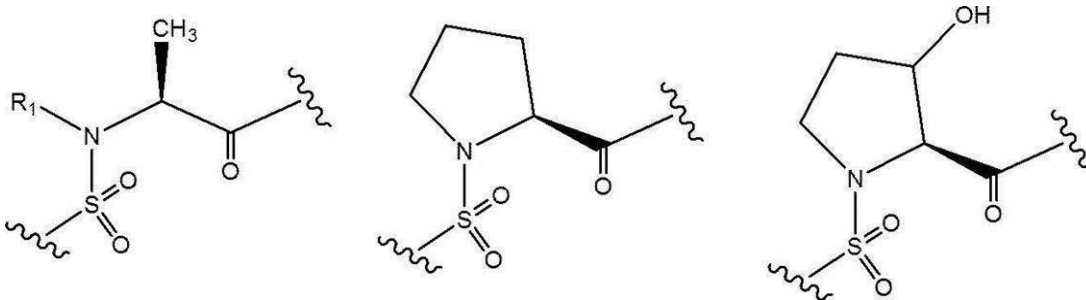
20

【0166】

である化合物【化合物I-5】、特に部分構造(a)が下図のいずれかの基：

【0167】

【化57】



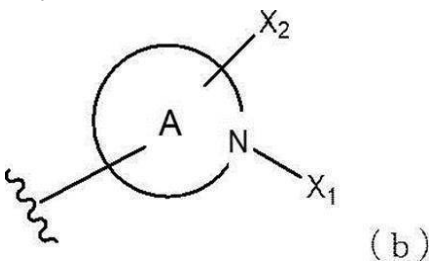
30

【0168】

である化合物【化合物I-5-1】；  
(6)式(I)中、環Aを含む部分構造(b)：

【0169】

【化58】



40

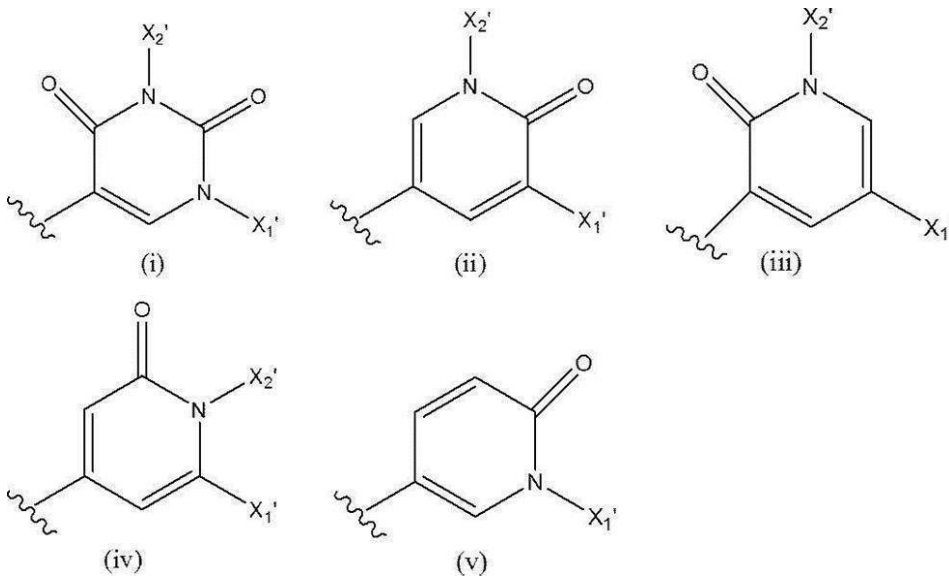
【0170】

50

が下図のいずれかの基：

【 0 1 7 1 】

【 化 5 9 】



10

【 0 1 7 2 】

[ 式中、

$X_1'$  は、下記群 B から選択される1種であり；

( 群 B )

- C y、
- C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - C y、
- C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - C (  $R_{x_3} R_{x_4}$  ) - C y、
- C (  $R_{x_1}$  ) = C (  $R_{x_2}$  ) - C y、
- O - C y、
- O - C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - C y、
- C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - O - C y、
- S ( O )  $n$  - C y、
- S ( O )  $n$  - C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - C y、
- C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - S ( O )  $n$  - C y、
- N (  $R_{x_5}$  ) - C y、
- N (  $R_{x_5}$  ) - C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - C y、
- C (  $R_{x_1} R_{x_2}$  ) - N (  $R_{x_5}$  ) - C y、
- C ( O ) - N (  $R_{x_5}$  ) - C y、
- N (  $R_{x_5}$  ) - C ( O ) - C y、
- S ( O )  $m$  - N (  $R_{x_5}$  ) - C y、
- N (  $R_{x_5}$  ) - S ( O )  $m$  - C y、
- O - S ( O )  $m$  - C y

20

30

40

ここで、 $n$  は、0 ~ 2 の整数を表し； $m$  は、1 又は 2 を表し；C y は、置換基を有してもよい飽和又は不飽和の環状の基（ヘテロ原子を含んでもよい）を表し； $R_{x_1}$ 、 $R_{x_2}$ 、 $R_{x_3}$ 、 $R_{x_4}$  及び  $R_{x_5}$  は、同一又は異なって、水素、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基又は置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基を表し；

$X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す] である化合物 [ 化合物 I - 6 ]、特に部分構造 ( b ) が式 ( i )、( ii )、( iii ) 又は ( v ) である化合物 [ 化合物 I - 6' ]、特に部分構造 ( b ) が式 ( i ) である化合物 [ 化合物 I - 6'' ]；

( 7 ) 式 ( I ) 中、 $Ar^1$  が、ハロゲノ基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および  $C_{1-6}$  アルキル基から選択される置換基を 1 個以上有する C

50

6-10 アリール基、あるいは、ハロゲノ基、ハロゲノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される置換基を1個以上有するC<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基である化合物[化合物I-7];

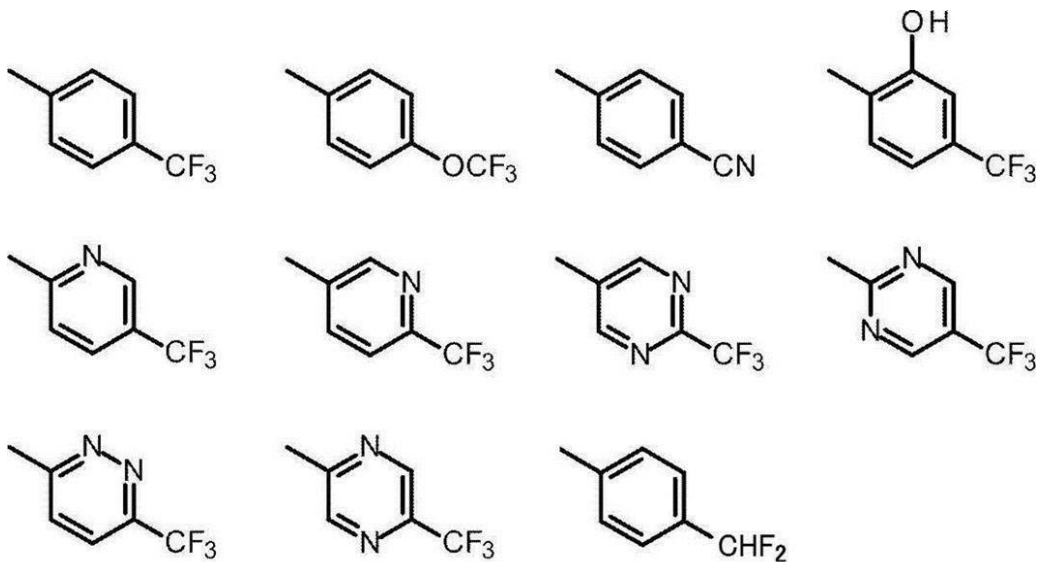
(8) 化合物I-6、化合物I-6'又は化合物I-6''のうち、X<sub>1'</sub>が、-Cy、-O-Cy、-O-CH<sub>2</sub>-Cy、又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cyである化合物[化合物I-6-1]、特にX<sub>1'</sub>が-Cyである化合物[化合物I-6-2];

(9) 化合物I-6-1又は化合物I-6-2のうち、Cyが、置換基を有してもよいベンゼン、置換基を有してもよいピリジン、置換基を有してもよいピリミジン、置換基を有してもよいピリダジン、あるいは、置換基を有してもよいピラジンである化合物[化合物I-6-3];

(10) 化合物I-6-1又は化合物I-6-2のうち、Cyが下図で示されるいずれかの基

【0173】

【化60】

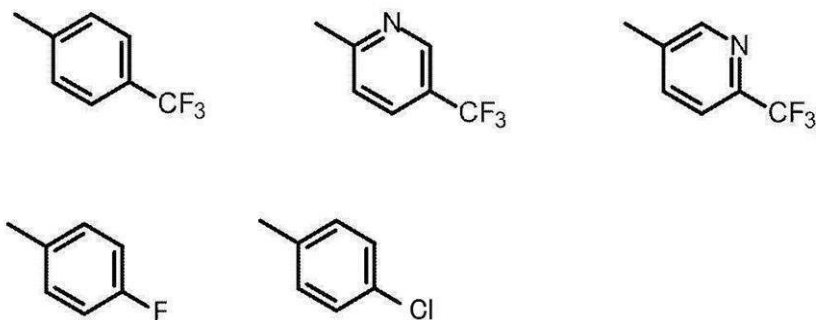


【0174】

である化合物[化合物I-6-4]; 特にCyが下図で示されるいずれかの基

【0175】

【化61】



【0176】

である化合物[化合物I-6-4']、特にCyが下図で示されるいずれかの基

【0177】

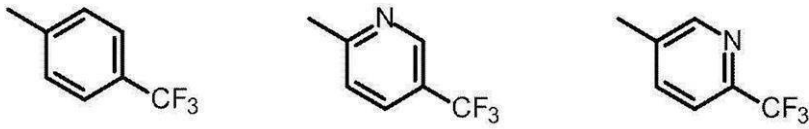
10

20

30

40

【化62】



【0178】

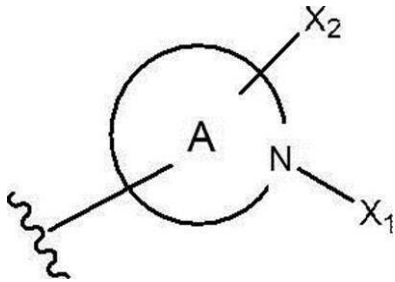
である化合物[化合物I - 6 - 4'']、;

10

(11)式(I)中、 $R_4$ および $R_5$ が水素であり;環Aを含む部分構造(b):

【0179】

【化63】



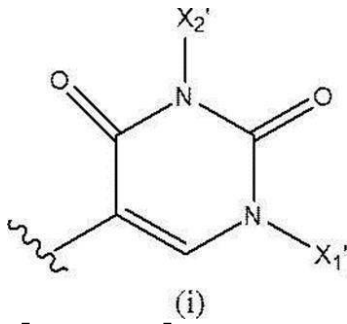
20

【0180】

が下記式(i):

【0181】

【化64】



30

【0182】

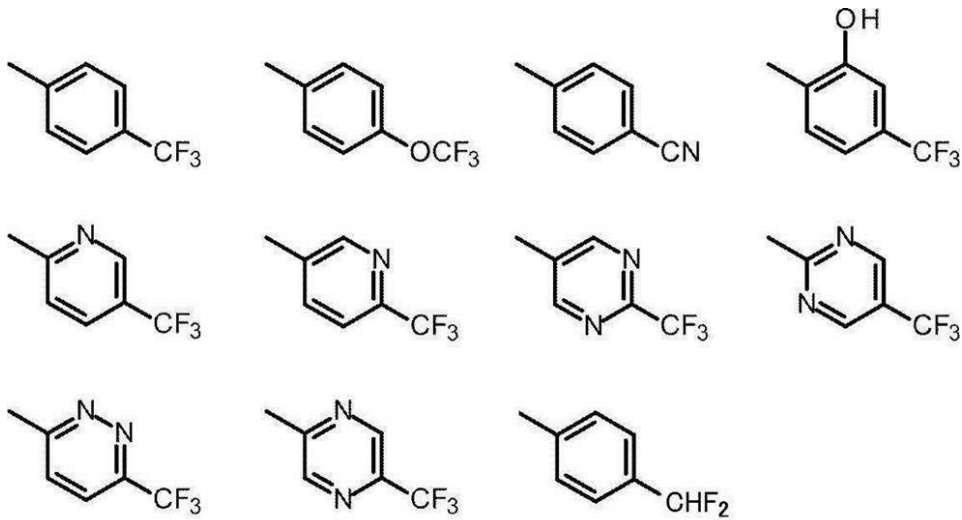
[式中、

$X_{1'}$ が-Cyであり;

Cyが下図で示されるいずれかの基;

【0183】

【化65】



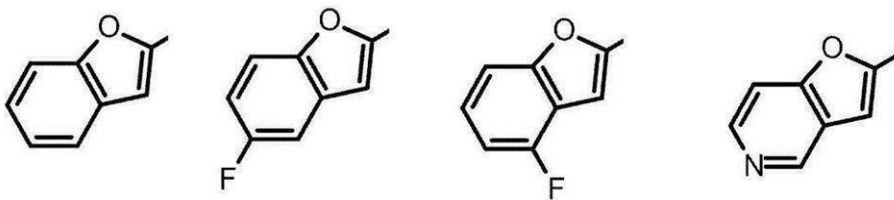
10

【0184】

であり  $\text{Ar}_1$  が下図のいずれかの基：

【0185】

【化66】



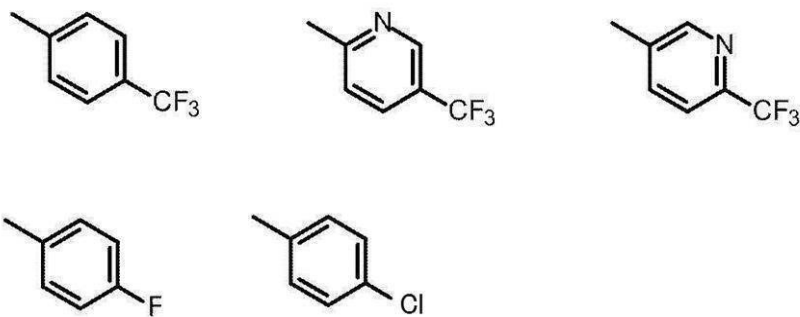
20

【0186】

である化合物 [化合物 I - 8] ; 特に  $\text{Cy}$  が下図で示されるいずれかの基

【0187】

【化67】



30

【0188】

である化合物 [化合物 I - 8']。

(12) 式 (I) 中、 $\text{R}_4$  および  $\text{R}_5$  が水素であり；

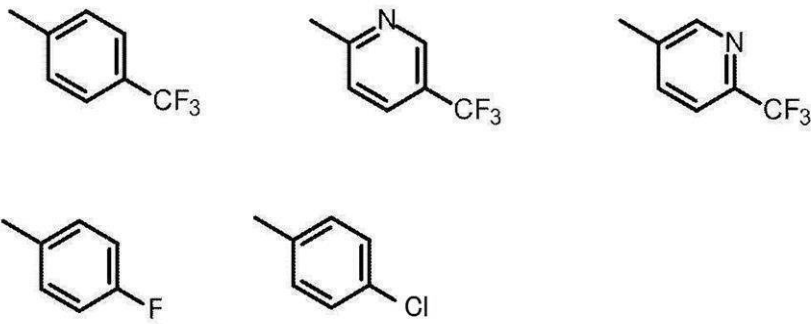
環 A を含む部分構造 (b) が式 (i)、(ii)、(iii) 又は (v) で表される基であり；

