

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2015年10月1日(01.10.2015)



(10) 国際公開番号  
WO 2015/146928 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61K 31/5513* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)  
*A61K 31/4725* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 31/498* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)  
*A61K 31/517* (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/058777
- (22) 国際出願日: 2015年3月23日(23.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2014-060896 2014年3月24日(24.03.2014) JP
- (71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 塚本 徹哉(TSUKAMOTO, Tetsuya); 〒5950025 大阪府泉大津市旭町2-2-49-302 Osaka (JP). 中田 善久(NAKADA, Yoshihisa); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 望月 倫代(MOCHIZUKI, Michiyo); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬

品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 高井 隆文(TAKAI, Takafumi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 湯川 智也(YUKAWA, Tomoya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 塩川 善右(SHIOKAWA, Zenyu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 加藤 泰祐(KATO, Taisuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 瀬藤 正記(SETOH, Masaki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤 歩(SATO, Ayumu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 湯川 猛史(YUKAWA, Takafumi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2-6番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

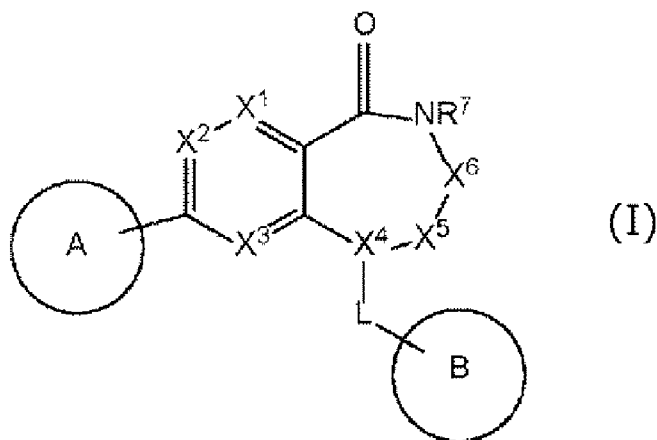
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Provided is a compound, or a salt thereof, that has an excellent PKC inhibitory action, and that is useful as a prophylactic or therapeutic agent for immunological diseases, inflammatory diseases, etc. A compound represented by formula (I) (the symbols in the formula are as described in the Specification), or a salt thereof, has an excellent PKC inhibitory action, and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for immunological diseases, inflammatory diseases, etc.

(57) 要約: 優れたPKC阻害作用を有し、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防または治療剤として有用な化合物またはその塩を提供すること。式(I): [式中の各記号は、明細書に記載の通りである。]で表される化合物またはその塩は、優れたPKC阻害作用を有し、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防または治療剤として有用である。



WO 2015/146928 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：複素環化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、プロテインキナーゼC（本明細書中「PKC」と略記する場合がある）阻害作用を有し、免疫性疾患、炎症性疾患等の治療に有用な複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

[0002]（発明の背景）

免疫システムにおいて、T細胞は、ウイルスや細菌などの外来抗原や癌を排除する獲得免疫機構の一部として重要な役割を果たしている。一方、過剰なT細胞の活性化は、自己免疫疾患の発症に関与することや、移植にともなう拒絶などの人体に対して有害な反応を引き起こすことが知られていることから、T細胞は、これらの疾患において有望な治療ターゲットであると考えられている（非特許文献1）。このことは、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植などの臓器移植における拒絶反応、骨髄移植における拒絶反応、移植片対宿主病、ベーチェット病、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎等の疾患において、T細胞の活性化を抑制する薬剤であるカルシニューリン阻害薬（TacrolimusおよびCyclosporin A）が、予防薬もしくは治療薬として日本において承認されていることから明白である（非特許文献2および3）。

PKCファミリーは少なくとも12種類のサブタイプからなり、様々な組織で発現することが知られている。また、PKCファミリーはT細胞、B細胞やマクロファージなどの免疫担当細胞で発現し、種々の免疫反応に重要な役割を果たしていることから、免疫疾患や炎症性疾患に関与すると考えられている（非特許文献4）。

その中で、PKC- $\theta$ は、T細胞に選択的に発現するリン酸化酵素であり、T細胞受容体に対する刺激の細胞内への伝達を担い、T細胞の活性化に重

要な役割を果たしている。

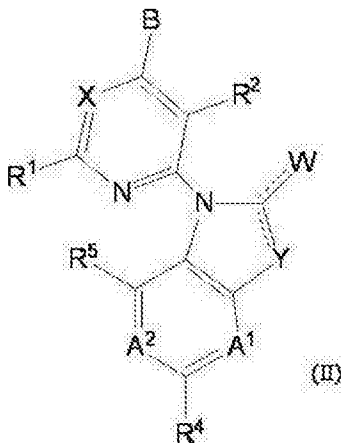
PKC- $\theta$ の阻害は、T細胞の活性化を抑制することが知られており（非特許文献5）、またPKC- $\theta$ 欠損マウスは、多発性硬化症モデル、炎症性腸疾患モデル、移植片体宿主病モデル、慢性関節リウマチモデルおよび喘息モデルにおいて抵抗性であることが報告されている（非特許文献6～8）。

以上のことから、PKC（例、PKC- $\theta$ ）阻害薬は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植などの臓器移植における拒絶反応、骨髄移植における拒絶反応、移植片対宿主病、ベーチェット病、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、喘息等の様々な免疫性疾患および炎症性疾患において予防薬もしくは治療薬になる。

[0003] 本明細書に記載の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば、以下が挙げられる。

(1) 下記式：

[0004] [化1]



[0005] [式中、

$R^1$ は、 $-NR^9R^{10}-$ 、 $-NR^9COR^9-$ 、 $-S(O)_nR^{12}-$ 等（ $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{12}$ は、独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルキルアルキルを示し、 $n$ は0-2を示す）を示すか、シアノ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル等を示すか、または $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル等（各々、 $-NR^9$

$R^{10}$ —、 $-NR^9COR^9-$ 、 $-S(O)_nR^{12}-$ 等で置換されていてもよい)を示し;

$A^1$ および $A^2$ は、独立して、Nまたは $CR^5$ を示し;

Wは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-H$ または $(-H, -H)$ を示し;

Xは、Nまたは $CR^1$ を示し;

Yは、 $-C(R^Y)_2-$ 、 $-N-R^Y-$ 等( $R^Y$ はH等を示す)を示し;

$R^2$ は、H、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル等を示し; Bは、 $R^3$ 、 $NHR^3$ 等を示し;

$R^3$ は、 $C_{1-10}$ アルキル等を示し;

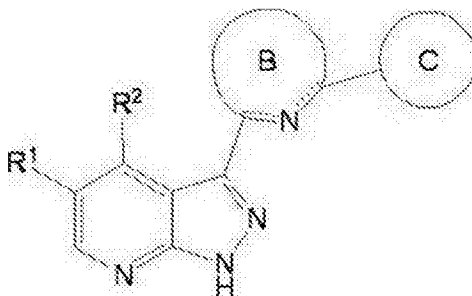
$R^4$ は、H、 $-OR^{10}$ 、 $-COR^9$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル等を示し;

$R^5$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル等を示す。]

で示される化合物(特許文献1)。

[0006] (2) 下記式:

[0007] [化2]



[0008] [式中、

Bは、置換されていてもよい6員芳香族複素環等を示し;

Cは、置換されていてもよい3-8員単環(0-3個のヘテロ原子を有する)、置換されていてもよい $C_{8-12}$ の二環性環(0-5個のヘテロ原子を有する)を示し;

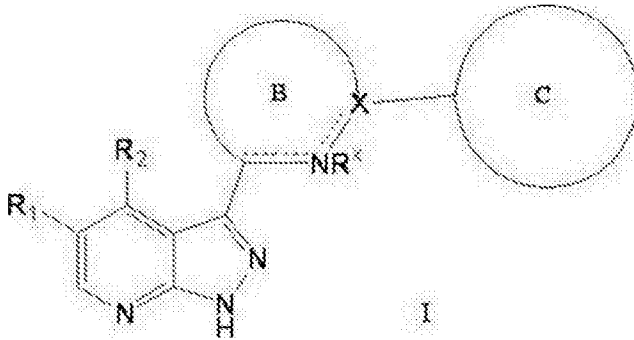
$R^1$ および $R^2$ は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR'$ ( $R'$ はH、 $C_{1-6}$ アルキル( $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい)を

示す)、シアノ、 $C_{1-10}$ 脂肪族化合物(ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、シアノ等で置換されていてもよい)等を示す]

で示される化合物(特許文献2)。

[0009] (3) 下記式:

[0010] [化3]



[0011] [式中、

Bは、置換されていてもよい5員芳香族複素環等を示し;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR'$ 、シアノ、 $C_{1-10}$ 脂肪族化合物(ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい)、 $C_{3-8}$ 脂環式化合物(ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、シアノ、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル(ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい)等で置換されていてもよい)等を示し;

Xは、CまたはNを示し;

R<sup>x</sup>は、存在しないかまたはHを示し;

Cは、置換されていてもよい3-8員単環(0-3個のヘテロ原子を有する)、置換されていてもよい $C_{8-12}$ の二環性環(0-5個のヘテロ原子を有する)を示し;

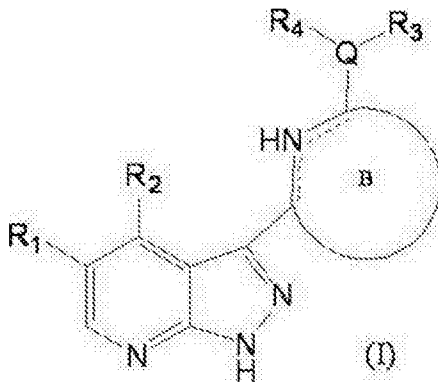
Rは、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルを示し;

R'は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル(ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい)を示す]

で示される化合物(特許文献3)。

[0012] (4) 下記式：

[0013] [化4]



[0014] [式中、

Bは、置換されていてもよい6員芳香族複素環等を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、H、ハロゲン、-OR'、シアノ、C<sub>1-10</sub>脂肪族化合物（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）、C<sub>3-8</sub>脂環式化合物（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、シアノ、オキソ、C<sub>1-6</sub>アルキル等で置換されていてもよい）等を示し；

R<sup>3</sup>は、存在しないか、またはH、C<sub>1-6</sub>アルキル（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）を示し；

R<sup>4</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>脂肪族化合物、置換されていてもよい3-8員単環（0-3個のヘテロ原子を有する）、置換されていてもよいC<sub>8-12</sub>の二環性環（0-5個のヘテロ原子を有する）を示し；

Rは、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルを示し；

R'は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）を示し；

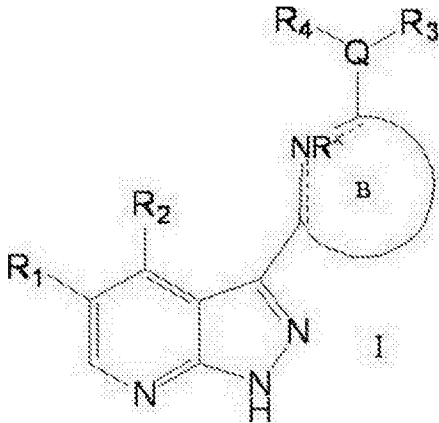
Qは、N、OまたはSを示す]

で示される化合物（特許文献4）。

[0015] (5) 下記式：

[0016]

[化5]



[0017] [式中、

Bは、置換されていてもよい5員芳香族複素環等を示し；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立して、H、ハロゲン、シアノ、-OR'、C<sub>1-10</sub>脂肪族化合物（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）、C<sub>3-8</sub>脂環式化合物（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、シアノ、オキソ、C<sub>1-6</sub>アルキル（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）で置換されていてもよい）を示し；

R<sub>3</sub>は、存在しないか、または、H、C<sub>1-6</sub>アルキル（ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、シアノ、オキソ等で置換されていてもよい）を示し；

R<sub>4</sub>は、置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>脂肪族化合物、置換されていてもよい3-8員単環（0-3個のヘテロ原子を有する）、置換されていてもよいC<sub>8-12</sub>の二環性環（0-5個のヘテロ原子を有する）を示し；

Qは、N、OまたはSを示し；

R<sup>x</sup>は、存在しないかまたはHを示す]