 $\text{X}_1'$  が  $-\text{Cy}$  であり； $\text{Cy}$  が下図で示されるいずれかの基：

【0189】

40

【化68】



10

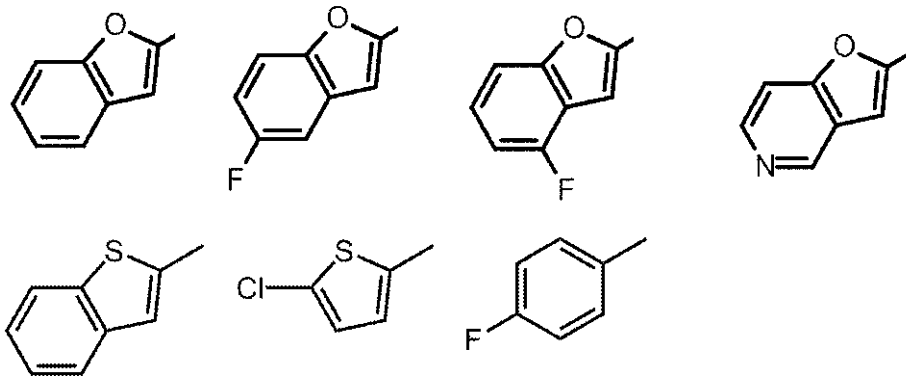
【0190】

であり；

Ar<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【0191】

【化69】



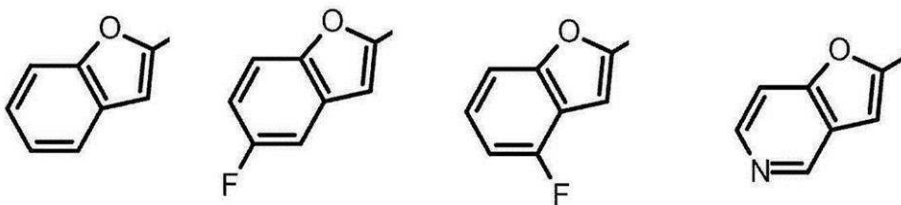
20

【0192】

である化合物【化合物I-9】、特にAr<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【0193】

【化70】



30

【0194】

である化合物【化合物I-9'】。

(12)式(I)中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が水素であり；

環Aを含む部分構造(b)が式(i)で表される基であり；

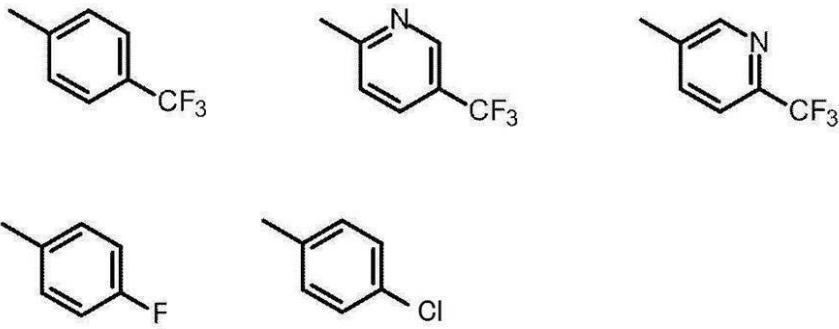
X<sub>1</sub>'が-Cyであり；

Cyが下図で示されるいずれかの基：

【0195】

40

【化71】



10

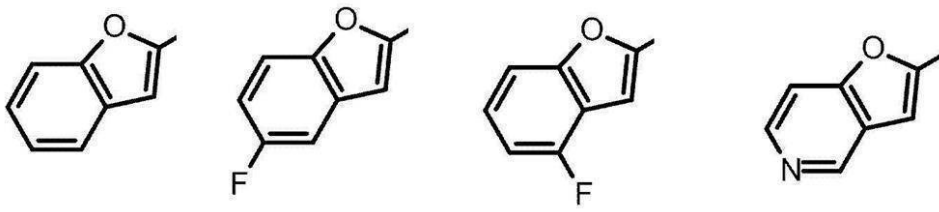
【0196】

であり；

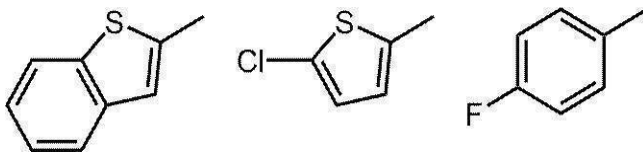
Ar<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【0197】

【化72】



20



30

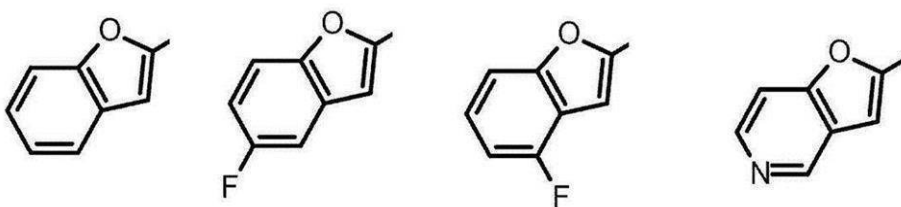
【0198】

である化合物【化合物I-10】。

(13)式(I)中、Ar<sub>1</sub>が下図のいずれかの基：

【0199】

【化73】



40

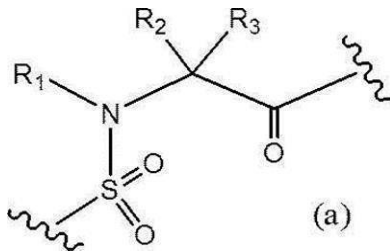
【0200】

であり；

部分構造(a)：

【0201】

【化74】

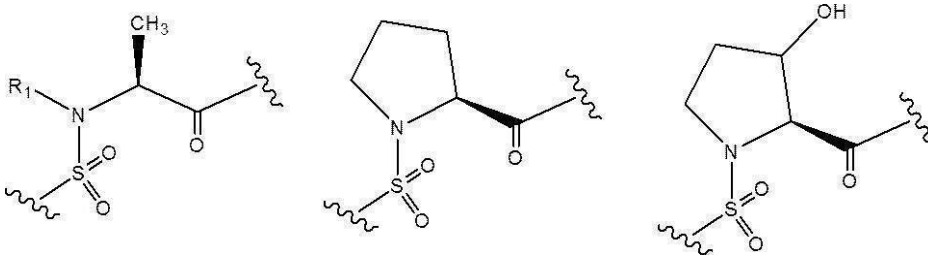


【0202】

が下図のいずれかの基：

【0203】

【化75】



【0204】

であり；

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；

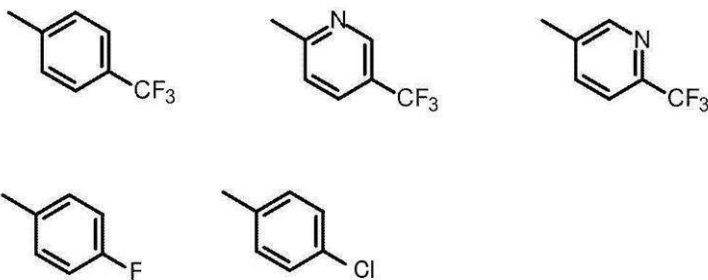
環Aを含む部分構造 (b) が式 (i)、(ii)、(iii) 又は (v) で表される基であり；

X<sub>1</sub>' が -Cy であり；

Cy が下図で示されるいずれかの基：

【0205】

【化76】



【0206】

である化合物 [化合物 I - 11]、特に環Aを含む部分構造 (b) が式 (i) で表される基である化合物 [I - 11']。

【0207】

本発明化合物として好ましくは、後述の実施例記載の化合物であり、より好ましくは、実施例 1、2、3、4、5 及び 8 であり、いっそう好ましくは、実施例 1、3 及び 4 の化合物が挙げられる。

本発明化合物として、実施例 10、11、13、15 ~ 24、27、29、30、33、34、37、40 ~ 43、45、46、49 及び 51 の化合物もまた好ましく、特に実施例 16、18、21、23、30 及び 34 の化合物が好ましい。

【0208】

本発明化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬上許容されるものであればよく

10

20

30

40

50

、例えば、式中にカルボキシル基等の酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げられる。塩を形成する方法としては、本発明化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

10

#### 【0209】

本発明化合物には、光学異性体、立体異性体、互変異性体、回転異性体、あるいは、それらの任意比率による混合物も包含される。これらは自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、光学異性体は、光学活性な合成中間体を用いる、または、合成中間体もしくは最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより得ることができる。

さらに、安定同位体や放射性同位体も含まれる。

20

#### 【0210】

本発明化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

#### 【0211】

本発明化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、活性本体がカルボキシル基やリン酸基を含む場合はそれらのエステル、アミド等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明化合物をプロドラッグ化する際にはアミノ酸、糖類と結合していてもよい。

#### 【0212】

本発明には、本発明化合物の代謝物も含まれる。本発明化合物の代謝物とは、本発明化合物が生体内の代謝酵素等で変換された化合物を示す。例えば本発明化合物のベンゼン環上に代謝によって水酸基が導入された化合物、本発明化合物のカルボン酸部分、あるいは代謝によって付加された水酸基にグルクロン酸、グルコース、アミノ酸が結合した化合物等が挙げられる。

30

#### 【0213】

本発明化合物は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対しTRPA1アンタゴニスト活性を有するため、医薬として使用することができ、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬的に許容し得る担体とともに混合した医薬組成物として、通常経口が好ましいが、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、吸入等のルート）により投与することもできる。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で1 $\mu$ g~10g、非経口投与の場合で0.01 $\mu$ g~1gを用い、1日1回~数回あるいは数日に1回投与する。また、上記医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の約0.01重量%~100重量%である。

40

#### 【0214】

本発明の医薬組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸

50

濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

【0215】

このような医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デポー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トローチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤（錠）、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、貼付剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

【0216】

本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、本発明化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、糖衣剤、デポー剤、またはシロップ剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガカント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

【0217】

注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

【0218】

また、本発明化合物は前述のとおり、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、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、サル、ヒト等、好ましくはヒト）に対して、TRPA1アンタゴニスト活性を有しているため、TRPA1アンタゴニストとして有用である。さらに、本発明化合物は、TRPA1が関与する疾患の予防及び/または治療に利用可能性があり、本発明化合物は当該疾患の予防及び/または治療用の医薬として提供され得る。

TRPA1が関与する疾患としては、疼痛関連疾患、消化器疾患、肺疾患、膀胱疾患、炎症性疾患、皮膚疾患、及び神経疾患等が挙げられる。

疼痛関連疾患としては、具体的には、慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、帯状疱疹後疼痛、ニューロパチー、神経痛、糖尿病性ニューロパチー、HIV関連ニューロパチー、神経損傷、関節リウマチ痛、骨関節炎痛、背痛、腰痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛症、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、生理痛、内臓痛、術後疼痛等が挙げられる。

消化器疾患としては、機能性胃腸障害{嚥下障害、機能性胃腸症(FD)、過敏性腸症候群(IBS)、機能性腹痛症候群}、逆流性食道炎(GERD)、潰瘍、炎症性腸疾患(IBD)、嘔吐(癌化学療法誘発性嘔吐)、膵炎等が挙げられる。

肺疾患としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支収縮等が挙げられる。

膀胱疾患としては、過活動膀胱、排尿異常、膀胱炎等が挙げられる。

炎症性疾患としては、火傷、骨関節炎等が挙げられる。

皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、掻痒症等が挙げられる。

神経疾患としては、抗がん剤誘発神経障害等が挙げられる。

10

20

30

40

50

TRPA1が関与する疾患としては、好ましくは、慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、機能的胃腸障害、逆流性食道炎、炎症性腸疾患、掻痒症、抗がん剤誘発神経障害等が挙げられる。

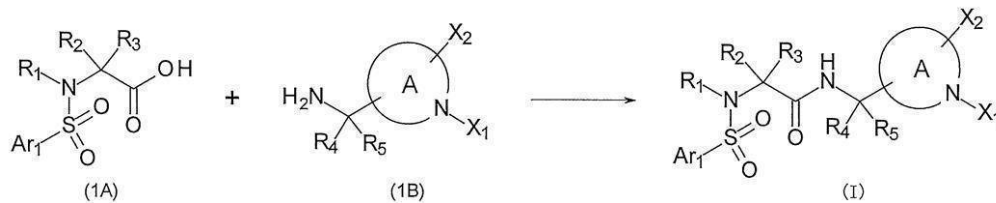
【0219】

以下に本発明化合物のうち代表的な化合物の製造方法を以下に示すが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。なお、図中の各記号は特に断りの無い限り上述と同義である。

化合物(I)は、例えば以下のように合成することが出来る。

【0220】

【化77】



10

【0221】

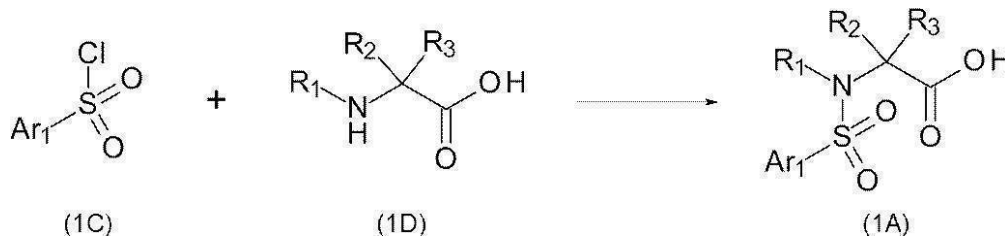
カルボン酸誘導体(1A)とアミン誘導体(1B)とを例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の存在下または非存在下で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)に代表されるような縮合剤をトリエチルアミン等の塩基存在下または非存在下で反応させることで、目的とする化合物(I)を製造する事が出来る。

20

上記カルボン酸誘導体(1A)は以下のようにして、合成することが可能である。

【0222】

【化78】



30

【0223】

スルホニルクロリド誘導体(1C)とアミン誘導体(1D)とを例えばテトラヒドロフラン、水の混合溶媒等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水酸化ナトリウム等の塩基存在下で反応させることでカルボン酸誘導体(1A)を合成できる。なお、アミン誘導体(1D)のカルボン酸は必要があれば適切な保護基、例えばメチル、エチル、ベンジル、tert-ブチル等で保護し、上記のスルホンアミド化の後に酸処理等の適切な方法で保護基を除去することにより、カルボン酸誘導体(1A)を合成することもできる。

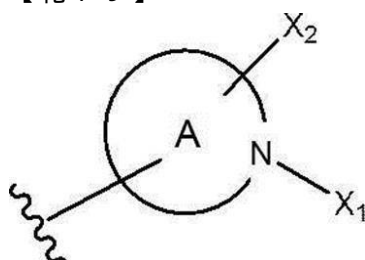
【0224】

例えば式(1B)中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が水素であり；環Aを含む部分構造(b)：

40

【0225】

【化79】



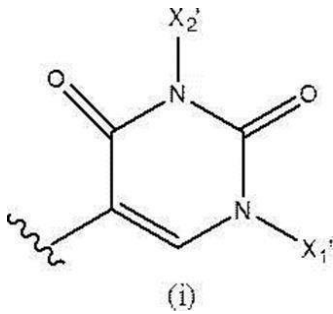
【0226】

50

が下記式 (i) :

【 0 2 2 7 】

【 化 8 0 】



10

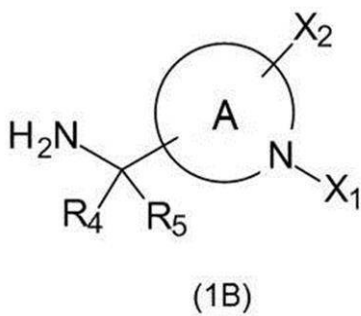
【 0 2 2 8 】

[ 式中、

$X_1'$  が - Cy であり  $X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基 (置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい) を表す ] であるとき、すなわち

【 0 2 2 9 】

【 化 8 1 】



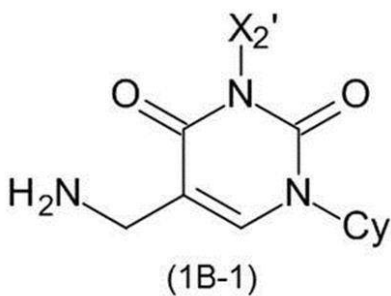
20

【 0 2 3 0 】

が

【 0 2 3 1 】

【 化 8 2 】



30

【 0 2 3 2 】

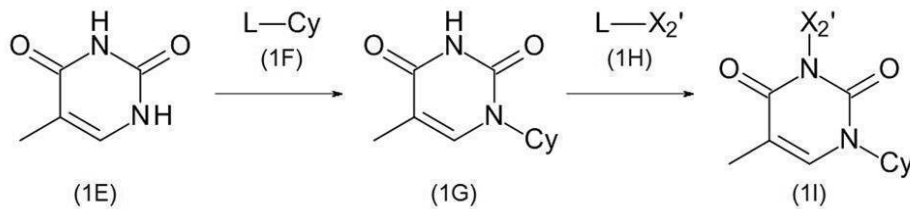
[ 式中、

$X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基 (置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい) を表す ] で示される化合物 ( 1 B - 1 ) の合成方法を以下に示す。

【 0 2 3 3 】

40

【化83】



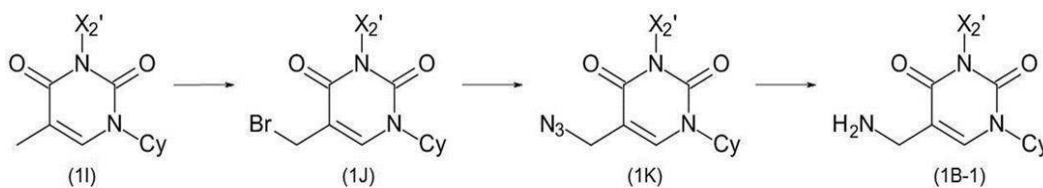
【0234】

チミン(1E)とハロゲン誘導体(1F)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)とを、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばヨウ化銅(I)等の触媒並びに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の配位子の存在下で反応させることで得られるチミン誘導体(1G)を、ハロゲン誘導体(1H)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)と、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下で反応させることでチミン誘導体(1I)を合成できる。

10

【0235】

【化84】



20

【0236】

チミン誘導体(1I)を、例えば四塩化炭素等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばN-プロモこはく酸イミドのような臭素化剤と、2,2'-アゾビスイソブチロニトリルのようなラジカル開始剤の存在下で加熱することで合成できるプロミド誘導体(1J)に、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばアジ化ナトリウムのようなアジド化剤を作用させることでアジド誘導体(1K)を合成することが出来る。得られたアジド誘導体(1K)を、例えば水、メタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばパラジウム/炭素、水酸化パラジウム、リンドラー触媒、白金/炭素等の触媒の存在下、例えば酢酸又は塩酸等の酸の存在下又は非存在下、常圧又は加圧の水素雰囲気下で還元することで目的とする化合物(1B-1)を製造する事が出来る。

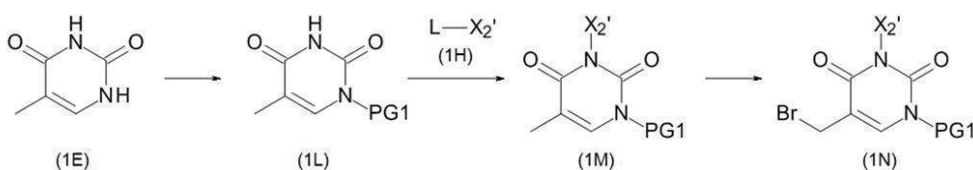
30

【0237】

また、アミン誘導体(1B-1)は以下のようにも合成できる。

【0238】

【化85】



40

【0239】

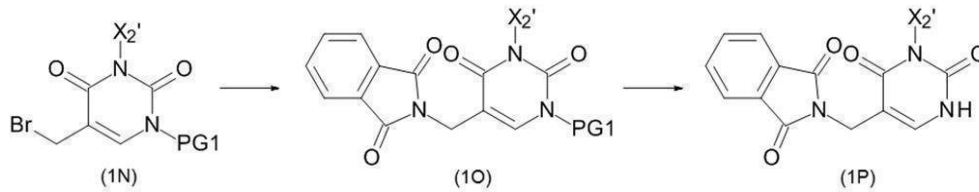
チミン(1E)を、例えばtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)やベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)等の適当な保護基で保護して得られるチミン保護体(1L)(式中PG1はtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)やベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)等の適当な保護基を示す)を、ハロゲン誘導体(1H)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)と、例えばN,N-ジメチルホルムアミドやエタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在

50

下で反応させることでチミン誘導体 (1M) を合成できる。チミン誘導体 (1M) を、例えば四塩化炭素等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばN-プロモこはく酸イミドのような臭素化剤と、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリルのようなラジカル開始剤の存在下で加熱することでプロミド誘導体 (1N) を合成することができる。

【0240】

【化86】



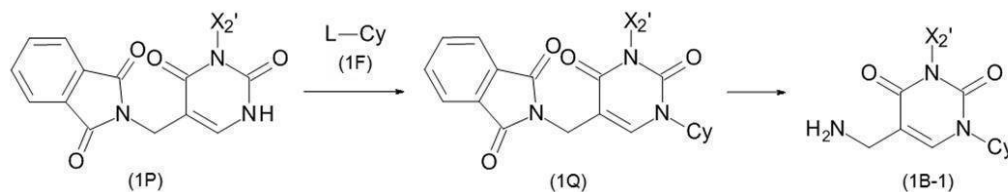
10

【0241】

プロミド誘導体 (1N) に、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下でフタルイミドを作用させることで得られるフタルイミド誘導体 (1O) の保護基 PG1 を、酸処理あるいは加水素分解等の適当な方法により脱保護することでチミン誘導体 (1P) を合成することが出来る。

【0242】

【化87】



20

【0243】

チミン誘導体 (1P) とハロゲン誘導体 (1F) (式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す) とを、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばヨウ化銅 (I) 等の触媒並びに1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の配位子の存在下で反応させることで得られる化合物 (1Q) に、例えばエタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばヒドラジン等を作用させることでフタロイル基を除去することで目的とする化合物 (1B-1) を製造する事が出来る。

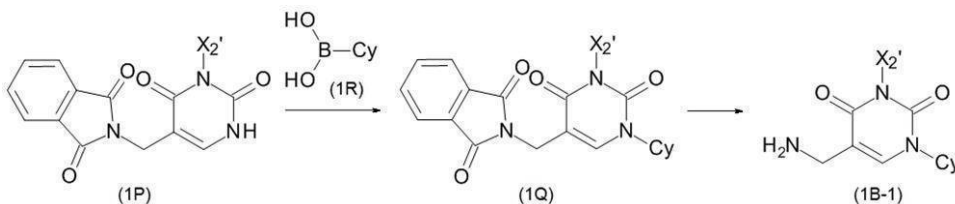
30

【0244】

また、アミン誘導体 (1B-1) は以下のようにも合成できる。

【0245】

【化88】



40

【0246】

上述のチミン誘導体 (1P) とボロン酸誘導体 (1R) とを、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば酢酸銅 (I) 等の触媒並びにピリジン等の配位子の存在下で反応させることで得られる化合物 (1Q) のフタロイル基を、上述の方法により除去することで目的とする化合物 (1B-1) を製造する事が出来る。

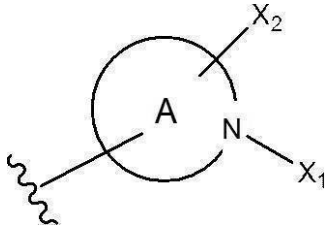
50

【 0 2 4 7 】

例えば式 ( 1 B ) 中、 $R_4$  および  $R_5$  が水素であり；環 A を含む部分構造 ( b ) ；

【 0 2 4 8 】

【 化 8 9 】



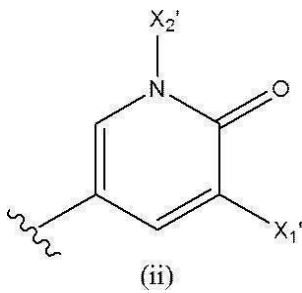
10

【 0 2 4 9 】

が下記式 ( ii ) ；

【 0 2 5 0 】

【 化 9 0 】



20

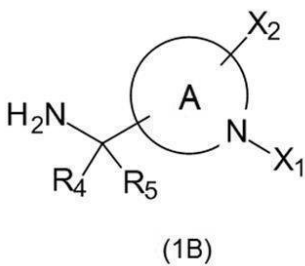
【 0 2 5 1 】

[ 式中、

$X_{1'}$  が - Cy であり  $X_{2'}$  は置換基を有してもよいアルキル基 ( 置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい ) を表す ] であるとき、すなわち

【 0 2 5 2 】

【 化 9 1 】



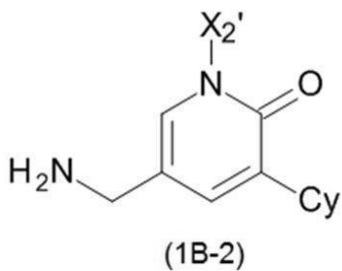
30

【 0 2 5 3 】

が

【 0 2 5 4 】

【 化 9 2 】



40

【 0 2 5 5 】

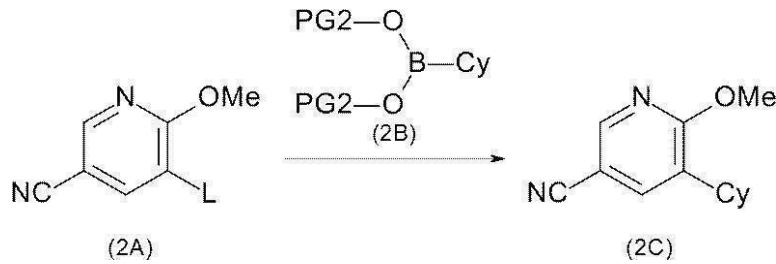
[ 式中、

50

X<sub>2</sub>' は置換基を有してもよいアルキル基（置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい）を表す]で示される化合物（1B-2）の合成方法を以下に示す。

【0256】

【化93】



10

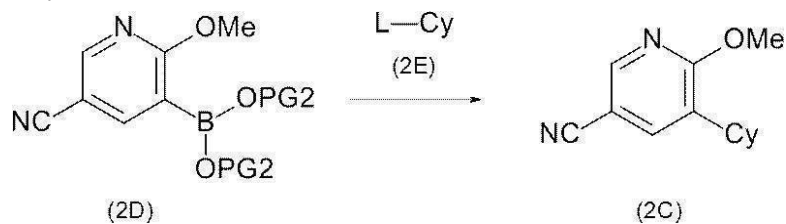
【0257】

ハロゲン誘導体（2A）（式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示し、Meはメチルを示す）とボロン酸誘導体（2B）（式中-B(OPG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>は、-B(OH)<sub>2</sub>またはカテコールボラン、ピナコールボラン、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸エステル等の適当なボロン酸誘導体を示す）を、例えば1,4-ジオキサン又はトルエン、ブタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水等の共溶媒の存在下又は非存在下、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等の塩基と、酢酸銅等の存在下又は非存在下、2,4,6-トリイソプロピル-2'-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ピフェニル等の存在下又は非存在下、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の触媒の存在下で反応させることでニトリル誘導体（2C）を合成することが出来る。