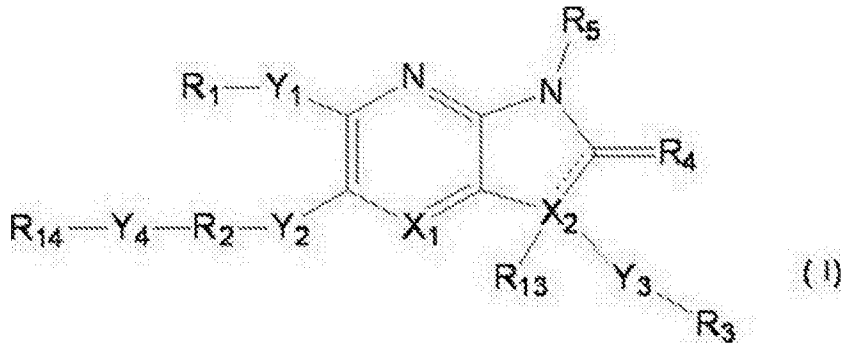
で示される化合物（特許文献5）。

[0018] (6) 下記式：

[0019]



[化6]



[0020] [式中、

$X_1$ は、CHまたはNを示し；

$X_2$ は、CまたはNを示し；

$Y_1$ は、 $-(CR_{6a}R_{6b})_m-Z_1-(CR_{7a}R_{7b})_n-$ を示し；

$Y_2$ は、 $-(CR_{8a}R_{8b})_p-Z_2-(CR_{9a}R_{9b})_q-$ を示し；

$Y_3$ は、 $-(CR_{10a}R_{10b})_r-Z_3-(CR_{11a}R_{11b})_s-$ を示し；

$Y_4$ は、 $-(CH_2)_t-Z_4-$ を示し；

$Z_1-Z_3$ は、独立して、結合、O、S、C(O)等を示し；

$Z_4$ は、結合、OまたはNを示し；

$m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ および $s$ は、独立して、0-6を示し；

$t$ は、0-2を示し；

$R_{6a}-R_{11b}$ は、独立して、結合、H、-OH、 $C_{1-3}$ アルコキシまたは $C_{1-3}$ アルキルを示し；

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して、H、ハロゲン、アルコキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールを示し；

$R_4$ は、H、O等を示し；

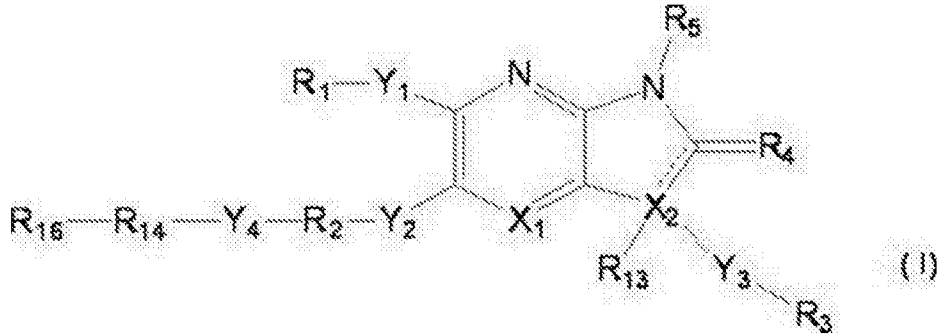
$R_5$ および $R_{13}$ は、独立して、H、ハロゲン、OH、低級アルキル等を示し；

$R_{14}$ は、存在しないか、または置換されていてもよい低級シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル等を示す]

で示される化合物（特許文献6）。

[0021] (7) 下記式：

[0022] [化7]



[0023] [式中、

$X_1$ は、CHまたはNを示し；

$X_2$ は、 $CR_{13}$ またはNを示し；

$Y_1$ は、 $-(CR_{6a}R_{6b})_m-Z_1-(CR_{7a}R_{7b})_n-$ を示し；

$Y_2$ は、 $-(CR_{8a}R_{8b})_p-Z_2-(CR_{9a}R_{9b})_q-$ を示し；

$Y_3$ は、 $-(CR_{10a}R_{10b})_r-Z_3-(CR_{11a}R_{11b})_s-$ を示し；

$Y_4$ は、 $-(CH_2)_t-Z_4-$ を示し；

$Z_1-Z_3$ は、独立して、結合、O、S、C(O)等を示し；

$Z_4$ は、結合、OまたはNを示し；

m、n、p、q、rおよびsは、独立して、0-6を示し；

tは、0-2を示し；

$R_{6a}-R_{11b}$ は、独立して、結合、H、-OH、 $C_{1-3}$ アルコキシまたは $C_{1-3}$ アルキル等を示し；

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して、H、ハロゲン、置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、置換されていてもよい低級シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール等を示し；

$R_4$ は、H、O、S、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、低級ヘテロアリール等を示し；

R<sub>5</sub>およびR<sub>13</sub>は、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケン等を示し；

X<sub>2</sub>がNのとき、R<sub>13</sub>は存在せず；

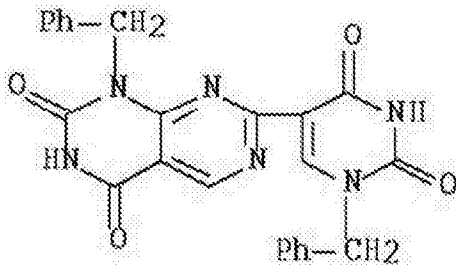
R<sub>14</sub>は、存在しないか、または低級シクロアルキル、フェニル（各々、C<sub>1-3</sub>アルキル等で置換されていてもよい）等を示し；

R<sub>16</sub>は、低級アルキル、カルボニル、ヘテロアリール等を示す]

で示される化合物（特許文献7）。

[0024] (8) 下記式：

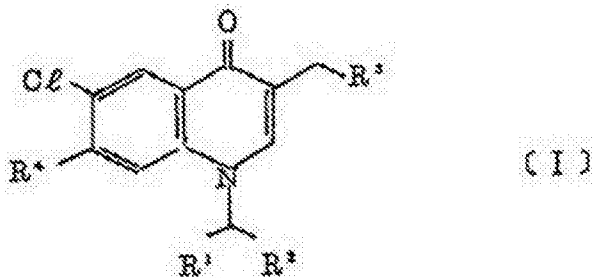
[0025] [化8]



[0026] で示される化合物（非特許文献9）。

[0027] (9) 下記式：

[0028] [化9]



[0029] [式中、

R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子またはメチル基を示し；

R<sup>3</sup>は、5-(R<sup>5</sup>)-1H-イミダゾール-4-イル基または4-(R<sup>5</sup>)-1H-イミダゾール-5-イル基を示し；

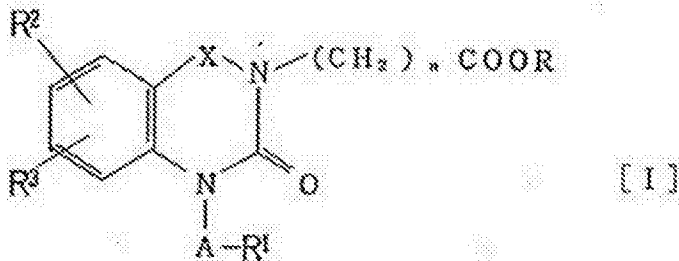
R<sup>4</sup>は、水素原子、アミノ基またはメチルアミノ基を示し；

R<sup>5</sup>は、メチル基またはエチル基を示す]

で示される化合物（特許文献8）。

[0030] (10) 下記式：

[0031] [化10]



[0032] [式中、

Xは、カルボニル等を示し；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン、低級アルキル、イミダゾリル、イミダゾリルメチルまたは-N(R<sup>4</sup>)-R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素原子または低級アルキルを示すか、互いに結合して5員または6員の複素環を形成する]

で示される化合物（特許文献9）。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0033] 特許文献1：国際公開第WO02/092090号パンフレット

特許文献2：国際公開第WO2010/011772号パンフレット

特許文献3：国際公開第WO2010/011768号パンフレット

特許文献4：国際公開第WO2010/011756号パンフレット

特許文献5：国際公開第WO2010/011762号パンフレット

特許文献6：国際公開第WO2010/068483号パンフレット

特許文献7：国際公開第WO2011/149950号パンフレット

特許文献8：国際公開第WO92/21658号パンフレット

特許文献9：国際公開第WO91/009024号パンフレット

## 非特許文献

- [0034] 非特許文献1 : Immunotherapy. 2011 Jul;3(7):853-70  
 非特許文献2 : プログラフカプセル添付文書, 2012年6月改訂 (第30版)  
 非特許文献3 : ネオラール添付文書, 2012年8月改訂 (第18版)  
 非特許文献4 : Biochem J. 2003 Dec 15;376(Pt 3):545-52  
 非特許文献5 : Front Immunol. 2012;3:273  
 非特許文献6 : Autoimmunity. 2006 Sep;39(6):469-78  
 非特許文献7 : J Clin Invest. 2009 Dec;119(12):3774-86  
 非特許文献8 : J Immunol. 2006 Aug 1;177(3):1886-93  
 非特許文献9 : Helvetica Chimica Acta (2010), 93(1), 153-157

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0035] 本発明の目的は、優れたPKC阻害活性を有し、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防または治療剤として有用な化合物を提供することである。

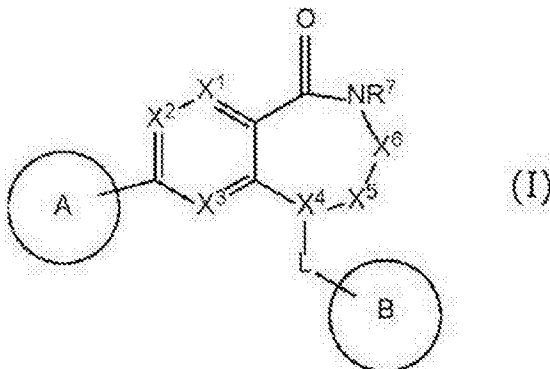
### 課題を解決するための手段

- [0036] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物またはその塩が優れたPKC阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0037] すなわち、本発明は、

[1] 式(1) :

- [0038] [化11]



[0039] [式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい含窒素不飽和複素環を示し；

環Bは、さらに置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環またはさらに置換されていてもよい芳香族複素環を示し；

Lは、置換されていてもよいC<sub>1-2</sub>アルキレンを示し；

X<sup>1</sup>は、NまたはCR<sup>1</sup>を示し；

X<sup>2</sup>は、NまたはCR<sup>2</sup>を示し；

X<sup>3</sup>は、NまたはCR<sup>3</sup>を示し；

X<sup>4</sup>は、NまたはCR<sup>4</sup>を示し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示し；

X<sup>5</sup>は、CR<sup>5a</sup>、CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>、NR<sup>5d</sup>または結合手を示し；

R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>およびR<sup>5d</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR<sup>5b</sup>とR<sup>5c</sup>は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく；

X<sup>6</sup>は、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>またはNR<sup>6c</sup>を示し；

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>6c</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく；

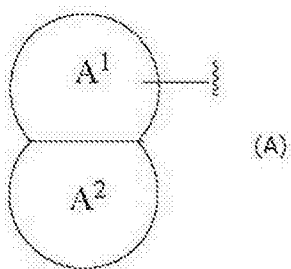
R<sup>7</sup>は、水素原子または置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（1）と称する場合がある）

；

[2] 環Aが、さらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環であるか、または、さらに置換されていてもよい、式（A）：

[0040] [化12]



[0041] [式中、

環A<sup>1</sup>は、さらに置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、さらに置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、

環A<sup>2</sup>は、置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、

環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>の環構成原子の少なくとも1個以上が窒素原子である。

]

で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、さらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはさらに置換されていてもよいチオフェン環またはさらに置換されていてもよいピリジン環であり；

Lが、C<sub>1-2</sub>アルキレンであり；

X<sup>1</sup>が、NまたはCR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X<sup>2</sup>が、NまたはCR<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X<sup>3</sup>が、NまたはCR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X<sup>4</sup>が、NまたはCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>が、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

X<sup>5</sup>が、CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>または結合手であり、R<sup>5b</sup>およびR<sup>5c</sup>が、独立して、水素原子または置換基であり；

X<sup>6</sup>が、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>であり、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が、独立して、水素原子または置換基であるか、または、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、置換されていてもよい環を形成し；