20

【0258】

【化94】



30

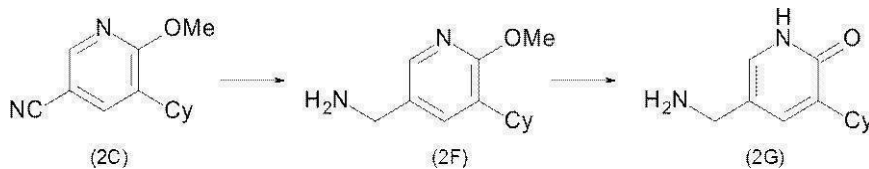
【0259】

また、ボロン酸誘導体（2D）（式中-B(OPG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>は、-B(OH)<sub>2</sub>またはカテコールボラン、ピナコールボラン、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸エステル等の適当なボロン酸誘導体を示し、Meはメチルを示す）とハロゲン誘導体（2E）（式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す）を、例えば1,4-ジオキサン又はトルエン、ブタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水等の共溶媒の存在下又は非存在下、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等の塩基と、酢酸銅等の存在下又は非存在下、2,4,6-トリイソプロピル-2'-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ピフェニル等の存在下又は非存在下、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の触媒の存在下で反応させることでニトリル誘導体（2C）を合成することが出来る。

40

【0260】

## 【化 9 5】



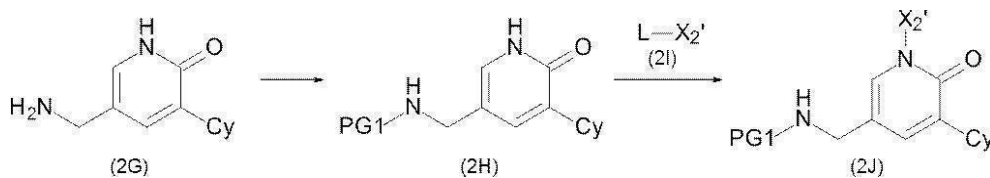
## 【 0 2 6 1】

ニトリル誘導体 (2C) を、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又は酢酸等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばパラジウム/炭素、水酸化パラジウム、白金/炭素等の触媒の存在下、例えば塩酸等の酸の存在下又は非存在下、常圧又は加圧の水素雰囲気下で還元することでアミン誘導体 (2F) を合成することができる。また、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水素化アルミニウムリチウムやボラン・テトラヒドロフラン錯体等を用いて反応させることでも、アミン誘導体 (2F) を合成することが出来る。また、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水等の共溶媒の存在下又は非存在下、例えば塩化コバルト等の触媒の存在下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム等を用いて反応させることでも、アミン誘導体 (2F) を合成することが出来る。アミン誘導体 (2F) に、例えば酢酸等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば臭化水素酸等を作用させることでピリドン誘導体 (2G) を合成することが出来る。

10

## 【 0 2 6 2】

## 【化 9 6】



20

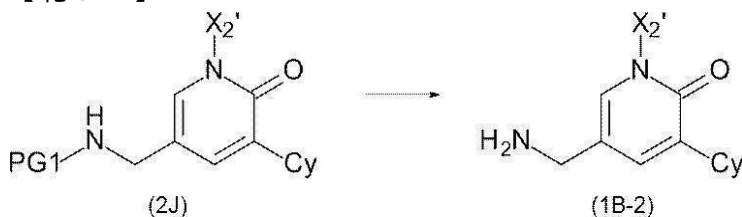
## 【 0 2 6 3】

ピリドン誘導体 (2G) のアミノ基を、例えば tert - ブトキシカルボニル基 (Boc 基) やベンジルオキシカルボニル基 (Cbz 基) 等の適当な保護基で保護して得られるアミン保護体 (2H) (式中 PG1 は tert - ブトキシカルボニル基 (Boc 基) やベンジルオキシカルボニル基 (Cbz 基) 等の適当な保護基を示す) を、ハロゲン誘導体 (2I) (式中 L はヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す) と、例えば N, N - ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウムや炭酸セシウムのような塩基の存在下で反応させることでピリドン誘導体 (2J) を合成できる。

30

## 【 0 2 6 4】

## 【化 9 7】



40

## 【 0 2 6 5】

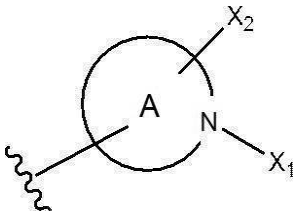
ピリドン誘導体 (2J) の保護基 PG1 を、酸処理あるいは加水素分解等の適当な方法により脱保護することで目的とする化合物 (1B-2) を製造する事が出来る。

## 【 0 2 6 6】

例えば式 (1B) 中、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素であり；環 A を含む部分構造 (b)：

## 【 0 2 6 7】

【化98】

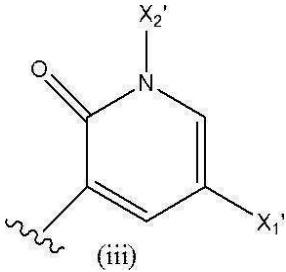


【0268】

が下記式 (iii) :

【0269】

【化99】



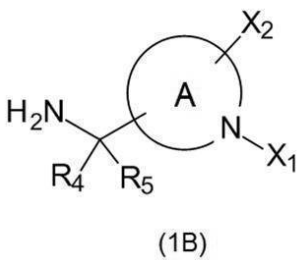
【0270】

[式中、

$X_1'$  が - Cy であり  $X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基 (置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい) を表す] であるとき、すなわち

【0271】

【化100】

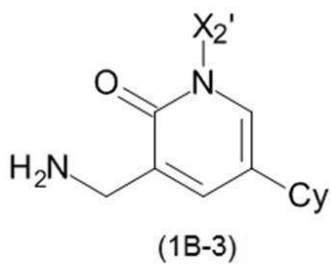


【0272】

が

【0273】

【化101】



【0274】

[式中、

$X_2'$  は置換基を有してもよいアルキル基 (置換基どうしが一緒になって環を形成してもよい) を表す] で示される化合物 (1B-3) の合成方法を以下に示す。

【0275】

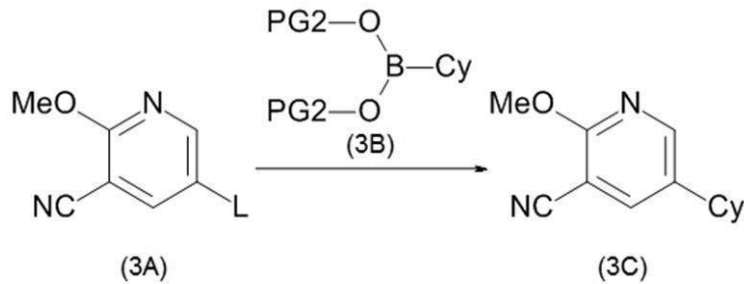
10

20

30

40

## 【化102】



## 【0276】

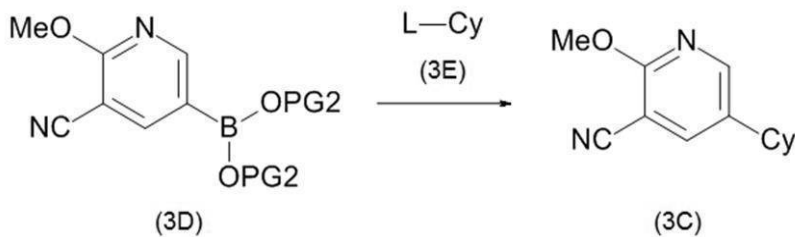
10

ハロゲン誘導体(3A)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示し、Meはメチルを示す)とボロン酸誘導体(3B)(式中-B(OPG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>は、-B(OH)<sub>2</sub>またはカテコールボラン、ピナコールボラン、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸エステル等の適当なボロン酸誘導体を示す)を、例えば1,4-ジオキサン又はトルエン、ブタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水等の共溶媒の存在下又は非存在下、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等の塩基と、酢酸銅等の存在下又は非存在下、2,4,6-トリイソプロピル-2'--(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル等の存在下又は非存在下、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下で反応させることでニトリル誘導体(3C)を合成することが出来る。

20

## 【0277】

## 【化103】



30

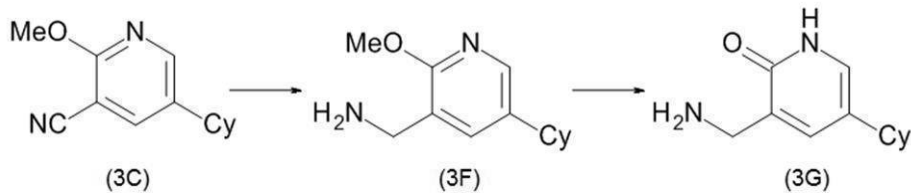
## 【0278】

また、ボロン酸誘導体(3D)(式中-B(OPG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>は、-B(OH)<sub>2</sub>またはカテコールボラン、ピナコールボラン、ボロン酸N-メチルイミノ二酢酸エステル等の適当なボロン酸誘導体を示し、Meはメチルを示す)とハロゲン誘導体(3E)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)を、例えば1,4-ジオキサン又はトルエン、ブタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水等の共溶媒の存在下又は非存在下、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等の塩基と、酢酸銅等の存在下又は非存在下、2,4,6-トリイソプロピル-2'--(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル等の存在下又は非存在下、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下で反応させることでニトリル誘導体(3C)を合成することが出来る。

40

## 【0279】

## 【化104】



## 【0280】

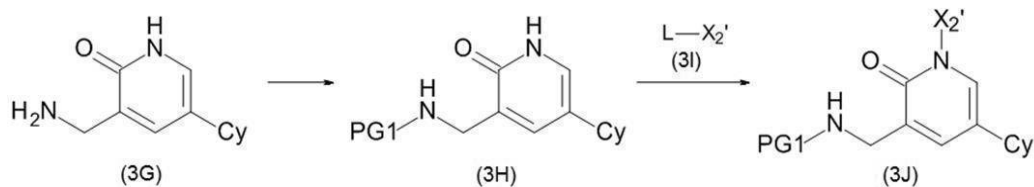
ニトリル誘導体(3C)を、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又は酢酸等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばパラジウム/炭素、水酸化パラジウム、白金/炭素等の触媒の存在下、例えば塩酸等の酸の存在下又は非存在下、常圧又は加圧の水素雰囲気下で還元することでアミン誘導体(3F)を合成することができる。また、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水素化アルミニウムリチウムやボラン・テトラヒドロフラン錯体等を用いて反応させることでも、アミン誘導体(3F)を合成することが出来る。また、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水等の共溶媒の存在下又は非存在下、例えば塩化コバルト等の触媒の存在下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム等を用いて反応させることでも、アミン誘導体(3F)を合成することが出来る。アミン誘導体(3F)に、例えば酢酸等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば臭化水素酸等を作用させることでピリドン誘導体(3G)を合成することが出来る。

10

20

## 【0281】

## 【化105】



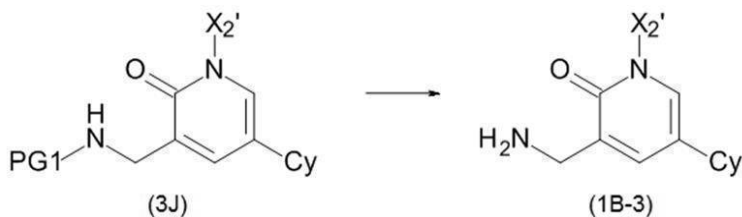
## 【0282】

ピリドン誘導体(3G)のアミノ基を、例えばtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)やベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)等の適当な保護基で保護して得られるアミン保護体(3H)(式中PG1はtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)やベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)等の適当な保護基を示す)を、ハロゲン誘導体(3I)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)と、例えばN,N-ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウムや炭酸セシウムのような塩基の存在下で反応させることでピリドン誘導体(3J)を合成できる。

30

## 【0283】

## 【化106】



40

## 【0284】

ピリドン誘導体(3J)の保護基PG1を、酸処理あるいは加水素分解等の適当な方法により脱保護することで目的とする化合物(1B-3)を製造する事が出来る。

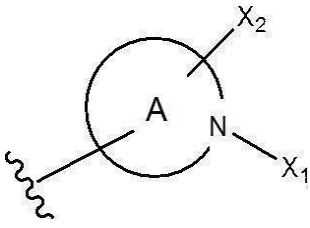
## 【0285】

例えば式(1B)中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が水素であり;環Aを含む部分構造(b):

## 【0286】

50

【化107】

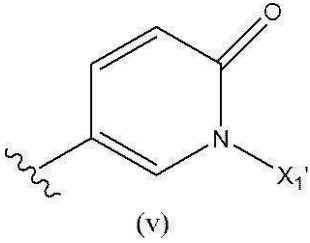


【0287】

が下記式(v) :

【0288】

【化108】



10

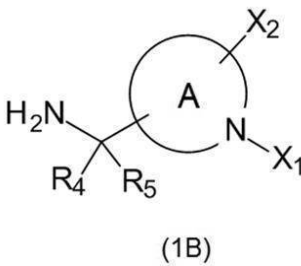
【0289】

[式中、

X<sub>1</sub>' が - Cy を表す] であるとき、すなわち

【0290】

【化109】



20

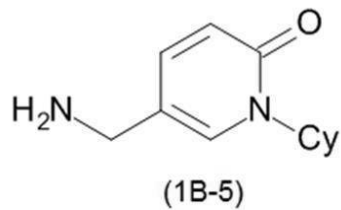
30

【0291】

が

【0292】

【化110】



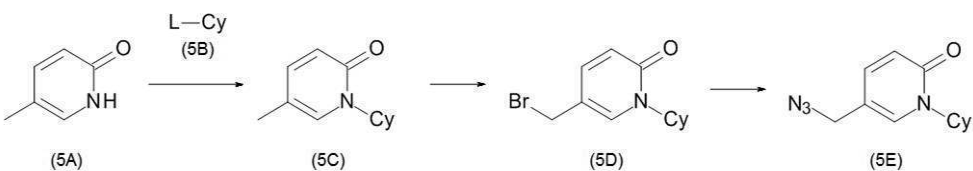
40

【0293】

で示される化合物(1B-5)の合成方法を以下に示す。

【0294】

【化111】



50

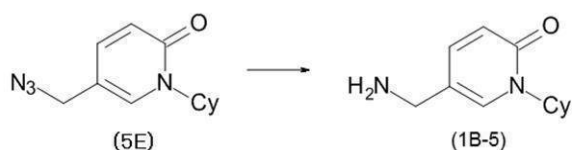
## 【 0 2 9 5 】

ピリドン誘導体(5A)とハロゲン誘導体(5B)(式中Lはヨウ素原子や臭素原子、塩素原子を示す)とを、例えばN,N-ジメチルホルムアミドや1,4-ジオキサン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばリン酸カリウム等の塩基の存在下または非存在下で、例えばヨウ化銅(I)等の触媒並びに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンやN,N'-ジメチルエチレンジアミン等の配位子の存在下で反応させることで得られる置換ピリドン誘導体(5C)を、例えば四塩化炭素等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばN-プロモこはく酸イミドのような臭素化剤と、2,2'-アゾビスイソブチロニトリルのようなラジカル開始剤の存在下で加熱することでプロミド誘導体(5D)を合成することが出来る。プロミド誘導体(5D)に、例えばN,N-ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばアジ化ナトリウム等のアジド化剤を作用させることでアジド誘導体(5E)を合成することが出来る。

10

## 【 0 2 9 6 】

## 【 化 1 1 2 】



20

## 【 0 2 9 7 】

アジド誘導体(5E)を、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又は酢酸等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばパラジウム/炭素、水酸化パラジウム、白金/炭素又はリンドラー触媒等の触媒の存在下、常圧又は加圧の水素雰囲気下で還元することで目的とする化合物(1B-5)を製造する事が出来る。

## 【 実施例 】

## 【 0 2 9 8 】

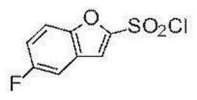
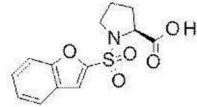
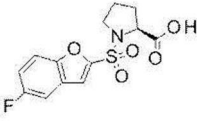
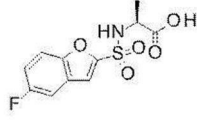
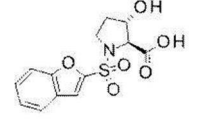
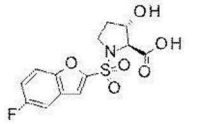
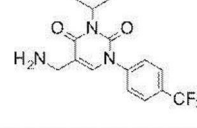
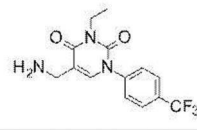
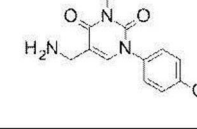
以下、本発明を参考例、実施例及び試験例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、本実施例で用いる装置、試薬等について、特に記載がないものは、当分野で通常実施されている方法に従って容易に調製入手できるか、あるいは商業的に入手可能なものである。また、標題化合物における%は、収率を意味する。

30

参考例化合物の構造式及び物性値を表2に示す。

## 【 0 2 9 9 】

【表 2 - 1】

参考例 番号	構造式	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
A-1		235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H).
B-1		296	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H).
B-2		314	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H).
B-3		288	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.75 (br-s, 1H), 8.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.3, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B-4		312	-
B-5		330	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H).
C-1		328	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
C-2		314	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (s, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
C-3		300	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

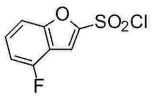
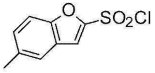
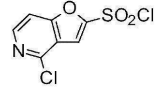
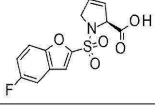
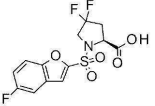
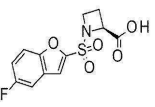
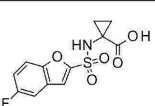
【 0 3 0 0 】

10

20

30

【表 2 - 2】

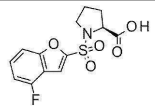
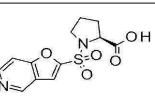
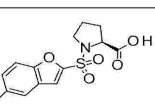
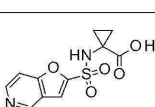
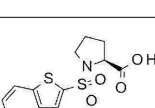
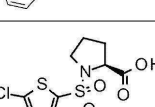
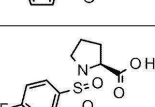
参考例番号	構造式	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
A-2		235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H).
A-3		231	-
A-4		252	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H).
B-6		312	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.63 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H).
B-7		350	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H).
B-8		300	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.71 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H).
B-9		300	-

10

20

【 0 3 0 1 】

【表 2 - 3】

参考例番号	構造式	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
B-10		314	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.59-7.50 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H).
B-11		297	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 1H).
B-12		310	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.72-1.71 (m, 1H).
B-13		283	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H).
B-14		312	-
B-15		296	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H).
B-16		274	-

30

40

【 0 3 0 2 】

50

【表 2 - 4】

参考例番号	構造式	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
C-4		311	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 4H), 5.29 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
C-5		311	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41 (brs, 3H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.17 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.96 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
C-6		269	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.90-7.86 (m, 3H), 7.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).
C-7		329	-
C-8		329	-
C-9		278	-
C-10		294	-

10

【 0 3 0 3 】

【表 2 - 5】

参考例番号	構造式	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
C-11		312	-
C-12		312	-
C-13		312	-
C-14		312	-

20

30

【 0 3 0 4 】

### 参考例 A - 1 : 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニルクロリド ( A - 1 ) の合成

(工程 1) 2 - ( 2 , 2 - ジブロモビニル ) - 4 - フルオロフェノールの合成  
 四臭化炭素 ( 1 . 7 0 k g 、 5 . 1 4 m o l ) のジクロロメタン ( 8 0 m L ) 溶液を 0 に冷却し、トリフェニルホスフィン ( 2 . 0 7 k g 、 7 . 9 1 m o l ) を加えて 3 0 分間攪拌した。反応混合物に、トリエチルアミン ( 1 . 3 0 k g 、 1 2 . 8 m o l ) を加えた後、反応温度を 5 以下に保持しつつ 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド ( 3 0 0 g 、 2 . 1 4 m o l ) をゆっくりと加えた。反応混合物を 3 0 で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 3 0 0 g 、 1 . 0 1 m o l 、 4 7 % ) を得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.54 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 5.41 (s, 1H).

(工程2) 2-ブロモ-5-フルオロベンゾフランの合成

工程1で得られた化合物(300 g、1.01 mol)、ヨウ化銅(I)(15.5 g、81 mmol)及びリン酸カリウム(430 g、2.03 mol)にテトラヒドロフラン(2 L)を加え80 で2時間攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製して標題化合物(120 g、0.56 mol、55%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.41-7.37 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.71 (s, 1H).

10

(工程3) 5-フルオロベンゾフラン-2-イルスルホニルクロリド(A-1)の合成

工程2で得られた化合物(80 g、0.37 mol)にジエチルエーテル(2 L)を加え、0 に冷却した。反応温度を5 以下に保持しつつ1.3 mol/L tert-ブチルリチウム(n-ペンタン溶液、375 mL、0.49 mol)をゆっくり滴下した。0 で30分間攪拌した後、反応温度を5 以下に保持しつつ反応混合物に二酸化硫黄を25分間吹き込んだ。0 でN-クロロコハク酸イミド(65 g、0.49 mol)を加えて20分間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製して標題化合物(28 g、0.12 mol、32%)を得た。

20

MS (ESI) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.67-7.63 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H).

【0305】

参考例 A-2: 4-フルオロベンゾフラン-2-イルスルホニルクロリド(A-2)の合成

5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに6-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、参考例 A-1と同様の操作により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.72 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H).

30

【0306】

参考例 A-3: 5-メチルベンゾフラン-2-イルスルホニルクロリド(A-3)の合成

5-メチルベンゾフラン(5.2 g、39 mmol)のテトラヒドロフラン(75 mL)溶液を-40 に冷却し、2.5 mol/L n-ブチルリチウム(ヘキサン溶液、19 mL、48 mmol)を加えて40分間攪拌した。温度を-40 ~ -30 に保ちながら、反応混合物に二酸化硫黄を20分間吹き込んだ後、室温にて90分間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾取、乾燥した。得られた固体にジクロロメタン(300 mL)及びN-クロロコハク酸イミド(31 g、0.23 mol)を加え、室温にて一晩攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して標題化合物(3.0 g、13 mmol、33%)を得た。

40

MS (ESI) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>

【0307】

参考例 A-4: 4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-2-スルホニルクロリド(A-4)の合成

4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン(3.0 g、20 mmol)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液を-40 に冷却し、2.5 mol/L n-ブチルリチウム(ヘキサン溶液、9.4 mL、24 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応温度を-40 ~ -30 に保ちながら、反応混合物に二酸化硫黄を30分間吹き込んだ後、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物にヘキサン(100 mL)を加え、不溶物を濾取、乾燥した。得られた固体にジクロロメタン(75 mL)を加えた後、0 でN-クロロコハク酸

50

イミド (3.1 g、23 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を水で5回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を留去して標題化合物 (3.5 g、14 mmol、71%) を得た。

MS (ESI) m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H).

【0308】

参考例 B - 1 : (2S) - 1 - (ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 1) の合成

L - プロリン (53 mg、0.46 mmol) を 2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、ベンゾフラン - 2 - スルホニルクロリド (120 mg、0.56 mmol) を加え、室温にて数時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出後、水層を 2 mol / L 塩酸にて中和し、ジクロロメタンで抽出し得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して標題化合物の薄黄白色結晶 (110 mg、0.37 mmol、81%) を得た。

MS (ESI) m/z 296 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H).

【0309】

参考例 B - 2 : (2S) - 1 - (5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル) スルホニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 2) の合成

ベンゾフラン - 2 - スルホニルクロリドの代わりに A - 1 を用い、参考例 B - 1 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 69%)。

MS (ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.68-7.65 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H).

【0310】

参考例 B - 3 : (2S) - 2 - [(5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル) スルホニルアミノ] プロパン酸 (B - 3) の合成

アラニン tert - ブチルエステル塩酸塩 (0.18 g、1.0 mmol) にアセトニトリル (5 mL)、A - 1 (0.28 g、1.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.30 mL、2.2 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えて室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水 - アセトニトリル、それぞれ 0.1% トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.24 g、0.84 mmol、84%) を得た。

MS (ESI) m/z 288 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.75 (br-s, 1H), 8.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.3, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0311】

参考例 B - 4 : (2S, 3S) - 1 - (ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 4) の合成

L - プロリンの代わりに (3S) - 3 - ヒドロキシ - L - プロリンを用い、参考例 B - 1 と同様の操作により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

## 【0312】

参考例 B - 5 : ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ( B - 5 ) の合成

( 工程 1 ) ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - L - プロリン メチルエステル塩酸塩の合成

( 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - L - プロリン ( 1 . 5 g , 1 2 m m o l ) に メタノール ( 2 0 m L ) 及び塩化チオニル ( 1 . 4 g , 0 . 1 2 m o l ) を加え、室温で一晩攪拌した。生じた不溶物を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄して標題化合物 ( 1 . 9 g , 1 0 m m o l , 9 1 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 146 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6.01-5.99 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.13 (d, J = 2 . 7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H).

10

( 工程 2 ) ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 メチルエステルの合成

工程 1 で得られた化合物 ( 1 . 2 g , 6 . 7 m m o l ) にジクロロメタン ( 2 0 m L ) 、トリエチルアミン ( 2 . 8 m L , 2 0 m m o l ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 8 2 m g , 0 . 6 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を 0 に冷却して A - 1 ( 1 . 6 g , 6 . 7 m m o l ) を加え 1 時間攪拌した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 1 . 4 g , 4 . 1 m m o l , 6 1 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.81-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.44 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H).

( 工程 3 ) ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ( B - 5 ) の合成

工程 2 で得られた化合物 ( 1 . 2 g , 3 . 5 m m o l ) のメタノール ( 2 0 m L ) 溶液に 2 m o l / L 水酸化リチウム水溶液 ( 1 0 m L ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液からメタノールを留去した後、濃塩酸を加えて生じた析出物を濾取、乾燥して標題化合物 ( 0 . 7 8 g , 2 . 4 m m o l , 6 8 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 330 (M+H)<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.65-7.61 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H).

## 【0313】

表 2 記載の B - 6 、 B - 1 0 、 B - 1 4 ~ B - 1 6 は、対応する市販の試薬を用い参考例 B - 1 と同様の操作により合成した。

## 【0314】

参考例 B - 7 : ( 2 S ) - 1 - ( 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 ( B - 7 ) の合成

4 , 4 - ジフルオロ - L - プロリン メチルエステル ( 0 . 8 1 g , 4 . 9 m m o l ) のピリジン ( 2 0 m L ) 溶液に A - 1 ( 1 . 2 g , 4 . 9 m m o l ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 6 m o l / L 塩酸水溶液を加えて pH 4 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物のメチルエステルを得た。得られたメチルエステルにメタノール ( 2 0 m L ) 及び 2 m o l / L 水酸化リチウム水溶液 ( 2 0 m L ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液からメタノールを留去した後、濃塩酸を加えて生じた析出物を濾取、乾燥して標題化合物 ( 0 . 7 2 g , 2 . 1 m m o l , 4 2 % ) を得た。

40

MS (ESI) m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd

50

, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H).

【0315】

参考例 B - 8 : (2S) - 1 - (5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) アゼチジン - 2 - カルボン酸 (B - 8) の合成

(S) - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (1.9 g, 19 mmol) に飽和水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) 及び A - 1 (4.5 g, 19 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加えて室温で30分間攪拌した。テトラヒドロフランを留去した後、1 mol/L 塩酸水溶液にて pH 3 ~ 4 に調整し、析出物を濾取、乾燥して標題化合物 (4.0 g, 13 mmol, 71%) を得た。

10

MS (ESI) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.71 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H).

【0316】

参考例 B - 9 : 1 - [(5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル) スルホニルアミノ] シクロプロパンカルボン酸 (B - 9) の合成

1 - アミノシクロプロパンカルボン酸 (0.37 g, 3.6 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に A - 1 (1.0 g, 4.3 mmol) 及び 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL, 6.0 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加えて水で抽出し、水層に 2 mol/L 塩酸を加えて酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水 - アセトニトリル、それぞれ 0.1% トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.30 g, 1.0 mmol, 28%) を得た。

20

MS (ESI) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>

【0317】

参考例 B - 11 : (2S) - 1 - フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルスルホニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 11) の合成

(工程1) (2S) - 1 - (4 - クロロフロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) スルホニルピロリジン - 2 - カルボン酸の合成

30

L - プロリン (1.0 g, 8.8 mmol) 及び水酸化ナトリウム (0.64 g, 16 mmol) に水 (12 mL) を加えて溶解させ、0 で25分間攪拌した後、A - 4 (2.0 g, 8.0 mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液をゆっくりと加え、40分間攪拌した。反応混合物に 6 mol/L 塩酸水溶液を加えて pH 4 に調整し、不溶物を濾取、乾燥させて標題化合物 (1.1 g, 3.3 mmol, 42%) の白色固体を得た。

MS (ESI) m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 3H).