R<sup>7</sup>が、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である；

[1] 記載の化合物またはその塩；

[3] 環Aが、ヒドロキシ基およびオキソ基から選ばれる1または2個の

置換基でさらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環であるか、または、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基および置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基から選ばれる1~3個の置換基でさらに置換されていてもよい、環 $A^1$ がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、ピリジン環またはイミダゾリン環であり、環 $A^2$ がチオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である上記式(A)で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、

(1) (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ基、(iii) ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および(iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる1~5個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

であり；

Lが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり；

$X^1$ が、Nまたは $CR^1$ であり、 $R^1$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^2$ が、Nまたは $CR^2$ であり、 $R^2$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^3$ が、Nまたは $CR^3$ であり、 $R^3$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^4$ が、Nまたは $CR^4$ であり、 $R^4$ が、水素原子またはメチルであり；

$X^5$ が、 $CR^{5b}R^{5c}$ または結合手であり、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ が、水素原子であり；

$X^6$ が、 $CR^{6a}R^{6b}$ であり、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が、水素原子、あるいは独立して、ヒドロキシ基または $C_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が一緒になって、 $C_{3-10}$ シクロアルカン環を形成し；

$R^7$ が、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基である；



[2] 記載の化合物またはその塩；

[4] 2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オンまたはその塩；

[5] 4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンまたはその塩；

[6] 1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンまたはその塩；

[7] [1] に記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬；

[8] プロテインキナーゼC阻害剤である、[7] 記載の医薬；

[9] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤である、[7] 記載の医薬；

[10] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療剤である、[7] 記載の医薬；

[11] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療に使用するための、[1] に記載の化合物またはその塩；

[12] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療に使用するための、[1] に記載の化合物またはその塩；

[13] [1] に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるプロテインキナーゼCの阻害方法；

[14] [1] に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫性疾患または炎症性疾患の予防または治療方法；

[15] [1] に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療方法；

[16] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤を製造

するための、[1]に記載の化合物またはその塩の使用；

[17] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療剤を製造するための、[1]に記載の化合物またはその塩の使用；

等に関する。

## 発明の効果

[0042] 化合物(1)は、優れたPKC(例、PKC- $\theta$ )阻害活性を有し、免疫性疾患や炎症性疾患等の予防または治療剤として有用である。

[0043] (発明の詳細な説明)

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-ブ

ロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル、ビスクロ [2, 2, 2] オクチル、ビスクロ [3, 2, 1] オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェ

ネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0044] 本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノ

イル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0045] 本明細書中、「モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、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、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げら

れる。

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリアルスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0046] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリアル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基が挙げられる。

[0047] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げら

れる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (7) C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、  
ピペリジニルオキシ)、
- (11) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイル  
オキシ)、
- (12) C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-  
ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオ  
キシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシ  
カルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチ  
ルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイル  
オキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイ  
ルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイ  
ルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリ

ニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)

、

(20) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニル基、

(26) C<sub>6-14</sub>アリールーカルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニル基、

(30) C<sub>6-14</sub>アリーロキシカルボニル基(例、フェニロキシカルボニル、1-ナフチロキシカルボニル、2-ナフチロキシカルボニル)、

(31) C<sub>7-16</sub>アラルキロキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル基、

(35) C<sub>6-14</sub>アリールーカルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、



- (38) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、
- (39) C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、
- (42) C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (46) モノ-またはジ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (48) C<sub>7-16</sub>アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (52) C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ）、
- (53) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(54)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシカルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、

(55)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)

、

(57) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(58)  $C_{2-6}$  アルケニル基、

(59)  $C_{2-6}$  アルキニル基、

(60)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

(61)  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、及び

(62)  $C_{6-14}$  アリール基。

[0048] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル

、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；  
ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピ

ペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザピシクロ [2, 2, 1] ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異

なっているもよい。

[0052] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキ

シカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル)、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基(例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-チオカルバモイル基(例、ジアリルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-チオカルバモイル基(例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-チオカルバモイル基(例、フェニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-チオカルバモイル基(例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基(例、ピリジルチオカルバモイル)、スルフィノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルホスホノ基(例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ)が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバ

モイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および $C_{6-14}$ アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ $C_{1-6}$ アルキル）（ $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N

ーメチルアミノ)、(C<sub>1-6</sub>アルキル)(C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

[0054] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ-C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C<sub>2-6</sub>アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノ-またはジ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノ-またはジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノ-またはジ-C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル-カルバモイル基(例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル)、モノ-またはジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル-カルバモイル基(例、ベンゾイルカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル)が挙げられる。

[0055] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル基、5な



いし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルボニル-チオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

[0056] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモ

ノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-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、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノ-またはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

[0057] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および $C_{6-14}$ アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

[0058] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基（例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ）、C<sub>3</sub>

$-_{10}$ シクロアルキルチオ基（例、シクロヘキシルチオ）、 $C_{6-14}$ アリアルチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 $C_{6-14}$ アリアル-カルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5ないし14員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

[0059] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリアル基および $C_{7-16}$ アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- $C_{1-6}$ アルキルシリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチル（ジメチル）シリル）が挙げられる。

[0060] 本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキレン基」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(C_3H_7)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルケニレン基」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-$

$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられる。

本明細書中、「 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレン基」としては、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルカン、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルカン」としては、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、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルケン」としては、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、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリ

アゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5ないし6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0063] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパ

ンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；  
ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト [2, 3-b] チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0064] 本明細書中、「置換されていてもよい含窒素不飽和複素環」の「含窒素不飽和複素環」としては、上記「含窒素複素環」のうち、1個以上の多重結合（例、二重結合、三重結合）を含有するものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。該「含窒素不飽和複素環」には、含窒素芳香族複素環も含まれる。

[0065] 本明細書中、「置換されていてもよいC<sub>1-2</sub>アルキレン」の「C<sub>1-2</sub>アルキレン」としては、上記「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」のうち、炭素数が1または2のものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0066] 本明細書中、「置換されていてもよい環」の「環」としては、上記「炭化水素環」および「複素環」が挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい5員または6員の芳香環」の「芳香環」としては、ベンゼン環および上記「芳香族複素環」のうち炭素数が5ま

たは6のものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環」の「非芳香族不飽和環」としては、上記「 $C_{3-10}$ シクロアルケン」のうち炭素数が5または6のもの、上記「複素環」のうち、炭素数が5または6でかつ1個以上の多重結合（例、二重結合、三重結合）を含有するものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

[0067] 以下に、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

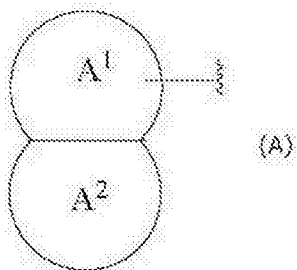
環Aは、さらに置換されていてもよい含窒素不飽和複素環を示す。

環Aで示される「さらに置換されていてもよい含窒素不飽和複素環」の「含窒素不飽和複素環」としては、単環式または二環式の含窒素不飽和複素環が挙げられる。

環Aで示される「さらに置換されていてもよい含窒素不飽和複素環」の「置換基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、オキソ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）、置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ）が挙げられる。

[0068] 環Aは、好ましくは、さらに置換されていてもよい、式(A)：

[0069] [化13]



[0070] [式中、

環A<sup>1</sup>は、さらに置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、さらに置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、



環A<sup>2</sup>は、置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、

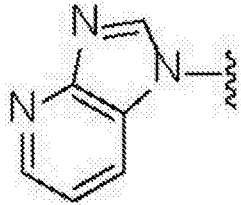
環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>の環構成原子の少なくとも1個以上が窒素原子である。

]

で表される二環式の含窒素不飽和複素環である。

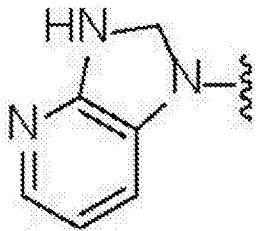
[0071] ここで、本明細書中、上記式(A)において(環A<sup>1</sup>と環A<sup>2</sup>とが1つの共有の結合を有して二環式環を形成する場合)、該二環式環の形成に関与する環A<sup>1</sup>の結合多重度と環A<sup>2</sup>の結合多重度とは同じとする。例えば、式(A)が

[0072] [化14]



[0073] である場合、環A<sup>1</sup>はイミダゾール環であり、環A<sup>2</sup>はピリジン環であり、式(A)が

[0074] [化15]



[0075] である場合、環A<sup>1</sup>はイミダゾリン環であり、環A<sup>2</sup>はピリジン環である。

[0076] 環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>で示される「(さらに)置換されていてもよい5員または6員の芳香環」の「芳香環」としては、ピロール環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、ピリジン環、プリミジン環が挙げられる。

環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>で示される「(さらに)置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環」の「非芳香族不飽和環」としては、イミダゾリン環、テトラヒドロピラジン環が挙げられる。

環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>で示される「(さらに)置換されていてもよい5員または6員の芳香環」または「(さらに)置換されていてもよい5員または6員の不飽和環」の「置換基」としては、ハロゲン原子(例、フッ素原子)、ヒドロキシ基、オキソ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル)、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ)、置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)が挙げられる。

[0077] 環Aは、より好ましくは、ハロゲン原子(例、フッ素原子)、ヒドロキシ基、オキソ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル)、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ)および置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基(例、テトラヒドロピラニルオキシ)から選ばれる1~3個(好ましくは、1または2個)の置換基でさらに置換されていてもよい、環A<sup>1</sup>がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、チオフェン環、ピリジン環、イミダゾリン環またはテトラヒドロピラジン環であり、環A<sup>2</sup>がピロール環、チオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である式(A)で表される二環式の含窒素不飽和複素環である。

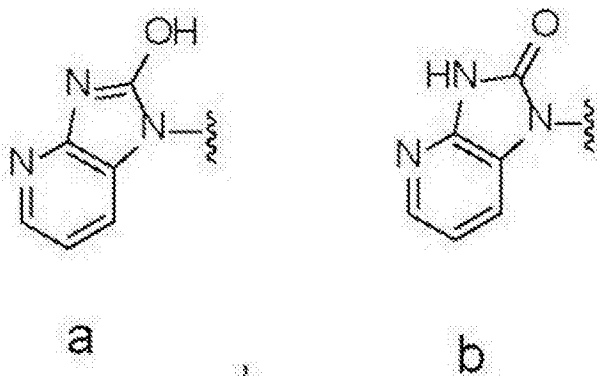
環Aは、さらにより好ましくは、ヒドロキシ基でさらに置換された1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン環またはメチルでさらに置換された1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン環である。

[0078] 本願発明の別の実施態様において、環Aは、好ましくは、さらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環(例、イミダゾリジン環、イミダゾリン環)であり、より好ましくは、ヒドロキシ基およびオキソ基から選ばれる1または2個の置換基でさらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環(例、イミダゾリジン環、イミダゾリン環)である。

[0079] なお、本明細書中、環Aは、互変異性体(エノール体とケト体)が存在する場合、いずれの互変異性体も含む。例えば、環Aが、ヒドロキシでさらに置換されたイミダゾ[4,5-b]ピリジンである場合、式:

[0080]

[化16]



[0081] で示される2つの互変異性体（エノール体（a）およびケト体（b））が存在し、環Aはいずれの互変異性体も含む。

[0082] 環Bは、さらに置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環またはさらに置換されていてもよい芳香族複素環を示す。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環」の「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環」としては、ベンゼン環が挙げられる。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」としては、チオフェン環、ピリジン環が挙げられる。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環」および「さらに置換されていてもよい芳香族複素環」の「置換基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、シアノ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）が挙げられる。

[0083] 環Bは、好ましくは、さらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはそれぞれさらに置換されていてもよいチオフェン環またはピリジン環であり、より好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、シアノ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）および置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはそれぞれさらに置換されていてもよいチオフェン環またはピリジン環であり、さらにより好ましくは、

(1) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、(ii) シアノ基、(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびアミノ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) および(iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる1~5個 (好ましくは1~3個、より好ましくは1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

である。

[0084] Lは、置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキレンを示す。

Lで示される「置換されていてもよい $C_{1-2}$ アルキレン」の「置換基」としては、 $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) が挙げられる。

Lは、好ましくは、 $C_{1-2}$ アルキレン (例、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ ) であり、より好ましくは、 $-CH_2-$ である。