40

(工程2) (2S) - 1 - フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルスルホニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 11) の合成

工程1で得られた化合物 (0.80 g, 2.4 mmol) に酢酸 (25 mL) 及びテトラヒドロフラン (25 mL) を加えて溶解させ、10% パラジウム / 炭素 (150 mg) 加えた。反応混合物を水素雰囲気下、70 で4時間攪拌した後、触媒を濾別し、濾液に酢酸エチルを加えて水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を留去して得られた残渣にメタノール (8 mL) を加え、不溶物を濾取、乾燥させて標題化合物 (0.30 g, 1.0 mmol, 42%) の白色固体を得た。

MS (ESI) m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.4 Hz, 1

50

H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 1H).

【0318】

参考例 B - 12 : (2S) - 1 - (5 - メチルベンゾフラン - 2 - イルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (B - 12) の合成

L - プロリン (0.42 g, 3.6 mmol) に飽和水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて溶解させ、0 で A - 3 (0.91 g, 4.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下した。30 分間攪拌した後、反応混合物にジクロロメタンを加えて分層させた。有機層を捨て、水層を減圧濃縮して残存したジクロロメタンを除き、10 mol/L 塩酸水溶液をゆっくりと加えて酸性にした。析出物を濾取、乾燥して標題化合物 (0.78 g, 2.5 mmol, 70%) を得た。

10

MS (ESI) m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.56 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.72-1.71 (m, 1H).

【0319】

参考例 B - 13 : 1 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルスルホニルアミノ) シクロプロパンカルボン酸 (B - 13) の合成

(工程 1) 1 - [(4 - クロロフロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) スルホニルアミノ] シクロプロパンカルボン酸メチルの合成

20

A - 4 (3.4 g, 14 mmol) 及び 1 - アミノシクロプロパンカルボン酸メチル (2.0 g, 13 mmol) にジクロロメタン (150 mL) とピリジン (24 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分層させた。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後、減圧乾燥して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (0.50 g, 1.5 mmol, 11%) を得た。

(工程 2) 1 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルスルホニルアミノ) シクロプロパンカルボン酸メチルの合成

工程 1 で得られた化合物 (0.50 g, 1.5 mmol) と 10% パラジウム / 炭素 (0.40 g) にトリエチルアミン (0.50 mL) とメタノール (25 mL) を加え、水素雰囲気下、35 で一晩攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取 TLC (ジクロロメタン / メタノール) にて精製して標題化合物 (0.16 g, 0.52 mmol, 35%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H).

(工程 3) 1 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルスルホニルアミノ) シクロプロパンカルボン酸 (B - 13) の合成

工程 2 で得られた化合物 (0.16 g, 0.52 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (3 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。35 にてテトラヒドロフランを減圧留去し、得られた水溶液に 0 で濃塩酸を加えて pH 4 に調整した。不溶物を濾取、乾燥して標題化合物 (0.12 g, 0.41 mmol, 80%) を得た。

40

MS (ESI) m/z 283 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H).

【0320】

参考例 C - 1 : 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメ

50

チル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩 (C - 1) の合成

(工程1) 5 - メチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジオンの合成

チミン (7.6 g, 60 mmol)、1 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (16 g, 60 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (3.4 g, 18 mmol) に N, N - ジメチルホルムアミド (220 mL) と 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (18 g, 0.12 mol) を加え、窒素ガスにて2回脱気した。140 で8時間攪拌した後、反応混合物を水に加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) にて精製して

10

標題化合物 (1.9 g, 7.0 mmol, 12%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.53 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 3H), 1.82 (s, 3H).

(工程2) 3 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジオンの合成

工程1で得られた化合物 (0.97 g, 3.6 mmol) 及び炭酸カリウム (0.99 g, 7.2 mmol) に N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) と 2 - ヨードプロパン (0.73 g, 4.3 mmol) を加え、30 で一晩攪拌した。反応混合物を水に加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) にて精製して

20

標題化合物 (1.1 g, 3.4 mmol, 94%) を得た。  
 (工程3) 5 - (プロモメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジオンの合成

工程2で得られた化合物 (0.89 g, 2.8 mmol)、N - プロモこはく酸イミド (0.56 g, 3.1 mmol) 及び 2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (89 mg, 0.54 mmol) に四塩化炭素 (55 mL) を加えて85 で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) にて精製して

30

標題化合物 (0.25 g, 0.64 mmol, 22%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79-7.76 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

(工程4) N - [ [ 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 5 - イル]メチル]カルバミン酸 tert - ブチルの合成

工程3で得られた化合物 (0.25 g, 0.64 mmol) 及びアジ化ナトリウム (44 mg, 0.67 mmol) に N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水に加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.21 g, 0.96 mol) とパラジウム / 炭素 (0.15 g) を加えて水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) にて精製して

40

標題化合物 (0.23 g, 0.54 mmol, 84%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.76-7.73 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

(工程5) 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジオン 塩酸塩 (C - 1) の合成

工程4で得られた化合物 (0.58 g, 1.4 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、4 mol / L 塩酸 (ジクロロメタン溶液、5 mL) を加えて室温で2時間攪

50

拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(20 mL)を加え、室温で5分間攪拌した。不溶物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥して標題化合物(0.48 g、1.3 mmol、97%)を得た。

MS (ESI) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.27 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

【0321】

参考例 C - 2 : 5 - (アミノメチル) - 3 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩 ( C - 2 ) の合成

2 - ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用い、参考例 C - 1 と同様の操作により標題化合物を得た(収率3%)。

MS (ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.27 (s, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【0322】

参考例 C - 3 : 5 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩 ( C - 3 ) の合成

2 - ヨードプロパンの代わりにヨードメタンを用い、参考例 C - 1 と同様の操作により標題化合物を得た(収率1%)。

MS (ESI) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

【0323】

参考例 C - 4 : 3 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - オン 塩酸塩 ( C - 4 ) の合成

(工程1) 2 - メトキシ - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 3 - カルボニトリルの合成

5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - カルボニトリル(426 mg、2.00 mmol)、[ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ボロン酸(760 mg、4.00 mmol)及び1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(146 mg、0.200 mmol)に1, 4 - ジオキサン(9.5 mL)と1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(9.5 mL)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて100 で20分間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して標題化合物(505 mg、1.82 mmol、91%)を得た。

MS (ESI) m/z 279 (M+H)<sup>+</sup>

(工程2) N - [ [ 2 - オキソ - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 H - ピリジン - 3 - イル ] メチル ] カルバミン酸 tert - ブチルの合成

工程1で得られた化合物(300 mg、1.08 mmol)の酢酸(9 mL)溶液に10%パラジウム/炭素(30 mg)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、触媒を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣に20%臭化水素/酢酸溶液(9 mL)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣に、アセトニトリル(9 mL)、トリエチルアミン(0.255 mL、1.83 mmol)及び二炭酸ジ - tert - ブチル(236 mg、1.08 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製して標題化合物(102 mg、0.277 mmol、26%)を得た。

MS (ESI) m/z 369 (M+H)<sup>+</sup>

(工程3) N - [ [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 5 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ] ] ]

10

20

30

40

50

フェニル] - 3 - ピリジル]メチル]カルバミン酸 tert - ブチルの合成

工程2で得られた化合物(102 mg、0.277 mmol)のN,N - ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に、炭酸セシウム(90.1 mg、0.277 mmol)及び2 - ヨードプロパン(33.0 µL、0.332 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して標題化合物(46.3 mg、0.113 mmol、41%)を得た。

MS (ESI) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>

(工程4) 3 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 2 - オン 塩酸塩(C - 4)の合成

工程3で得られた化合物(46.3 mg、0.113 mmol)に、4 mol/L塩酸(1,4 - ジオキサン溶液、3 mL)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して標題化合物(39.6 mg、0.113 mmol、100%)の白色固体を得た。

MS (ESI) m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 4H), 5.29 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【0324】

参考例C - 5 : 5 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 2 - オン 塩酸塩(C - 5)の合成

(工程1) 6 - メトキシ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 3 - カルボニトリルの合成

5 - プロモ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニトリル(200 mg、0.939 mmol)、[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(357 mg、1.88 mmol)及び1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(34.4 mg、0.0470 mmol)に1,4 - ジオキサン(2.5 mL)と1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(2.5 mL)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて100 で30分間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して標題化合物(244 mg、0.877 mmol、94%)を得た。

MS (ESI) m/z 279 (M+H)<sup>+</sup>

(工程2) 5 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 2 - オン 塩酸塩(C - 5)の合成

工程1で得られた化合物(244 mg、0.877 mmol)の酢酸(12 mL)溶液に10%パラジウム/炭素(50 mg)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した後、触媒を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣に20%臭化水素/酢酸溶液(5 mL)を加え、50 で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣に、アセトニトリル(5 mL)、トリエチルアミン(0.367 mL、2.63 mmol)及び二炭酸ジ - tert - ブチル(192 mg、0.877 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をN,N - ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶解させ、炭酸セシウム(572 mg、1.76 mmol)及び2 - ヨードプロパン(175 µL、1.76 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して得られた化合物に、4 mol/L塩酸(1,4 - ジオキサン溶液、4 mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して標題化合物(91.9 mg、0.265 mmol、30%)を得た。

MS (ESI)  $m/z$  311 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.41 (brs, 3H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.96 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

【 0 3 2 5 】

参考例 C - 6 : 5 - (アミノメチル) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - オン 塩酸塩 (C - 6) の合成

(工程 1) 5 - メチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - オンの合成

5 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 2 . 0 g、1 8 m m o l )、1 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン ( 5 . 9 g、2 2 m m o l )、ヨウ化銅 ( I ) ( 6 . 7 g、3 . 6 m m o l )、リン酸カリウム ( 7 . 7 g、3 7 m m o l ) 及び N , N ' - ジメチルエチレンジアミン ( 0 . 7 0 g、7 . 3 m m o l ) に 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L ) を加え、窒素雰囲気下、1 0 9 °C で一晩攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別し、濾液を水に加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 4 . 2 g、1 7 m m o l、9 1 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H) 7.41 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H) 2.05 (s, 3H).

(工程 2) 5 - (プロモメチル) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - オンの合成

工程 1 で得られた化合物 ( 1 . 0 g、3 . 9 m m o l )、N - プロモこはく酸イミド ( 0 . 8 0 g、4 . 7 m m o l ) 及び 2 , 2 ' - アゾピス ( イソブチロニトリル ) ( 0 . 1 0 g、0 . 6 1 m m o l ) に四塩化炭素 ( 1 5 m L ) を加え、窒素雰囲気下で一晩加熱還流させた。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 1 . 1 g、3 . 3 m m o l、8 4 % ) を得た。

(工程 3) N - [ [ 6 - オキソ - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ピリジル ] メチル ] カルバミン酸 tert - ブチルの合成

工程 2 で得られた化合物 ( 0 . 8 0 g、2 . 4 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 5 m L ) 溶液に、アジ化ナトリウム ( 0 . 2 0 g、2 . 7 m m o l ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。乾燥剤を濾別した後、減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロラン ( 1 5 m L ) を加えて溶解させ、パラジウム / 炭素 ( 2 0 m g ) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル ( 1 . 0 g、4 . 8 m m o l ) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 0 . 2 5 g、0 . 6 8 m m o l、2 8 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). 4.88 (br s, 1H), 4.11 (d, *J* = 6 Hz, 2H) 1.50 (s, 9H).

(工程 4) 5 - (アミノメチル) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - オン 塩酸塩 (C - 6) の合成

工程 3 で得られた化合物 ( 0 . 2 5 g、0 . 6 8 m m o l ) をジクロロメタン ( 2 m L ) に溶解させ、2 m o l / L 塩化水素 ( 酢酸エチル溶液、5 m L ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にジクロロメタン ( 2 m L ) を加え、不溶物を濾取することで標題化合物の白色粉末 ( 0 . 1 5 g、0 . 5 0 m m o l、7 4 % ) を得た。

)を得た。

MS (ESI) m/z 269 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.90-7.86 (m, 3H), 7.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

【0326】

参考例 C - 7 : 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ピリミジン - 2, 4 - ジオン (C - 7) の合成

(工程1) 3 - イソプロピル - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルの合成

5 - メチル - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (25.0 g、198 mmol) にアセトニトリル (25.0 mL) を加えて溶解させ、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (483 mg、3.96 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - プチル (45.4 g、208 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣に炭酸カリウム (46.5 g、337 mmol)、2 - ヨードプロパン (20.1 mL、202 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (172 mL) を加え30 で一晩攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (23.5 g、87.6 mmol、52%) を得た。

MS (ESI) m/z 269 (M+H)<sup>+</sup>

(工程2) 2 - [ (3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - ピリミジン - 5 - イル) メチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

工程1で得られた化合物 (23.5 g、87.6 mmol) を四塩化炭素 (93.0 mL) に溶解させ、N - プロモスクシンイミド (17.1 g、96.5 mmol) とアゾビスイソブチロニトリル (145 mg、0.877 mmol) を加え85 で一晩攪拌した。反応液を室温に戻した後、ジクロロメタンを用いてセライト濾過し、溶媒を留去して5 - (プロモメチル) - 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルの粗生成物を得た。炭酸カリウム (26.0 g、189 mmol) とフタルイミド (15.2 g、102 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (120 mL) 懸濁液を28 にて30分間攪拌した後、5 - (プロモメチル) - 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルの粗生成物のN, N - ジメチルホルムアミド溶液 (52 mL) を添加し、28 にて一晩攪拌した。酢酸エチルを用いてセライト濾過し、溶媒を留去、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (2.20 g、7.03 mmol) と5 - [ (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - カルボン酸 tert - プチル (3.41 g、8.27 mol) をそれぞれ得た。得られた5 - [ (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - カルボン酸 tert - プチル (3.41 g、8.27 mol) をジクロロメタン (20.0 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を加えて室温にて30分間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し標題化合物 (2.59 g、8.27 mmol) を更に得た (合計収率18%)。

MS (ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>

(工程3) 2 - [ [3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ピリミジン - 5 - イル] メチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

工程2で得られた化合物 (939 mg、3.00 mmol) に [6 - (トリフルオロメ

チル) - 3 - ピリジル] ボロン酸 ( 8 6 0 m g 、 4 . 5 0 m m o l ) と酢酸銅 ( 8 1 5 m g 、 4 . 5 0 m m o l ) 、ピリジン ( 4 8 3  $\mu$  L 、 6 . 0 0 m m o l ) 、モレキュラーシーブス 4 ( 5 0 0 m g ) 、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 . 0 m L ) を加え 4 5 で一晩攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルを用いてセライト濾過し、水とエチレンジアミン四酢酸 ( 1 . 0 g ) を加え酢酸エチルとヘキサンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製して標題化合物 ( 3 7 0 m g 、 0 . 8 0 8 m m o l 、 2 7 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>

(工程 4) 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( C - 7 ) の合成

10

工程 3 で得られた化合物 ( 3 7 0 m g 、 0 . 8 0 8 m m o l ) にヒドラジーン水和物 ( 2 3 6  $\mu$  L 、 4 . 8 5 m m o l ) とエタノール ( 1 6 . 0 m L ) を加え 6 5 で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機溶媒を留去し、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して標題化合物 ( 2 2 9 m g 、 0 . 6 9 8 m m o l 、 8 6 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>

20

【 0 3 2 7 】

参考例 C - 8 : 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [ 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( C - 8 ) の合成

(工程 1) 2 - [ [ 3 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリミジン - 5 - イル] メチル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

参考例 C - 7 の工程 2 で得られた化合物 ( 6 2 6 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) に 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン ( 6 0 1 m g 、 2 . 2 0 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( 1 1 4 m g 、 0 . 6 m m o l ) 、 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] - 7 - ウンデセン ( 5 9 6  $\mu$  L 、 4 . 0 0 m m o l ) 、および N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 . 4 m L ) を加えマイクロウェーブ反応装置を用いて 1 7 0 で 4 5 分間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加えジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製し標題化合物 ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l 、 4 4 % ) を得た。

30

MS (ESI) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>

(工程 2) 5 - (アミノメチル) - 3 - イソプロピル - 1 - [ 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( C - 8 ) の合成

工程 1 で得られた化合物 ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l ) にヒドラジーン水和物 ( 1 2 7  $\mu$  L 、 2 . 6 2 m m o l ) とエタノール ( 1 6 . 0 m L ) を加え 6 5 で 3 0 分間攪拌し、更にヒドラジーン水和物 ( 1 2 7  $\mu$  L 、 2 . 6 2 m m o l ) を加えて 6 5 で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え有機溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して標題化合物 ( 2 8 6 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l 、 9 9 % ) を得た。

40

MS (ESI) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 3 2 8 】

参考例 C - 9 : 5 - (アミノメチル) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - イソプロピル - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( C - 9 ) の合成

(工程 1) 2 - [ [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキ

50

ソ - ピリミジン - 5 - イル]メチル]イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

[ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ボロン酸の代わりに4 - フルオロフェニルボロン酸を用い、参考例 C - 7 の工程 3 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 80%)。

MS (ESI) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>

(工程 2) 5 - (アミノメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (C - 9) の合成

参考例 C - 8 の工程 1 で得られた化合物の代わりに、工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 C - 8 の工程 2 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 99%)。

MS (ESI) m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 3 2 9 】

参考例 C - 10 : 5 - (アミノメチル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - イソプロピル - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (C - 10) の合成

(工程 1) 2 - [ [ 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 5 - イル]メチル]イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

[ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ボロン酸の代わりに4 - クロロフェニルボロン酸を用い、参考例 C - 7 の工程 3 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 80%)。

MS (ESI) m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>

(工程 2) 5 - (アミノメチル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - イソプロピル - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (C - 10) の合成

参考例 C - 8 の工程 1 で得られた化合物の代わりに、工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 C - 8 の工程 2 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 99%)。

MS (ESI) m/z 294 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 3 3 0 】

参考例 C - 11 : 3 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 5 - [ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ピリジン - 2 - オン 塩酸塩 (C - 11) の合成

[ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに[ 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル]ボロン酸を用い、参考例 C - 4 と同様の操作により標題化合物を得た (収率 8%)。

MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 3 3 1 】

参考例 C - 12 : 3 - (アミノメチル) - 1 - イソプロピル - 5 - [ 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]ピリジン - 2 - オン 塩酸塩 (C - 12) の合成

(工程 1) 2 - メトキシ - 5 - [ 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]ピリジン - 3 - カルボニトリルの合成

5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - カルボニトリル (300 mg、1.41 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (393 mg、1.55 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) (51.5 mg、0.0704 mmol) 及び酢酸カリウム (415 mg、4.23 mmol) に 1, 4 - ジオキサソ (2.4 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 120 °C で 30 分間加熱攪拌した。反応混合物に 2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (318 mg、1.41 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) (51.5 mg、0.0704 mmol) 及び 1 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (2.4 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 100 °C で 30 分間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (370 mg、1.32 mmol、94%) を得た。

MS (ESI) m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

(工程2) [2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピリジル]メタンアミン 2トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた化合物(426 mg、1.53 mmol)の酢酸(30 mL)溶液に10%パラジウム/炭素(85 mg)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した後、触媒を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(276 mg、0.539 mmol、35%)を得た。

MS (ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>

(工程3) 3-(アミノメチル)-1-イソプロピル-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリジン-2-オン 塩酸塩(C-12)の合成

工程2で得られた化合物(276 mg、0.539 mmol)に20%臭化水素/酢酸溶液(5 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣に、アセトニトリル(5 mL)、トリエチルアミン(0.226 mL、1.62 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(118 mg、0.539 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を加えて溶解させ、炭酸セシウム(352 mg、1.08 mmol)及び2-ヨードプロパン(0.107 mL、1.08 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して得られた化合物に、4 mol/L塩酸(1,4-ジオキサン溶液、2 mL)を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して標題化合物(27.4 mg、0.0788 mmol、15%)を得た。

MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

【0332】

参考例C-13: 5-(アミノメチル)-1-イソプロピル-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリジン-2-オン 塩酸塩(C-13)の合成

[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ボロン酸を用い、参考例C-5と同様の操作により標題化合物を得た(収率7%)。

MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

【0333】

参考例C-14: 5-(アミノメチル)-1-イソプロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリジン-2-オン 塩酸塩(C-14)の合成

(工程1) 6-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリジン-3-カルボニトリルの合成

5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-カルボニトリルの代わりに5-プロモ-6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニトリルを用い、参考例C-12工程1と同様の操作により標題化合物を得た(収率74%)。

MS (ESI) m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>

(工程2) 5-(アミノメチル)-1-イソプロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリジン-2-オン 塩酸塩(C-14)の合成

6-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボニトリルの代わりに工程1で得られた化合物を用い、参考例C-5工程2と同様の操作により標題化合物を得た(収率8%)。

MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

【0334】

実施例化合物の構造式を表3に物性値を表4にそれぞれ示す。

【0335】

10

20

30

40

【表 3 - 1】

実施例 番号	構造式	化合物名
1		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
2		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[3-エチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
3		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
4		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-エチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
5		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-メチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
6		(2S)-2-[[5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニルアミノ]-N-[[3-メチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]プロパンアミド
7		(2S, 3S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-3-ヒドロキシ-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
8		(2S, 3S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-3-ヒドロキシ-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
9		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[2,4-ジオキソ-3-テトラヒドロピラン-4-イル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 3 6 】

【表 3 - 2】

実施例番号	構造式	化合物名	
10		(2S)-1-(4-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
11		(2S)-1-[(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	10
12		(2S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
13		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	20
14		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[6-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
15		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	30
16		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

【 0 3 3 7 】

【表 3 - 3】

実施例番号	構造式	化合物名
17		(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
18		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]アゼチジン-2-カルボキサミド
19		(2S)-1-(ベンゾチオフェン-2-イルスルホニル)-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
20		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
21		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
22		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[6-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
23		(2S)-1-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルスルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 3 8 】

【表 3 - 4】

実施例 番号	構造式	化合物名
24		(2S)-2-[(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル アミノ]-N-[[1-イソプロピル-4-メチル-2,6-ジオキソ -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル] メチル]プロパンアミド
25		(2S)-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[4-(ト リフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]-1- (5-メチルベンゾフラン-2-イル)スルホニル-ピロリジン-2 -カルボキサミド
26		1-[(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニルアミノ]- N-[[1-イソプロピル-4-メチル-2,6-ジオキソ-3-[4- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-イル]メチル]シ クロプロパンカルボキサミド
27		(2S)-1-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルスルホニル-N- [[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
28		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[1-イ ソプロピル-2-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピ リジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
29		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[3-イ ソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[6-(トリフルオロメチル)- 3-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カル ボキサミド
30		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N- [[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[6-(トリフルオ ロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジ ン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 3 9 】

【表 3 - 5】

実施例番号	構造式	化合物名
31		(2S, 3S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-3-ヒドロキシ-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
32		(2S)-1-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルスルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
33		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
34		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
35		(2S, 3S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-3-ヒドロキシ-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
36		(2S)-1-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルスルホニル-N-[[3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
37		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 4 0 】

【表 3 - 6】

実施例 番号	構造式	化合物名
38		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[1-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
39		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
40		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[1-(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-5-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
41		(2S)-N-[[1-(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-5-イル]メチル]-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド
42		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
43		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
44		(2S)-1-(4-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[1-イソプロピル-2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 4 1 】

【表 3 - 7】

実施例 番号	構造式	化合物名
45		(2S)-1-(4-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
46		(2S)-1-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルスルホニル-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
47		(2S, 3S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-3-ヒドロキシ-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
48		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
49		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
50		(2S)-1-(ベンゾフラン-2-イルスルホニル)-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド
51		(2S)-1-(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)スルホニル-N-[[[1-イソプロピル-6-オキソ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【 0 3 4 2 】

【表 4 - 1】

実施例 番号	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
1	605	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
2	591	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (dd, J = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.92 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 3H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
3	623	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.3, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 1.97 - 1.76 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
4	609	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.42 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 9.4, 6.3, 4.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
5	595	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.40 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 3H), 7.42 (ddd, J = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 15.6, 4.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 15.6, 4.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H).
6	569	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
7	621	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.44 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.5, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 5.11 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 4H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.70 (dd, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
8	639	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 - 3.96 (m, 4H), 3.62 (ddd, J = 8.6, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
9	647	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 4H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.67 - 1.48 (m, 3H).

【 0 3 4 3 】

10

20

30

【表 4 - 2】

実施例 番号	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>	NMR
10	623	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 5H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
11	605	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 5.11 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
12	583	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.33 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
13	588	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 5H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 5.19 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i> = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
14	546	—
15	588	—
16	621	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 5.95 - 5.89 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.4 Hz, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).

10

20

30

【 0 3 4 4 】

【表 4 - 3】

実施例 番号	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
17	659	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 9.2, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
18	609	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41 (dd, J = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (ddd, J = 9.3, 9.0, 2.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 15.4, 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
19	621	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (dd, J = 5.8, 5.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
20	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 3H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 5.17 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 17.0, 6.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
21	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 4H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
22	564	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.8, 6.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.78 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).
23	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

10

20

30

【 0 3 4 5 】

【表 4 - 4】

実施例 番号	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
24	597	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
25	619	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 4H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 15.7, 5.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.33 (dt, <i>J</i> = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 3H), 1.58 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
26	609	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 2H).
27	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 5.17 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 17.0, 6.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 17.0, 5.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
28	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 3H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.18 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 17.1, 6.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 17.1, 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
29	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (dq, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.11 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.35 (dt, <i>J</i> = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
30	624	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.36 (dt, <i>J</i> = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).

10

20

30

【 0 3 4 6 】

【表 4 - 5】

実施例 番号	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>	NMR
31	640	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 7.39 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.17 – 3.95 (m, 4H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 1.95 (dtd, <i>J</i> = 12.4, 8.6, 4.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
32	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.12 (hept, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.04 – 1.79 (m, 3H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
33	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.95 – 8.92 (m, 1H), 8.47 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 5.14 (hept, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.36 (dt, <i>J</i> = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 10.6, 6.9 Hz, 6H).
34	624	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.93 (brs, 1H), 8.47 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.42 (td, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.36 (dt, <i>J</i> = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
35	640	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.95 – 8.91 (m, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (td, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.13 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.74 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
36	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.20 (brs, 1H), 8.95 – 8.92 (m, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.13 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 2.03 – 1.81 (m, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).
37	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.7 Hz, 1H), 8.33 – 8.26 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.18 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 17.0, 5.7 Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.08 – 1.84 (m, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

10

20

30

【 0 3 4 7 】

【表 4 - 6】

実施例 番号	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
38	555	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.11 (hept, J = 6.3, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 15.6, 5.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 15.6, 5.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.34 (dt, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
39	573	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 5.11 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 15.2, 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.35 (dt, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
40	571	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.50 (brs, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 5.11 (hept, J = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 15.6, 5.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.34 (dt, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
41	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 5.11 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 15.6, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.35 (dt, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
42	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 8.6, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.17 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
43	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.95 - 8.89 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 6.4, 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.17 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
44	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 9.6, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 17.1, 6.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

10

20

30

【 0 3 4 8 】

【表 4 - 7】

実施例 番号	MS(ESI) m/z (M+H) <sup>+</sup>	NMR
45	606	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.53 (m, 3H), 7.27 (ddd, J = 9.7, 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
46	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 6.0, 5.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
47	622	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.74 (dd, J = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 3H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.40 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
48	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 6.0, 5.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.8, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 4H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.8, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.349 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.346 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
49	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 9.2, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.18 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
50	589	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 - 8.95 (m, 1H), 8.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.8, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.26 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
51	607	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.3, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【 0 3 4 9 】

実施例 1 : ( 2 S ) - 1 - ( ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - N - [ [ 3 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリミジン - 5 - イル ] メチル ] ピロリジン - 2 - カルボキサミド ( 1 ) の合成

B - 1 ( 2 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) 、 C - 1 ( 3 6 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) 、 W S C 塩酸塩 ( 2 4 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 1 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) にジクロロメタン ( 1 m L ) とトリエチルアミン ( 2 0 μ L 、 0 . 1 5 m m o l ) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 4 4 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l 、 7 3 % ) を得た。

MS (ESI) m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.60

10

20

30

40

50

- 7.51 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【 0 3 5 0 】

実施例 2 ~ 実施例 8 は、参考例記載の化合物及び対応する市販の試薬を用い実施例 1 と同様の操作により合成した。

【 0 3 5 1 】

実施例 9 : ( 2 S ) - 1 - ( ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - N - [ [ 2 , 4 - ジオキソ - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリミジン - 5 - イル ] メチル ] ピロリジン - 2 - カルボキサミド ( 9 ) の合成

10

( 工程 1 ) 5 - ( アミノメチル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩の合成

2 - ヨードプロパンを用いたアルキル化工程である工程 2 を除いた参考例 C - 1 と同様の操作により標題化合物を得た ( 収率 3 4 % ) 。

MS (ESI) m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.9 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H).