[0085]  $X^1$ は、Nまたは $CR^1$ を示し、 $X^2$ は、Nまたは $CR^2$ を示し、 $X^3$ は、Nまたは $CR^3$ を示し、 $X^4$ は、Nまたは $CR^4$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、独立して、水素原子または置換基を示す。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ で示される「置換基」としては、ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、 $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) が挙げられる。

$X^1$ は、好ましくは、Nまたは $CR^1$  ( $R^1$ は、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。) であり、より好ましくは、Nまたは $CR^1$  ( $R^1$ は、水素原子またはフッ素原子である。) であり、さらにより好ましくは、 $CR^1$  ( $R^1$ は、水素原子である。) である。

$X^2$ は、好ましくは、Nまたは $CR^2$  ( $R^2$ は、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。) であり、より好ましくは、Nまたは $CR^2$  ( $R^2$ は、水素原子またはフッ素原子である。) であり、さらにより好ましくは、 $CR^2$  ( $R^2$ は、水素原子である。) である。

$X^3$ は、好ましくは、Nまたは $CR^3$  ( $R^3$ は、水素原子またはハロゲン原子

(例、フッ素原子) である。) であり、より好ましくは、N または  $CR^3$  ( $R^3$  は、水素原子またはフッ素原子である。) であり、さらにより好ましくは、N または  $CR^3$  ( $R^3$  は、水素原子である。) である。

$X^4$  は、好ましくは、N または  $CR^4$  ( $R^4$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) である。) であり、より好ましくは、N または  $CR^4$  ( $R^4$  は、水素原子またはメチルである。) であり、さらにより好ましくは、N または  $CR^4$  ( $R^4$  は、水素原子である。) である。

[0086]  $X^5$  は、 $CR^{5a}$ 、 $CR^{5b}R^{5c}$ 、 $NR^{5d}$  または結合手を示し、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$  および  $R^{5d}$  は、独立して、水素原子または置換基を示すか、または、 $R^{5b}$  と  $R^{5c}$  は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよい。

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$  または  $R^{5d}$  で示される「置換基」としては、オキシ基が挙げられる。

$R^{5b}$  と  $R^{5c}$  が一緒になって形成する「置換されていてもよい環」の「環」としては、 $C_{3-10}$  シクロアルカン環 (例、シクロペンタン環) が挙げられ、その「置換基」としては、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、ヒドロキシメチル)、カルバモイル基、ヒドロキシ基が挙げられる。

$X^5$  は、好ましくは、 $CR^{5b}R^{5c}$  ( $R^{5b}$  および  $R^{5c}$  は、独立して、水素原子または置換基である。) または結合手であり、より好ましくは、 $CR^{5b}R^{5c}$  ( $R^{5b}$  および  $R^{5c}$  は、水素原子である。) または結合手であり、さらにより好ましくは、結合手である。

[0087]  $X^6$  は、 $CR^{6a}R^{6b}$  または  $NR^{6c}$  を示し、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  および  $R^{6c}$  は、独立して、水素原子または置換基を示すか、または  $R^{6a}$  と  $R^{6b}$  は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよい。

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  または  $R^{6c}$  で示される「置換基」としては、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) が挙げられる。

$R^{6a}$  と  $R^{6b}$  が一緒になって形成する「置換されていてもよい環」の「環」としては、 $C_{3-10}$  シクロアルカン環 (例、シクロペンタン環) が挙げられ、

その「置換基」としては、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、ヒドロキシメチル）、カルバモイル基、ヒドロキシ基が挙げられる。

X<sup>6</sup>は、好ましくは、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、独立して、水素原子または置換基である。）であり、より好ましくは、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、独立して、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）である。）であり、さらにより好ましくは、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、独立して、水素原子、あるいはヒドロキシ基またはC<sub>6-14</sub>アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）である。）である。

あるいは、本願発明の別の実施態様において、X<sup>5</sup>は、好ましくは、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は一緒になって、置換されていてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルカン環（例、シクロペンタン環）を形成する。）であり、より好ましくは、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は一緒になって、C<sub>3-10</sub>シクロアルカン環（例、シクロペンタン環）を形成する。）である。

[0088] R<sup>7</sup>は、水素原子または置換基を示す。

R<sup>7</sup>で示される「置換基」としては、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）が挙げられる。

R<sup>7</sup>は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）であり、より好ましくは、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）であり、さらにより好ましくは、水素原子である。

[0089] 化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物I-1]

環Aが、さらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環（例、イミダゾリジン環、イミダゾリン環）であるか、または、さらに置換されていてもよい上記式（A）で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、さらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはそれぞれさらに置換されていてもよいチオフェン環またはピリジン環であり；

Lが、C<sub>1-2</sub>アルキレン（例、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-）であり；

X<sup>1</sup>が、NまたはCR<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。）であり；

X<sup>2</sup>が、NまたはCR<sup>2</sup>（R<sup>2</sup>は、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。）であり；

X<sup>3</sup>が、NまたはCR<sup>3</sup>（R<sup>3</sup>は、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。）であり；

X<sup>4</sup>が、NまたはCR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）である。）であり；

X<sup>5</sup>が、CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>（R<sup>5b</sup>およびR<sup>5c</sup>は、独立して、水素原子または置換基である。）または結合手であり；

X<sup>6</sup>が、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>（R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、独立して、水素原子または置換基であるか、または、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、置換されていてもよい環を形成する。）であり；

R<sup>7</sup>が、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）である；

化合物（1）。

[0090] [化合物1-2]

環Aが、ヒドロキシ基およびオキシ基から選ばれる1または2個の置換基でさらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環（例、イミダゾリジン環、イミダゾリン環）であるか、または、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、オキシ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル）、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、メトキシ）および置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ）から選ばれる1~3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよい、環A<sup>1</sup>がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、チオフェン環、ピリジン環、イミダゾリン環またはテ

トラヒドロピラジン環であり、環A<sup>2</sup>がピロール環、チオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である上記式(A)で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、シアノ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル)および置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~5個(好ましくは1~3個、より好ましくは1または2個)の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはそれぞれさらに置換されていてもよいチオフェン環またはピリジン環であり；

Lが、C<sub>1-2</sub>アルキレン(例、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-)であり；

X<sup>1</sup>が、NまたはCR<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>は、水素原子またはフッ素原子である。)であり；

X<sup>2</sup>が、NまたはCR<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は、水素原子またはフッ素原子である。)であり；

X<sup>3</sup>が、NまたはCR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は、水素原子またはフッ素原子である。)であり；

X<sup>4</sup>が、NまたはCR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は、水素原子またはメチルである。)であり；

X<sup>5</sup>が、CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>(R<sup>5b</sup>およびR<sup>5c</sup>は、水素原子である。)または結合手であり；

X<sup>6</sup>が、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>(R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>は、独立して、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル)であるか、または、R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>が一緒になって、置換されていてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルカン環(例、シクロペンタン環)を形成する。)であり；

R<sup>7</sup>が、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル)である；  
化合物(I)。

[0091] [化合物I-3]

環Aが、ヒドロキシ基およびオキシ基から選ばれる1または2個の置換基



でさらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環（例、イミダゾリジン環、イミダゾリン環）であるか、または、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、オキシ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）および置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ）から選ばれる1~3個（好ましくは、1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよい、環 $A^1$ がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、チオフェン環、ピリジン環、イミダゾリン環またはテトラヒドロピラジン環であり、環 $A^2$ がピロール環、チオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である上記式（A）で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、

(1) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、(ii) シアノ基、(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子）およびアミノ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）および(iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1~5個（好ましくは1~3個、より好ましくは1または2個）の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

であり；

Lが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり；

$X^1$ が、Nまたは $CR^1$ （ $R^1$ は、水素原子またはフッ素原子である。）であり；

$X^2$ が、Nまたは $CR^2$ （ $R^2$ は、水素原子またはフッ素原子である。）であり；

$X^3$ が、Nまたは $CR^3$ （ $R^3$ は、水素原子またはフッ素原子である。）であり；

$X^4$ が、Nまたは $CR^4$  ( $R^4$ は、水素原子またはメチルである。)であり；  
 $X^5$ が、 $CR^{5b}R^{5c}$  ( $R^{5b}$ および $R^{5c}$ は、水素原子である。)または結合手であり；

$X^6$ が、 $CR^{6a}R^{6b}$  ( $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、水素原子、あるいは独立して、ヒドロキシ基または $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) であるか、または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が一緒になって、 $C_{3-10}$ シクロアルカン環 (例、シクロペンタン環) を形成する。)であり；

$R^7$ が、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) である；  
 化合物 (1)。

[0092] [化合物 1-4]

環Aが、ヒドロキシでさらに置換された1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン環またはメチルでさらに置換された1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン環であり；

環Bが、

(1) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、(ii) シアノ基、(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびアミノ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) および(iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる1~5個 (好ましくは1~3個、より好ましくは1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

であり；

Lが、 $-CH_2-$ であり；

$X^1$ が、 $CR^1$  ( $R^1$ は、水素原子である。)であり；

$X^2$ が、 $CR^2$  ( $R^2$ は、水素原子である。)であり；

$X^3$ が、Nまたは $CR^3$  ( $R^3$ は、水素原子である。)であり；

$X^4$ が、Nまたは $CR^4$  ( $R^4$ は、水素原子である。)であり；

$X^5$ が、結合手であり；

$X^6$ が、 $CR^{6a}R^{6b}$  ( $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、独立して、水素原子、あるいはヒドロキシ基または $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) であるか、または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が一緒になって、 $C_{3-10}$ シクロアルカン環 (例、シクロペンタン環) を形成する。)であり；

$R^7$ が、水素原子である；

化合物 (1)。

[0093] [化合物 1-5]

環Aが、ヒドロキシ基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) および $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる1~3個 (好ましくは、1または2個) の置換基でさらに置換されていてもよい、環 $A^1$ がピロール環、ピラゾール環、チオフェン環、ピリジン環、イミダゾリン環またはテトラヒドロピラジン環であり、環 $A^2$ がピロール環、チオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である上記式 (A) で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、

(1) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

であり；

Lが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり；

$X^1$ が、Nまたは $CR^1$  ( $R^1$ は、水素原子またはフッ素原子である。)であり；

$X^2$ が、Nまたは $CR^2$  ( $R^2$ は、水素原子である。)であり；

$X^3$ が、Nまたは $CR^3$  ( $R^3$ は、水素原子である。)であり；

$X^4$ が、Nまたは $CR^4$  ( $R^4$ は、水素原子またはメチルである。)であり；

$X^5$ が、 $CR^{5b}R^{5c}$  ( $R^{5b}$ および $R^{5c}$ は、水素原子である。)または結合手であり；

$X^6$ が、 $CR^{6a}R^{6b}$  ( $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、水素原子、あるいは独立して $C_{1-6}$ -アルキル基 (例、メチル) である。)であり；

$R^7$ が、水素原子または $C_{1-6}$ -アルキル基 (例、メチル) である；

化合物 (1)。

[0094] 化合物 (1) の具体例としては、例えば、実施例 1 ~ 93 の化合物が挙げられ、中でも、

2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オンまたはその塩 (実施例 14) ；

4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンまたはその塩 (実施例 48) ；および

1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンまたはその塩 (実施例 88)

が好ましい。

[0095] 化合物 (1) が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、

ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

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

[0096] 本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0097] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0098] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0099] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜

、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0100] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0101] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0102] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

[0103] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

[0104] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0105] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0106] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2

ーメトキシエタノールなど；  
エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど；  
芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；  
飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；  
アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；  
ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；  
ニトリル類：アセトニトリルなど；  
スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；  
芳香族有機塩基類：ピリジンなど；  
酸無水物類：無水酢酸など；  
有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；  
無機酸類：塩酸、硫酸など；  
エステル類：酢酸エチルなど；  
ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；  
水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0107] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど；  
塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；  
有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；  
金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；  
アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

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

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

[0108] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0109] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tietze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0110] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例



例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) ; Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基 ; 酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基 ; メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基 ; *t*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基 ; 環状1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基 ; 環状1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基 ; *O*-メチルオキシムなどのオキシム型保護基 ; *N,N*-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基 ; *N,N*-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基 ; チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保

護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0111] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0112] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