( 工程 2 ) N - [ [ 2 , 4 - ジオキソ - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリミジン - 5 - イル ] メチル ] カルバミン酸 tert - ブチルの合成

20

工程 1 で得られた化合物 ( 6 4 m g , 0 . 2 m m o l ) にジクロロメタン ( 2 . 0 m L ) を加えて溶解させ、トリエチルアミン ( 8 2 μ L , 0 . 6 0 m m o l ) 及び二炭酸ジ tert - ブチル ( 4 8 m g , 0 . 2 2 m m o l ) を加え、室温で二晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去して得られた残渣 ( 7 7 m g , 0 . 2 m m o l ) から秤量した残渣 ( 4 6 m g , 0 . 1 2 m m o l ) に炭酸カリウム ( 8 2 m g , 0 . 5 9 m m o l ) 、ヨウ化カリウム ( 2 . 0 m g , 0 . 0 1 2 m m o l ) 、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 5 m L ) 及び 4 - プロモテトラヒドロピラン ( 3 3 μ L , 0 . 3 0 m m o l ) を加え 1 0 0 °C で一晩攪拌した。反応液を 0 . 1 % トリフルオロ酢酸水溶液で中和し、高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 5 m g , 0 . 0 1 1 m m o l , 9 . 2 % ) を得た。

30

MS (ESI) m/z 470 (M+H)<sup>+</sup>

( 工程 3 ) ( 2 S ) - 1 - ( ベンゾフラン - 2 - イルスルホニル ) - N - [ [ 2 , 4 - ジオキソ - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリミジン - 5 - イル ] メチル ] ピロリジン - 2 - カルボキサミド ( 9 ) の合成

工程 2 で得られた化合物に 4 m o l / L 塩酸 / 1 , 4 - ジオキサソ ( 1 m L ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に、B - 1 ( 5 . 8 m g , 0 . 0 2 0 m m o l ) 、 W S C 塩酸塩 ( 4 . 5 m g , 0 . 0 2 4 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 3 . 3 m g , 0 . 0 2 4 m m o l ) にジクロロメタン ( 1 m L ) とトリエチルアミン ( 4 . 0 μ L , 0 . 0 2 9 m m o l ) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 5 . 2 m g , 0 . 0 0 8 0 m m o l , 7 3 % ) を得た。

40

MS (ESI) m/z 647 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.0, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.90 (m,

50

4H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.67 - 1.48 (m, 3H).

【 0 3 5 2 】

実施例 10 ~ 実施例 51 は、参考例記載の化合物及び対応する市販の試薬を用い実施例 1 と同様の操作により合成した。

【 0 3 5 3 】

試験例 1 : T R P A 1 アンタゴニスト活性の測定

ヒト T R P A 1 発現プラスミド

ヒト T R P A 1 (GenBank アクセション番号 NM\_007332) をコードする cDNA (かずさ DNA 研究所、商品番号 : FHC07217) を鋳型とし、プライマー 1 (配列番号 : 1) 及びプライマー 2 (配列番号 : 2) を用いて PfuUltra High-Fidelity DNA Polymerase (ストラタジーン) による PCR を行い、ヒト T R P A 1 遺伝子全長を増幅した。

【 0 3 5 4 】

【 化 1 1 3 】

プライマー 1: 5' -AACTTTAGTAAGCTTCGATCGCCATGAAG-3' (配列番号 1)

プライマー 2: 5' -GTACCGATCTAGAAATTCGTTTACTAAGGCTCAAG-3' (配列番号 2)

【 0 3 5 5 】

5' 側には制限酵素 HindIII の認識サイト (下線) を、3' 側に XbaI サイト (下線) を付加し、かつ、鋳型配列の GTT を終始コドン TAG (太字) に変更した。得られた二本鎖 DNA を HindIII 、XbaI で酵素消化し、発現プラスミド pcDNA3.1/zeo(+)(インビトロジェン製)のマルチクローニングサイトに導入し、ヒト T R P A 1 発現プラスミドを得た。

【 0 3 5 6 】

細胞調製

ヒト胎児腎由来 293T 細胞は 10% のウシ胎児血清、10 ユニットのペニシリン、10 µg のストレプトマイシンを含有するダルベッコ変法イーグル培地で培養した。アッセイ前日に  $3 \times 10^6$  個の 293T 細胞を直径 10cm シャーレに播種し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 24 時間培養した。OPTI-MEM I Reduced Serum Media (インビトロジェン) 600 µL と Mirus TransIT-293 (マイラスバイオ) 18 µL、ヒト TRPA1 発現プラスミド 6 µg を混合し、全量をシャーレ上の細胞に添加し、遺伝子導入した。約 8 時間後に細胞を回収し、12,000 個/ウェルで黒色透明底ポリDリジンコート 384 ウェルプレートに播種し、一晚培養した。

【 0 3 5 7 】

細胞内カルシウム上昇測定

384 ウェルプレートから培地を除去し、20mM HEPES を含む HBSS (サーモフィッシャーサイエンティフィック) (pH7.2) に溶解したカルシウム指示薬 (モレキュラーデバイス、商品名 : FLIPR Calcium4 Assay Kit) を 38 µL/ウェル添加し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 1 時間染色した。384 ウェルプレートを室温で 15 分以上静置した後、FDSS7000 (浜松ホトニクス) にセットし、被験物質溶液を 10 µL/ウェル添加した。10 分後にアリルイソチオシアネート溶液 12 µL/ウェルを添加し、アリルイソチオシアネート溶液添加後の相対蛍光強度変化を 5 分間測定した。

【 0 3 5 8 】

被験物質調製

被験物質溶液及びアリルイソチオシアネート溶液の調製

被験物質溶液は、0.48% ジメチルスルホキシド、評価濃度の 4.8 倍濃度の被検物質、0.1% のウシ血清アルブミン及び 20mM HEPES を含む HBSS (サーモフィッシャーサイエンティフィック) (pH7.2) の組成となるように調製した。アリルイソチオシアネート溶液は、0.1% ジメチルスルホキシド、100 µM アリルイソチオシアネート、0.1% のウシ血清アルブミン及び 20mM HEPES を含む HBSS (サーモフィッシャーサイエンティフィック) (pH7.2) の組成となるように調製した。

【 0 3 5 9 】

10

20

30

40

50

### アンタゴニスト活性の算出

被験物質を含まず、アリルイソチオシアネートを含むウェルの相対蛍光強度変化を活性率100%、被験物質及びアリルイソチオシアネートのいずれも含まないウェルの相対蛍光強度変化を活性率0%とし被験物質の各濃度における活性率を算出した。活性率100%から被検物質の活性率を引くことにより各濃度の被検物質の阻害率を算出し、50%の阻害率を起こす被検物質濃度をIC50として、エクセルフィット(idbs)にてシグモイド近似曲線より算出した。

結果を表5に示す。

【0360】

【表5 - 1】

実施例 番号	hTRPA1 IC50 (μM)
1	0.016
2	0.026
3	0.0073
4	0.011
5	0.021
6	0.54
7	0.22
8	0.064
9	0.14

【0361】

10

20

30

【表 5 - 2】

実施例番号	hTRPA1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	実施例番号	hTRPA1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
10	0.025	20	0.049
11	0.033	21	0.0089
12	0.12	22	0.060
13	0.027	23	0.020
14	0.16	24	0.042
15	0.079	25	0.42
16	0.0036	26	0.25
17	0.046	27	0.093
18	0.0090	28	0.18
19	0.056	29	0.030

【 0 3 6 2 】

10

20

30

【表 5 - 3】

実施例番号	hTRPA1 IC50 (μM)	実施例番号	hTRPA1 IC50 (μM)
30	0.010	41	0.024
31	0.38	42	0.079
32	0.57	43	0.023
33	0.044	44	0.44
34	0.018	45	0.086
35	0.16	46	0.098
36	0.20	47	0.23
37	0.031	48	0.21
38	0.24	49	0.045
39	0.10	50	0.11
40	0.085	51	0.081

10

20

30

## 【 0 3 6 3 】

## 試験例 2 : A I T C 誘発疼痛行動評価試験

被験物質の *in vivo* における有効性を評価する目的で、マウスを用いたアリルイソチオシアネート (A I T C) 誘発疼痛行動評価試験を実施した。

40

A I T C は T R P A 1 チャンネルの選択的作動薬であり、動物に投与すると T R P A 1 活性化により疼痛行動を引き起こす。したがって、A I T C 投与後の疼痛行動の測定により、被験物質の生体内における T R P A 1 アンタゴニスト作用の強度を評価することができる。

## 1 . 動物への被験物質の投与

動物は、雄性 I C R マウス 6 - 8 週齢を用いる。試験前日にマウスは絶食を行う。被験物質は、腹腔内投与あるいは経口投与により評価を行う。腹腔内投与の場合、A I T C 投与の 30 分前に投与を行う。経口投与の場合、A I T C 投与の 60 分前に投与を行う。

## 2 . A I T C 誘発疼痛行動評価

A I T C ( 0 . 1 % ) をマウスの左足の足底に皮下投与を行い、A I T C の投与直後か

50

ら5分間の足底をなめる行動をした時間 ( L i c k i n g t i m e ) を計測する。

### 3. 阻害率の算出

各試験の溶媒投与群の L i c k i n g t i m e を 100% とし、各被験物質投与時の活性率 ( 被験物質投与時の L i c k i n g t i m e / 溶媒投与群の L i c k i n g t i m e × 100 ) を求め、100 から活性率を引いた数値を阻害率として算出する。

上記方法によって、本発明の化合物が優れた TRPA1 アンタゴニスト活性を有し、体内動態に優れ、動物モデルにおいて優れた薬効を示すことを確認することができる。

#### 【0364】

#### 試験例3: AITC誘発ラット血流評価試験

被験物質の i n v i v o における有効性を評価する目的で、ラットを用いたアリルイソチオシアネート ( A I T C ) 誘発血流評価試験を実施した。

AITCはTRPA1チャネルの選択的作動薬であり、動物に塗布するとTRPA1活性化により末梢の血流上昇を引き起こす。したがって、AITC塗布後の血流上昇の測定により、被験物質の生体内におけるTRPA1アンタゴニスト作用の強度を評価することができる。

#### 1. 動物への被験物質の投与

動物は、雄性SDラット9-11週齢を用いた。被験物質は、AITC塗布の60分前に経口投与により評価を行った。前日に同個体で投与媒体を投与した際の血流値を測定した。

#### 2. AITC誘発血流評価

イソフルラン麻酔下でラットを腹臥位にし、ラットの耳から1cmの距離のところにレーザードップラー血流計 ( O M E G A F L O W F L O - N 1 n e u r o s c i e n c e . i n c ) のプローブでレーザーを照射、血流を測定し、Power labを用いて記録を行った。血流が安定したことを確認し、15 μLのAITC ( 1% ) 溶液をラットの耳に広げるように塗布し、20分間の血流を計測した。

#### 3. 阻害率の算出

解析各時点 ( 1 , 5 , 10 , 15 , 20分 ) の10秒間の血流量の平均値を算出し、AITC塗布前の血流量に対する変化量をAUC ( A r e a u n d e r t h e c u r v e ) として算出した。また、AUC ( % o f b a s e l i n e ) は、( 被験物質投与後のAUC / 同個体の投与媒体投与時のAUCの平均値 ) × 100で求めた値を、両日とも投与媒体を投与した時に得られたAUCの比で補正する事により求めた。抑制率は、100 - AUC ( % o f b a s e l i n e ) で求めた。

結果を図1、表6に示す。

#### 【0365】

#### 【表6】

実施例番号	投与量 (mg/kg)	rat blood flow model (%inh.)
1	0.3	45
1	1	56
1	3	58

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0366】

本発明化合物は、TRPA1アンタゴニスト活性を有し、従って、TRPA1が関与する疾患 ( 例、疼痛関連疾患、消化器疾患、肺疾患、膀胱疾患、炎症性疾患、皮膚疾患、及び神経疾患 ) の予防及び / または治療に利用可能である。

この目的において、本発明化合物は経口投与時の血中濃度あるいはバイオアベイラビリティが一定程度あり、また、血中濃度の持続性を有し、経口剤として利用可能性がある

10

20

30

40

50

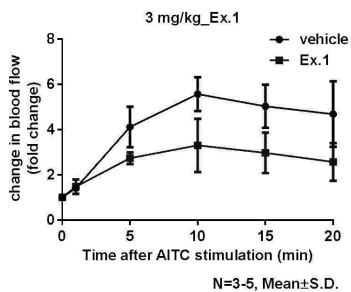
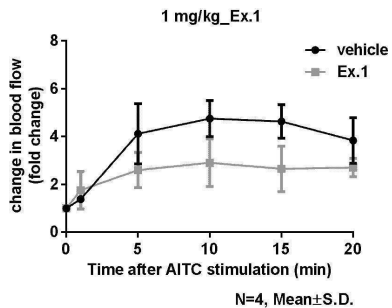
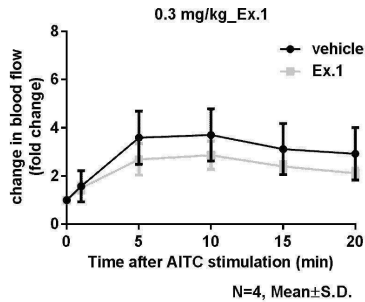
また、本発明化合物は、酸性あるいはアルカリ性溶液中での安定性に一定程度有しており、種々の剤型へ適用し得る。

さらに、本発明化合物は特異的に TRPA1 を阻害する。すなわち本発明化合物は分子標的に対する選択性があり、安全に使用し得る。

【 0 3 6 7 】

本出願は、日本で出願された特願 2 0 1 6 - 2 1 3 5 8 ( 出願日 2 0 1 6 年 2 月 5 日 ) を基礎としておりその内容は本明細書に全て包含されるものである。

【 図 1 】



**【配列表】**

0006906449000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 11/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
C 0 7 K 14/705	(2006.01)	C 0 7 K	14/705	Z N A
C 1 2 N 15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 小林 香織

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 E Aファーマ株式会社内

(72)発明者 鈴木 保

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 E Aファーマ株式会社内

(72)発明者 奥住 竜哉

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 E Aファーマ株式会社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2007/119889(WO, A1)

国際公開第2015/115507(WO, A1)

国際公開第2015/052264(WO, A1)

国際公開第2014/098098(WO, A1)

欧州特許出願公開第02520566(EP, A1)

国際公開第2014/135617(WO, A1)

特表2015-535836(JP, A)

国際公開第2010/141805(WO, A1)

Database REGISTRY, 2015年 3月, RN 1658421-60-3, Retrieved from STN international  
[online] ;retrieved on 3 February 2021

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A61P 1/00 - 43/00

C07K 14/705

C12N 15/12

CAplus/REGISTRY(STN)