- [0113] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1, 1, 2, 2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。
- [0114] 各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。
- [0115] 各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホ酢酸メチル、ジエチルホスホ酢酸エチルなどのホスホ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。
- [0116] 各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と、酸クロリドあるいはアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）が挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。
- [0117] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、塩基性塩類、有機塩基類など）が用いられる。
- [0118] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1, 4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有

機塩基類などが挙げられる。

- [0119] 各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリアルマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリアルと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。
- [0120] 各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。
- [0121] 各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。
- [0122] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。
- [0123] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニ

ア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

[0124] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

[0125] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0126] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス

(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、塩化 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (11)、酢酸パラジウム (11) などのパラジウム化合物; テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などのニッケル化合物; 塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (111) などのロジウム化合物; コバルト化合物; 酸化銅、ヨウ化銅 (1) などの銅化合物; 白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩類などが挙げられる。

[0127] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Lawesson 試薬) などの 1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

[0128] 各工程において、Wohler-Ziegler 反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド (NBS)、N-クロロコハク酸イミド (NCS)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

[0129] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような 2 段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する

方法を用いてもよい。

[0130] 各工程において、A r b u z o v反応を行う場合、使用される試薬としては、ブromo酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルホスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

[0131] 各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

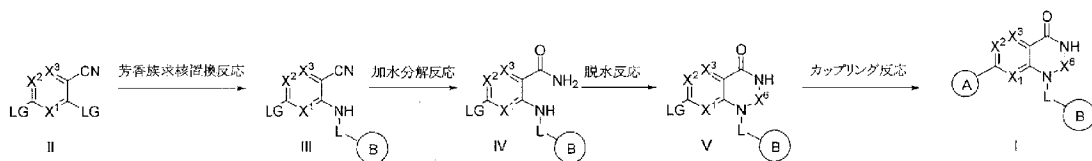
[0132] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0133] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0134] 化合物（I）は、X<sup>4</sup>がNおよびX<sup>5</sup>が結合手のとき、以下のスキームAに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0135] [スキームA]

[0136] [化17]



[0137] [式中、LGは脱離基を示し、その他の各記号は前記と同義を示す。]

LGで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、置換されていてもよいスルホニルオキシ基（例えば、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アル

キルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基など）；1ないし3個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルオキシ基（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など）；C<sub>7-14</sub>アラルキルスルホニルオキシ基（例えば、ベンジルスルホニルオキシ基など）など）、〔（オキシド）フェニルーλ4-スルファニリデン〕ジメチルアンモニウム基などが挙げられる。

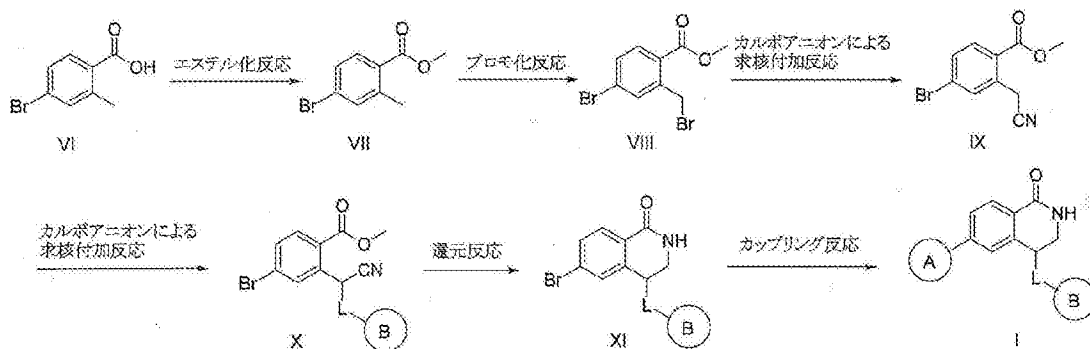
化合物（I）は、化合物（V）のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）及び2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物（II）は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0138] 化合物（I）は、X<sup>1</sup>がCH、X<sup>2</sup>がCH、X<sup>3</sup>がCH、X<sup>4</sup>がCH、X<sup>5</sup>が結合手およびX<sup>6</sup>がCH<sub>2</sub>のとき、以下のスキームBに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0139] [スキームB]

[0140] [化18]



[0141] [式中、各記号は前記と同義を示す。]



化合物 (V I I I) は、化合物 (V I I) のブロモ化反応により製造することができる。ブロモ化試薬としては、N-ブロモスクシンイミド及びアゾビスイソブチロニトリルなどが挙げられる。

化合物 (X I) は、化合物 (X) の還元反応により製造することができる。還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体などが挙げられる。

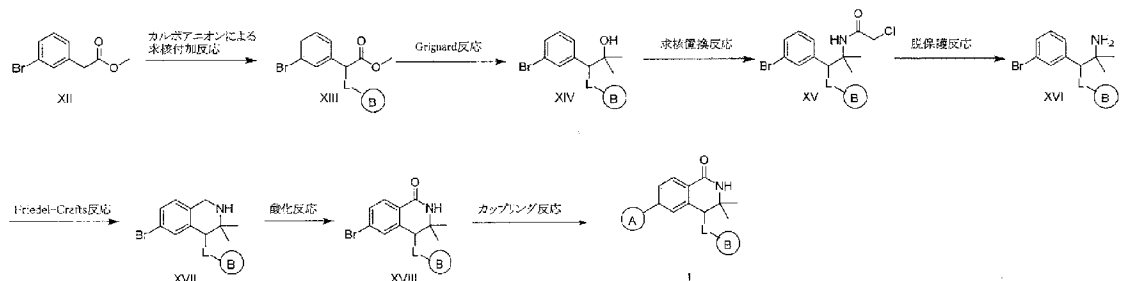
化合物 (I) は、化合物 (X I) のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)及び2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物 (V I) は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0142] 化合物 (I) は、X<sup>1</sup>がCH、X<sup>2</sup>がCH、X<sup>3</sup>がCH、X<sup>4</sup>がCH、X<sup>5</sup>が結合手およびX<sup>6</sup>がCCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>のとき、以下のスキームCに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0143] [スキームC]

[0144] [化19]



[0145] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物 (X V) は、化合物 (X I V) の求核置換反応により製造することができる。求核置換試薬としては、クロロアセトニトリルなどが挙げられる。

。

化合物 (XV I) は、化合物 (XV) の脱保護反応により製造することができる。脱保護試薬としては、チオウレアなどが挙げられる。

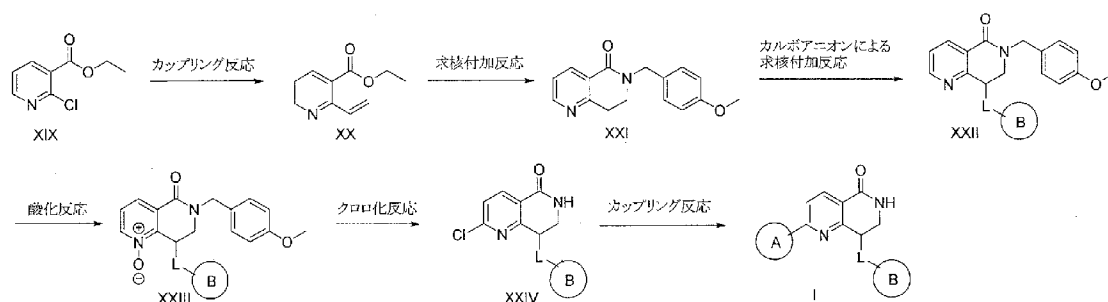
化合物 (I) は、化合物 (XV I I I) のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物 (X I I) は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0146] 化合物 (I) は、 $X^1$ がCH、 $X^2$ がCH、 $X^3$ がN、 $X^4$ がCH、 $X^5$ が結合手および $X^6$ が $CH_2$ のとき、以下のスキームDに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0147] [スキームD]

[0148] [化20]



[0149] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物 (XX I) は、化合物 (XX) の求核付加反応により製造することができる。求核試薬としては、パラメトキシベンジルアミンなどが挙げられる。

化合物 (XX I V) は、化合物 (XX I I I) のクロロ化反応により製造することができる。クロロ化試薬としては、オキシ塩化リンなどが挙げられる。

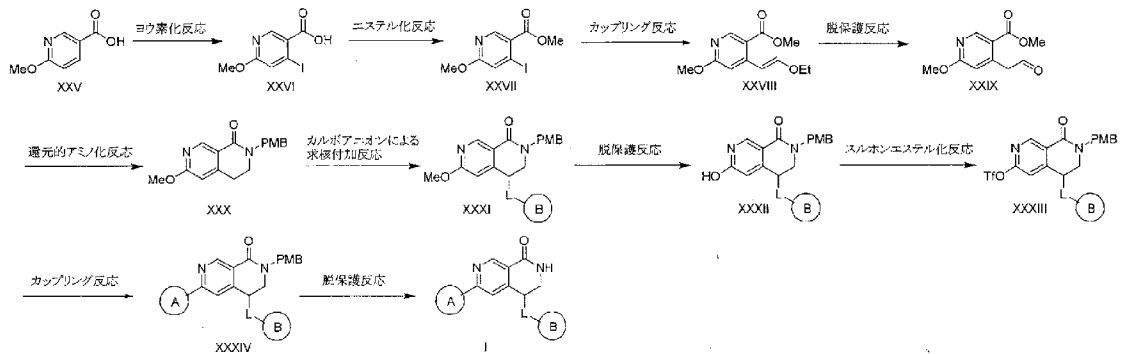
化合物(1)は、化合物(XXIV)のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物(XXIX)は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0150] 化合物(1)は、X<sup>1</sup>がCH、X<sup>2</sup>がN、X<sup>3</sup>がCH、X<sup>4</sup>がCH、X<sup>5</sup>が結合手およびX<sup>6</sup>がCH<sub>2</sub>のとき、以下のスキームEに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0151] [スキームE]

[0152] [化21]



[0153] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物(XXVI)は、化合物(XXV)のヨウ素化反応により製造することができる。ヨウ素化試薬としては、リチウムテトラメチルピペリジド及びヨウ素などが挙げられる。

化合物(1)は、化合物(XXXIII)のカップリング反応およびそれによって得られる化合物(XXXIV)の脱保護反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)また

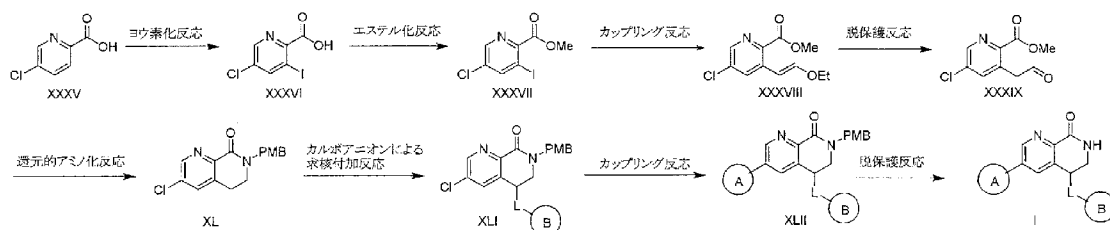
はトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物（XXXV）は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0154] 化合物（I）は、X<sup>1</sup>がN、X<sup>2</sup>がCH、X<sup>3</sup>がCH、X<sup>4</sup>がCH、X<sup>5</sup>が結合手およびX<sup>6</sup>がCH<sub>2</sub>のとき、以下のスキームFに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0155] [スキームF]

[0156] [化22]



[0157] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物（XXXVI）は、化合物（XXXV）のヨウ素化反応により製造することができる。ヨウ素化試薬としては、テトラメチルピペリジン、ノルマルブチルリチウム及びヨウ素などが挙げられる。

化合物（I）は、化合物（XL I）のカップリング反応およびそれによって得られる化合物（XL I I）の脱保護反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（I I）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

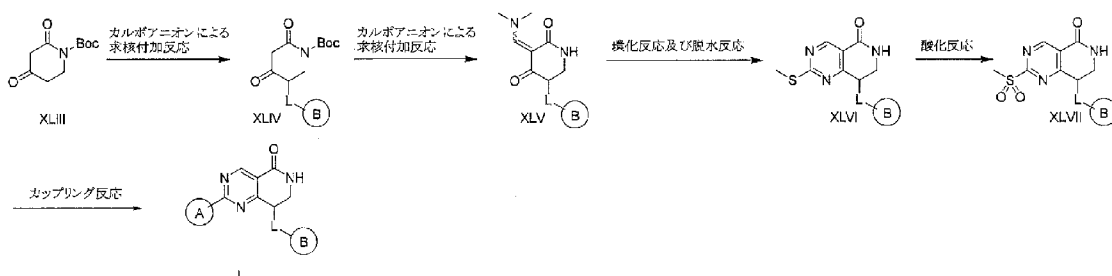
本法において原料として用いる化合物（XXXV）は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製

造することもできる。

[0158] 化合物(1)は、 $X^1$ がCH、 $X^2$ がN、 $X^3$ がN、 $X^4$ がCH、 $X^5$ が結合手および $X^6$ が $CH_2$ のとき、以下のスキームGに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0159] [スキームG]

[0160] [化23]



[0161] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物(XLV I)は、化合物(XLV)の環化反応及び脱水反応により製造することができる。試薬としては、S-メチルイソチオウレア等が挙げられる。

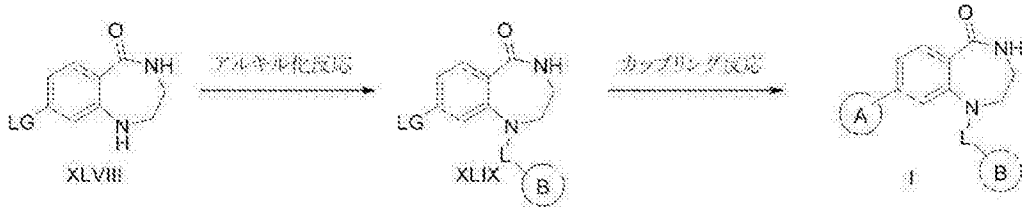
化合物(1)は、化合物(XLV I I)のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(11)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)及び2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物(XL I I I)は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはこれに準じた方法により製造することもできる。

[0162] 化合物(1)は、 $X^1$ がCH、 $X^2$ がCH、 $X^3$ がCH、 $X^4$ がN、 $X^5$ がCH<sub>2</sub>および $X^6$ がCH<sub>2</sub>のとき、以下のスキームHに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0163] [スキームH]

[0164] [化24]



[0165] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物 (XLIX) は、化合物 (XLVIII) のアルキル化反応により製造することができる。アルキル化試薬としては、ベンジルブロマイドなどが挙げられる。

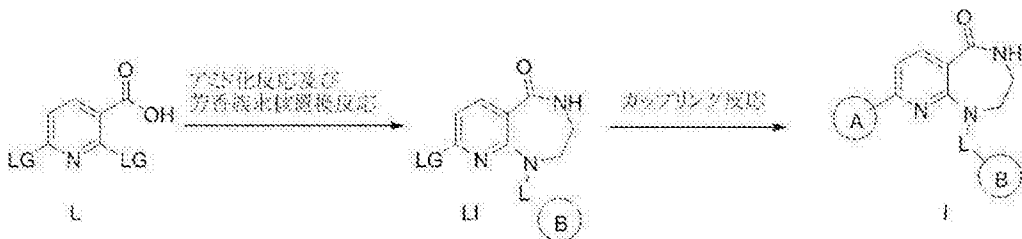
化合物 (1) は、化合物 (XLIX) のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物 (XLVIII) は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0166] 化合物 (1) は、 $X^1$ がCH、 $X^2$ がCH、 $X^3$ がN、 $X^4$ がN、 $X^5$ が $CH_2$  および $X^6$ が $CH_2$ のとき、以下のスキーム1に示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

[0167] [スキーム1]

[0168] [化25]



[0169] [式中、記号は前記と同義を示す。]

化合物（１）は、化合物（Ｌ１）のカップリング反応により製造することができる。金属触媒とその配位子としては、ビス（ジ-tert-ブチル（４-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（０）及び２-ジシクロヘキシルホスフィノー-２'， 6'-ジイソプロポキシ-１， 1'-ビフェニル等が挙げられる。

本法において原料として用いる化合物（Ｌ）は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0170] こうして得られる化合物（１）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

[0171] 上記の各製造法により得られる本発明化合物は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。

このような方法により生成した化合物（１）は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の方法により単離、精製することができる。

化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物（１）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。

[0172] 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、

光学活性な合成中間体を用いる、または、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光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

[0173] 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+) -マンデル酸、(-) -マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（東ソー社製）あるいは、CHIRALシリーズ（ダイセル社製）等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液等）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(1)が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -（



トリフルオロメチル) フェニル酢酸]、(一) -メントキシ酢酸等) 等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(1)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0174] 化合物(1)は、結晶であってもよい。

化合物(1)の結晶は、化合物(1)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

[0175] 該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子(溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等)または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、徐冷法、反応法(拡散法、電解法)、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、ケトン類(例、アセトン等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、酸アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合(例、1:1ないし1:100(容積比))で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

[0176] 該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

[0177] 該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。

[0178] 結晶化法の好適な例としては、化合物（1）を20～120℃の温度下において、適当な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、例えば、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。

[0179] 上記の製造法で得られる化合物（1）の結晶（以下、「本発明の結晶」と略記する）は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。また、生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現等）にも優れ、医薬として極めて有用である。

[0180] 本明細書中、比旋光度（ $[\alpha]_D$ ）は、例えば、旋光度計（日本分光（JASCO）、P-1030型旋光計（No. AP-2））等を用いて測定される比旋光度を意味する。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO, EXSTAR 6000）等を用いて測定される融点を意味する。

[0181] 化合物（1）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（1）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化

物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物をいう。

化合物（１）のプロドラッグとしては、例えば、

（１）化合物（１）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（１）のアミノが、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化、エトキシカルボニル化、*tert*-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等）；

（２）化合物（１）のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）のヒドロキシが、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；

（３）化合物（１）のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシが、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；

等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0182] 本明細書中、化合物（１）、およびそのプロドラッグを纏めて「本発明化

合物」と略記する場合がある。

[0183] 化合物（１）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等）等で標識された化合物も、化合物（１）に包含される。

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

互変異性体も、化合物（１）に包含される。

化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（１）は、PETトレーサーとして用いてもよい。

[0184] 本発明化合物は、優れたPKC（特に、PKC- $\theta$ ）阻害作用を有することから、この作用に基づく安全な医薬としても有用である。

例えば、本発明化合物を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、PKC（特に、PKC- $\theta$ ）関連疾患、およびT細胞関連疾患の予防または治療剤、より具体的には、以下（１）～（５）に記載の疾患の予防または治療剤として用いることができる。

（１）炎症性疾患（例、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、肝炎、全身性炎症反応症候群（SIRS）、手術または外傷後の炎症、肺炎、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、髄膜炎、脊椎炎、関節炎、皮膚炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス、糖尿病性腎症、ブドウ膜炎、化膿性汗腺炎、通風等）；

(2) 免疫性疾患 (例、関節リウマチ (rheumatoid arthritis)、乾癬 (psoriasis)、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) (例、クローン病 (Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis) 等)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome)、ベーチェット病 (Behcet's syndrome)、多発性硬化症 (multiple sclerosis)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus)、ループス腎炎 (lupus nephritis)、円板状紅斑性狼瘡 (Discoid lupus erythematosus)、キャッスルマン病 (Castleman's disease)、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎 (DM)、結節性多発性動脈炎 (PN)、混合性結合性組織症 (MCTD)、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、I型およびII型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変 (Primary Biliary Cirrhosis) 等) ;

(3) 骨または関節変性疾患 (例、関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症等) ;

(4) 腫瘍性疾患 [例、悪性腫瘍、血管新生緑内障、幼児性血管腫、多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、慢性肉腫、転移黒色腫、カポジ肉腫、血管増殖、悪液質 (cachexia)、乳癌の転移等、癌 (例、大腸癌 (例、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など)、肺癌 (例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など)、中皮腫、膵臓癌 (例、膵管癌など)、胃癌 (例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など)、乳癌 (例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など)、卵巣癌 (例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など)、前立腺癌 (prostate cancer) (例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など)、肝臓癌 (例、原発性肝癌、肝外胆管癌など)、甲状腺癌 (例、甲状腺髄様癌など)、腎臓癌 (例、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など)、子宮癌、脳腫瘍 (例、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、

びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など)、黒色腫(メラノーマ)、肉腫、膀胱癌、多発性骨髄腫を含む血液癌等、下垂体腺腫、神経膠腫、聴神経鞘腫、網膜肉腫、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、胸腺腫、食道癌、十二指腸癌、結腸癌、直腸癌、肝細胞癌、膵内分泌腫瘍、胆管癌、胆嚢癌、陰茎癌、尿管癌、精巣腫瘍、外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫、絨毛性疾患、膣癌、皮膚癌、菌状息肉症、基底細胞腫、軟部肉腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髄異形成症候群、成人T細胞白血病、慢性骨髄増殖性疾患、膵内分泌腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、原発不明癌など)、白血病(leukemia)(例、急性白血病(例、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病など)、慢性白血病(例、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病など)、骨髄形成症候群など)、子宮肉腫(例、子宮中胚葉性混合腫瘍、子宮平滑筋肉腫(uterine leiomyosarcoma)、子宮内膜間質腫瘍など)、骨髄線維症(myelofibrosis)など) ;

(5) 中枢性疾患(例、統合失調症、アルツハイマー病(例、アルツハイマー型認知症))。

[0185] 本発明の医薬は、好ましくは、免疫性疾患、炎症性疾患、骨または関節変性疾患、中枢性疾患または腫瘍性疾患、さらに好ましくは、移植片対宿主病(graft versus host disease)、再生不良性貧血(aplastic anemia)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)、ループス腎炎(lupus nephritis)、天疱瘡(pemphigus)、炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)(好ましくは、クローン病(Crohn's disease)または潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis))、赤芽球癆(pure red cell aplasia)、重症筋無力症(Myasthenia Gravis)、喘息(asthma)、血管炎(vasculitis)、強直性脊椎炎(spondylarthritis ankylopoietica)、関節リウマチ(rheumatoid arthritis)、乾癬(psoriasis)、シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、ベーチェット病(Behcet's syndrome)、多発性硬化症(multiple sclerosis)、アルツハイマー病(Alzheimer's disease)(好ましくは、アルツハイマー型認知症(dementia

of Alzheimer type) )、成人型呼吸窮迫症候群 (adult respiratory distress syndrome)、セリアック病 (celiac disease)、キャッスルマン病 (Castleman's disease)、白血病 (leukemia)、子宮平滑筋肉腫 (uterine leiomyosarcoma)、前立腺癌 (prostate cancer)、多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、悪液質 (cachexia)、骨髄線維症 (myelofibrosis)、ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome)、または腎移植 (kidney transplant)、肝移植 (liver transplant)、心移植 (cardiac transplant)、肺移植 (lung transplant)、膵移植 (pancreas transplant)、小腸移植 (small bowel transplant)、造血細胞移植 (hematopoietic stem cell transplant) などの移植における拒絶反応の予防または治療剤として用いることができる。

[0186] ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

[0187] 本発明の医薬は、体内動態 (例、血中薬物半減期) に優れ、毒性が低く (例、HERG阻害、CYP阻害、CYP誘導)、薬物相互作用の軽減が認められる。本発明化合物をそのまま、あるいは医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物とし、本発明の医薬として使用することができる。本発明の医薬は、哺乳動物 (例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等) に対して、経口的、または非経口的に安全に投与できる。

本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法 (例、日本薬局方記載の方法等) に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含

む)、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御剤(例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤)、エアゾール剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム)、注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤)、点滴剤、経皮吸収型製剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤(例、肛門坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(例、吸入剤)、点眼剤等として、経口的または非経口的(例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等)に安全に投与することができる。

[0188] 本発明化合物の、本発明の医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%~約100重量%である。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、移植片対宿主病の患者(体重約60kg)に対し、経口剤として、1日当たり、有効成分(化合物(1)のフリー体)として約0.01mg/kg体重~約500mg/kg体重、好ましくは約0.1mg/kg体重~約50mg/kg体重、さらに好ましくは約1mg/kg体重~30mg/kg体重を、1日1回~数回に分けて投与すればよい。

[0189] 本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、医薬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、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0190] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

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



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

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

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

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

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

[0191] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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

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

[0192] 各種疾患の予防・治療に際し、本発明化合物は、他の薬剤と共に用いることもできる。以下、本発明化合物と他の薬物の併用時に使用する医薬を「本発明の併用剤」と称する。

例えば、本発明化合物は、以下の薬物と併用することができる。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩等。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬 (COX-1 選択的阻害薬、COX-2 選択的阻害薬等)

サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、アスピリン)、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等。

(iii) Nitric oxide 遊離型 NSAIDs

(i v) J A K阻害薬

トファシチニブ (T o f a c i t i n i b) 、ルキソリチニブ (R u x o l i t i n i b) 等。

[0193] (2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (D M A R D s)

(i) 金製剤

A u r a n o f i n等。

(i i) ペニシラミン

D-ペニシラミン。

(i i i) アミノサルチル酸製剤

スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、バルサラジド。

(i v) 抗マラリア薬

クロロキン等。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイド等。

(v i) プログラフ

[0194] (3) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) T N F阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペ  
ゴール、ゴリムマブ、P A S S T N F -  $\alpha$ 、可溶性T N F -  $\alpha$ 受容体、T N  
F -  $\alpha$ 結合蛋白、抗T N F -  $\alpha$ 抗体等。

(i i) インターロイキン-1阻害薬

アナキンラ (インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイ  
キン-1受容体等。

(i i i) インターロイキン-6阻害薬

トシリズマブ (抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキ  
ン-6抗体等。

(i v) インターロイキン-10薬

- インターロイキン-10等。
- (v) インターロイキン-12/23阻害薬  
ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ（抗インターロイキン-12/23抗体）等。
- (ii) 非タンパク質製剤
- (i) MAPK阻害薬  
BMS-582949等。
- (ii) 遺伝子調節薬  
NF- $\kappa$ 、NF- $\kappa$ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関する分子の阻害薬等。
- (iii) サイトカイン産生抑制薬  
イグラチモド、テトミラスト等。
- (iv) TNF- $\alpha$ 変換酵素阻害薬
- (v) インターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素阻害薬  
VX-765等。
- (vi) インターロイキン-6拮抗薬  
HMPL-004等。
- (vii) インターロイキン-8阻害薬  
IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、レパレキシン等。
- (viii) ケモカイン拮抗薬  
CCR9拮抗薬（CCX-282、CCX-025）、MCP-1拮抗薬等。
- (ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬  
デニロイキン、ディフチトックス等。
- (x) Therapeutic vaccines  
TNF- $\alpha$ ワクチン等。
- (xi) 遺伝子治療薬  
インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキ

ン-1受容体、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(x i i) アンチセンス化合物

ISIS-104838等。

[0195] (4) インテグリン阻害薬

ナタリズマブ、ベドリズマブ、AJM300、TRK-170、E-6007等。

[0196] (5) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモディハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

[0197] (6) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオール、ブデソニド等。

[0198] (7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリル等。

[0199] (8) アンジオテンシンII受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル(TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

[0200] (9) 利尿薬

ヒドロクロロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、

ベンドロフルアジド、シクロペンチアジド等。

[0201] (10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミン等。

[0202] (11)  $\beta$  受容体拮抗薬

カルベジロール、メプロロール、アテノロール等。

[0203] (12) Ca 感受性増強薬

MCC-135 等。

[0204] (13) Ca チャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等。

[0205] (14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン等。

[0206] (15) HMG-CoA 還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチン等。

[0207] (16) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、 $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオネート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオネート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エスト

ラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール) との合剤等。

(i i) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628等。

(i i i) 殺精子薬

ウシエルセル等。

[0208] (17) その他

(i) T細胞阻害薬

(i i) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMP DH) 阻害薬

マイコフェノレート モフェチル等。

(i i i) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1等。

(i v) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(v i) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP s) 阻害薬

V-85546等。

(v i i) グルコース-6-リン酸脱水素酵素阻害薬

(v i i i) Dihydroorotate脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

(i x) ホスホジエステラーゼIV (PDEIV) 阻害薬

ロフルミラスト、CG-1088等。

(x) ホスホリパーゼA2阻害薬

(x i) iNOS阻害薬

VAS-203等。

(x i i) Microtubule刺激薬

パクリタキセル等。

(x i i i) Microtubule阻害薬

- リユーマコン等。
- (x i v) MHCクラスII拮抗薬
- (x v) Prostacyclin作働薬  
イロプロスト等。
- (x v i) CD4拮抗薬  
ザノリムマブ等。
- (x v i i) CD23拮抗薬
- (x v i i i) LTB4受容体拮抗薬  
DW-1305等。
- (x i x) 5-リポキシゲナーゼ阻害薬  
ジリユートン等。
- (x x) コリンエステラーゼ阻害薬  
ガラントミン等。
- (x x i) チロシンキナーゼ阻害薬  
Tyk2阻害薬 (WO2010142752) 等。
- (x x i i) カテプシンB阻害薬
- (x x i i i) Adenosine deaminase阻害薬  
ペントスタチン等。
- (x x i v) 骨形成刺激薬
- (x x v) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬
- (x x v i) コラーゲン作働薬
- (x x v i i) Capsaicinクリーム
- (x x v i i i) ヒアルロン酸誘導体  
シンビスク (hylan G-F 20)、オルソビスク等。
- (x x i x) 硫酸グルコサミン
- (x x x) アミプリローゼ
- (x x x i) CD-20阻害薬  
リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツマブ等。



(x x x i i) B A F F 阻害薬

ベリムマブ、タバルマブ、アタシセプト、A-623等。

(x x x i i i) C D 5 2 阻害薬

アレムツズマブ等。

(x x x i v) I L - 1 7 阻害薬

セクキヌマブ (A I N - 4 5 7) 、 L Y - 2 4 3 9 8 2 1 、 A M G 8 2 7  
等。

(x x x v) P D E 4 阻害薬

R o f l u m i l a s t 、 A p r e m i l a s t 。

(x x x v i) ヒトリンパ球・胸腺細胞抗体

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン等。

(x x x v i i) 抗C D 3 抗体

v i s i l i z u m a b 等。

(x x x v i i i) 抗C D 2 5 抗体

バシリキシマブ、d a c l i z u m a b 等。

(x x x i x) C T L A - 4 - I g

アバタセプト、ベラタセプト等。

[0209] 上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、止痒薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体等が挙げられる。具体的には、以下の

ものが挙げられる。

[0210] (1) 抗菌薬

(i) サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀等。

(i i) キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン等。

(i i i) 抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等。

(i v) 抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリン等。

(v) 抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビル、ホスカルネット等。

(v i) 抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビル等。

(v i i) 抗スピロヘータ薬

(v i i i) 抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ペペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピ

ペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール、イミペネム、メロペネム、トリメトプリム、スルファメトキサゾール等〕等。

[0211] (2) 抗真菌薬

- (i) ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)
- (ii) グリセオフルビン、ピロールニトリン等
- (iii) シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- (iv) イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)
- (v) トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール)
- (vi) チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール) 等。

[0212] (3) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネ等。

[0213] (4) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステイン等。

[0214] (5) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウム等。

[0215] (6) 麻酔薬

(6-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン等。

(6-2) 全身麻酔薬

(i) 吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

(ii) 静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ペントバルビタール) 等。

## [0216] (7) 抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジン等。

## [0217] (8) 不整脈治療薬

(i) ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン)、

(ii)  $\beta$  遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、

(iii) カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン)、

(iv) カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼム) 等。

。

## [0218] (9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフィリン等。

## [0219] (10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール

、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ等。

[0220] (11) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジン等。

[0221] (12) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピン等。

[0222] (13) 抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリン、ボルテゾミブ、レナリドミド、クロファラビン、アザシチジン、イマチニブ等。

[0223] (14) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニル

プロポキシ) フェニル] プロピオン酸エチル [Chem. Pharm. Bull., 38, 2792-2796 (1990)]、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウム等。

[0224] (15) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジン等。

[0225] (16) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム等。

[0226] (17) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドン等。

[0227] (18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト等。

[0228] (19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ベシナリン、アムリノン、

ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

[0229] (20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズ等。

[0230] (21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミン等。

[0231] (22) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピン等。

[0232] (23) 糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリプジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミン等。

[0233] (24) 麻薬拮抗薬

レバロルフアン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩等。

[0234] (25) 脂溶性ビタミン薬

(i) ビタミンA類：ビタミンA1、ビタミンA2およびパルミチン酸レチノール

(ii) ビタミンD類：ビタミンD1、D2、D3、D4およびD5

(iii) ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール

(iv) ビタミンK類：ビタミンK1、K2、K3およびK4

(v) 葉酸（ビタミンM）、ホリナートカルシウム等。

[0235] (26) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロー



ル、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミンD3誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD2誘導体等。

[0236] (27) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラシルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾン等。

[0237] (28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサート等。

[0238] (29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム等。

[0239] (30) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、フェキソフェナジン、メキタジン等。

[0240] (31) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

[0241] (32) 造血幹細胞移植前治療薬

ブスルファン、フルダラビン、クラドリビン、エトポシド。

[0242] (33) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、ク

ロファジミン、エトレチナート、ビスフォン酸、デフィブロタイド、プロスタグランジン類等。

[0243] 併用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物および併用薬物を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わさっていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物および併用薬物を同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明化合物および併用薬物を別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物を投与した後の併用薬物の投与、またはその逆の順序での投与）等が挙げられる。

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

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

[0244] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって

相違するが、通常製剤全体に対して約1～99.99重量%、好ましくは約10～90重量%程度である。

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

投与量は本発明化合物の種類、投与ルート、症状、患者の年齢等によっても異なるが、例えば、移植片対宿主病の患者（体重約60kg）に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物（I）のフリー体として約0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重～30mg/kg体重を、1日1回～数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物（I）の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト等の哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100mgの化合物（I）が投与製剤から放出されるようにすればよい。

[0245] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合

、本発明化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分～1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

## 実施例

[0246] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

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

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲル、Diolと記載した場合は、3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)プロピルシラン結合シリカゲル、DiNHと記載した場合は、N-(2-アミノエチル)-3-アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

Mp : 融点

MS : マススペクトル

[M+H]<sup>+</sup>、[M-H]<sup>-</sup> : 分子イオンピーク

M : モル濃度

N : 規定

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

<sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI : ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI : Atomospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

THF : テトラヒドロフラン

DME : 1,2-ジメトキシエタン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

HATU : 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

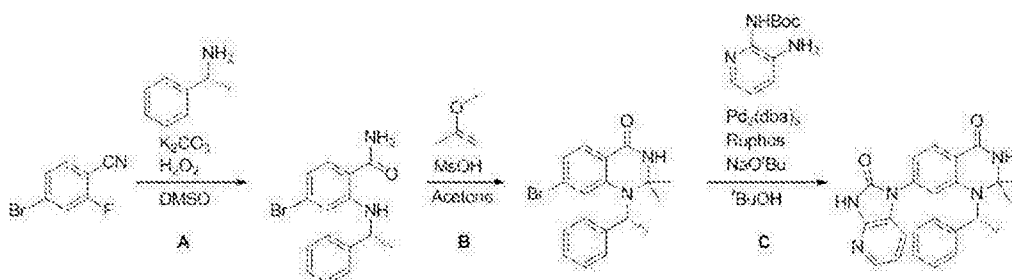
[0247] <sup>1</sup>H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H<sub>2</sub>Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0248] 実施例14

2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン

[0249] [化26]



## [0250] A) (R)-4-ブromo-2-((1-フェニルエチル)アミノ)ベンズアミド

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (1.5 g) のDMSO (10 mL) 溶液に(R)-1-フェニルエタンアミン(1.2 g) 及び炭酸カリウム (2.1 g) を加え、100°C で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に過酸化水素水(1.3 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に加えた後、析出物をろ取り、減圧下で乾燥し、標題化合物(2.2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22-1.50 (3H, m), 4.55-4.77 (1H, m), 6.18-8.96 (11H, m).

## [0251] B) (R)-7-ブromo-2,2-ジメチル-1-(1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン

(R)-4-ブromo-2-((1-フェニルエチル)アミノ)ベンズアミド (1.0 g) のアセトン (20 mL) 溶液に2-メトキシプロパン-1-エン (1.48 mL) 及びメタンスルホン酸 (30 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物(800 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.51 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.72 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 5.21 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 6.40 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.36-7.40 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.30 (1H, s).

## [0252] C) 2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン

tert-ブチル (3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (105 mg) およびナトリウム tert-ブトキシド (80 mg) のtert-ブチルアルコール (3 mL) 溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (38.2 mg) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル (78 mg) を加え、100 °Cで3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (103 mg) を得た。

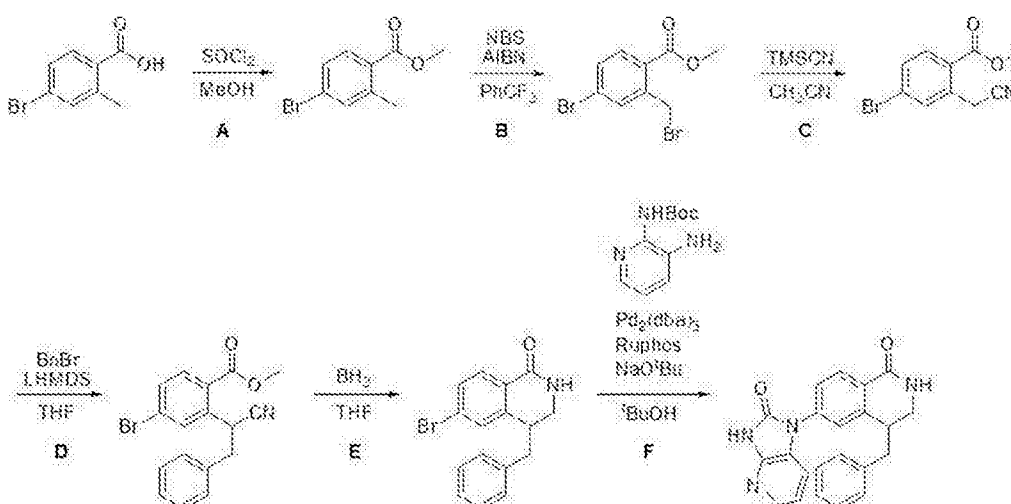
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.57 (3H, s), 1.66–1.81 (6H, m), 5.23 (1H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.95 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 6.72 (1H, dd,  $J = 7.9, 5.3$  Hz), 6.86 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz), 7.30–7.49 (5H, m), 7.79–7.94 (2H, m), 8.30 (1H, s), 11.79 (1H, s).

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.3.

[0253] 実施例48

4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[0254] [化27]



[0255] A) メチル 4-ブromo-2-メチルベンゾアート

4-ブromo-2-メチル安息香酸 (50.55 g) のメタノール (500 mL) 溶液に塩化チオニル (68.6 mL) を滴下し、反応混合物を還流条件下で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (58.6 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.35–7.40 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

[0256] B) メチル 4-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート

メチル 4-ブromo-2-メチルベンゾアート (26.6 g) のトリフルオロメチル

ベンゼン (100 mL) 溶液にアゾビスイソブチロニトリル (0.955 g) 及びN-ブ  
ロモスクシンイミド(21.7 g) を加え、反応混合物を70°Cで窒素雰囲気下、3  
時間攪拌した。固体をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル  
クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエー  
テル及びヘキサンで洗浄し、標題化合物 (29.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.51 (1H, dd,  $J$   
= 8.5, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 7.84 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz).

[0257] C) メチル 4-ブromo-2-(シアノメチル)ベンゾアート

メチル 4-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート(46 g) のアセトニトリル  
(300 mL) 溶液にトリメチルシランカルボニトリル (40.0 mL) を加えた。反  
応混合物を室温下で10分攪拌し、1Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムTHF  
溶液(299 mL)を加えた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、  
酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロ  
マトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、ジイソプロピルエーテ  
ルとヘキサンから再結晶し、標題化合物 (23.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.72-7.78 (1H  
, m), 7.83 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 7.90 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz).

[0258] D) メチル 4-ブromo-2-(1-シアノ-2-フェニルエチル)ベンゾアート

メチル 4-ブromo-2-(シアノメチル)ベンゾアート(8.0 g) 及びベンジルブ  
ロミド (4.11 mL) のTHF (100 mL) 溶液に1.3Mリチウムヘキサメチルジシラ  
ジドTHF溶液(26.6 mL) を0°Cで滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した  
。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水  
及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去  
した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製  
し、標題化合物 (10.7 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.16-3.24 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.22 (1H  
, dd,  $J$  = 8.5, 6.6 Hz), 7.20-7.39 (6H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 7.82-7



.85 (1H, m).

[0259] E) 4-ベンジル-6-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

メチル 4-ブロモ-2-(1-シアノ-2-フェニルエチル)ベンゾアート (3.0 g) のTHF (10 mL) 溶液に1.1MボランTHF錯体 THF溶液 (23.77 mL) を室温で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (710 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67-2.82 (1H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 2.99-3.22 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 7.14-7.38 (5H, m), 7.48 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz), 7.56 (1H, dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz), 7.79 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.89-8.00 (1H, m).

[0260] F) 4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

4-ベンジル-6-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (1500 mg)、tert-ブチル (3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (1092 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (912 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (434 mg) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル (885 mg) のtert-ブチルアルコール (5 mL) 溶液を、100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (330 mg) を得た。

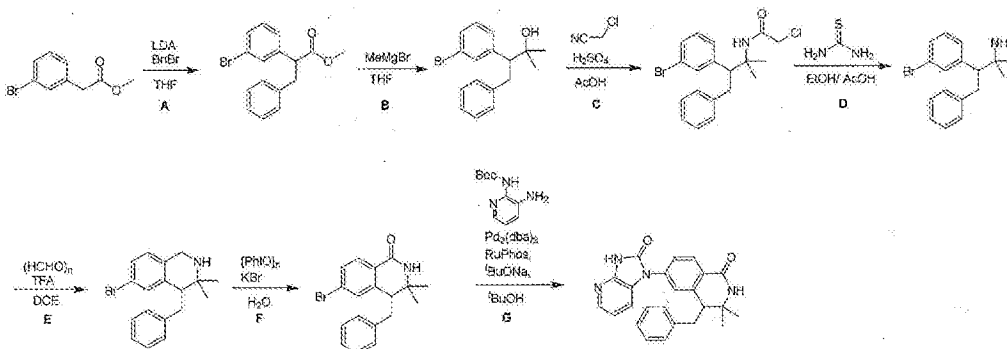
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.91 (2H, d,  $J$  = 9.1 Hz), 3.30 (2H, s), 3.43-3.60 (1H, m), 6.81-7.11 (2H, m), 7.19-7.45 (5H, m), 7.48-7.69 (1H, m), 7.90-8.12 (3H, m), 11.91 (1H, s).

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.2.

## [0261] 実施例67

4-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

## [0262] [化28]



## [0263] A) メチル 2-(3-ブロモフェニル)-3-フェニルプロパノアート

ジイソプロピルアミン(4.24 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にノルマルブチルリチウムの2.5Mヘキサン溶液 (16.8 mL) を $-78^{\circ}\text{C}$ で窒素雰囲気下に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分攪拌した。反応混合物にメチル (3-ブロモフェニル) アセタート(9.16 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で窒素雰囲気下に加え、1時間攪拌した。反応混合物にベンジルブロマイド (7.18 g) を $-78^{\circ}\text{C}$ で窒素雰囲気下に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (9.40 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.90–3.05 (1H, m), 3.30–3.45 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.75–3.85 (1H, m), 7.10 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.15–7.30 (5H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.47 (1H, s).

## [0264] B) 3-(3-ブロモフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-オール

メチル 2-(3-ブロモフェニル)-3-フェニルプロパノアート(9.40 g) のテトラヒドロフラン(150 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロマイドの3Mジエチルエーテル溶液(40.0 mL)を氷冷下で窒素雰囲気下に加え、室温で16時間攪拌した

。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (9.1 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, s).

[0265] C) N-[3-(3-ブromoフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-イル]-2-クロロアセトアミド

3-(3-ブromoフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-オール (8.10 g) およびクロロアセトニトリル (19.3 g) の酢酸 (4.57 g) 溶液に濃硫酸 (10.2 g) を $-10^\circ\text{C}$ で窒素雰囲気下滴下した。反応混合物を室温で窒素雰囲気下、5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をペンタンで洗浄し、標題化合物 (9.9 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+395.9$

[0266] D) 3-(3-ブromoフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-アミン

N-[3-(3-ブromoフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-イル]-2-クロロアセトアミド (9.90 g) とチオ尿素 (2.28 g) の酢酸 (20 mL) 及びエタノール (100 mL) の混合溶液を還流条件下、窒素雰囲気下で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出物をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に2M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (7.1 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+319.7$ .

[0267] E) 4-ベンジル-6-ブromo-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

3-(3-ブromoフェニル)-2-メチル-4-フェニルブタン-2-アミン (4.00 g) のジクロロエタン (42 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (756 mg) 及びトリフ

ルオ酢酸 (18 mL) を室温で加えた。反応混合物を還流条件下、窒素雰囲気下で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を除去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物を含む粗精製物 (4.0 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>331.7.

[0268] F) 4-ベンジル-6-ブromo-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

Eで得られた4-ベンジル-6-ブromo-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを含む粗精製物 (4.00 g) のジクロロメタン (10 mL) 及び水 (50 mL) の混合溶液にヨードシルベンゼン (3.19 g) 及び臭化カリウム (1.44 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (800 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>345.8.

[0269] G) 4-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

4-ベンジル-6-ブromo-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (200 mg)、tert-ブチル (3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (182 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド (279 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (53 mg) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル (54 mg) のtert-ブチルアルコール (5 mL) 溶液を、110 °Cで窒素雰囲気下16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、ペ

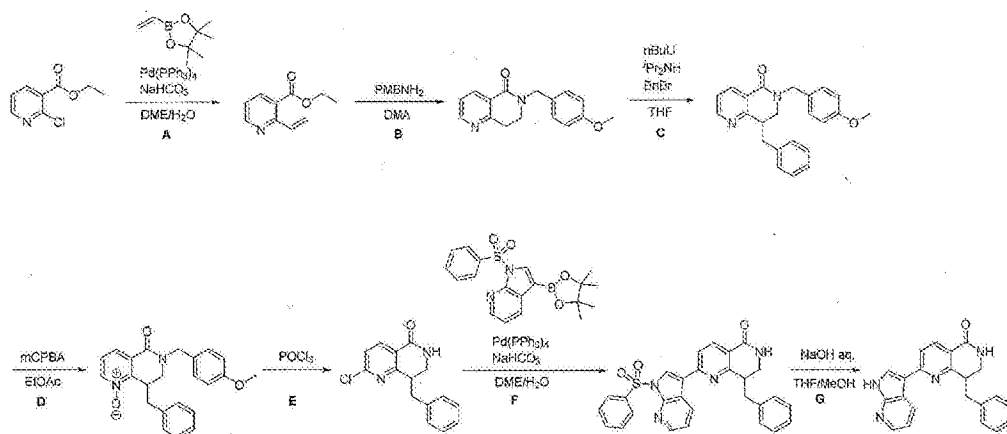
ンタン及び酢酸エチルで洗浄することで、標題化合物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.70–2.80 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.25–3.35 (1H, m), 5.95 (1H, brs), 6.15 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.3$  Hz), 6.89–6.97 (2H, m), 7.19–7.26 (3H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J = 5.3, 1.2$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 9.54 (1H, brs).

[0270] 実施例69

8-ベンジル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

[0271] [化29]



[0272] A) エチル 2-ビニルニコチナート

エチル 2-クロロニコチナート (5.90 g)、炭酸水素ナトリウム (5.34 g) および 4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (5.14 g) のジメトキシエタン (20 mL) 及び水 (2 mL) の混合溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.84 g) を室温で加えた。反応混合物を 80 °C で窒素雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (4.75 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+ 178.2$ .

[0273] B) 6-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

エチル 2-ビニルニコチナート (1.04 g) および4-メトキシベンジルアミン (0.886 g) のジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180°Cで30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (3.40 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>269.2.

[0274] C) 8-ベンジル-6-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

6-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン (650 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジドの1Mテトラヒドロフラン溶液(2.91 mL)を-78°Cで加えた。反応混合物を-78°Cで窒素雰囲気下、10分攪拌した。反応混合物にベンジルブロマイド (497 mg) を-78°Cで加え、室温で窒素雰囲気下1時間攪拌した。反応混合物にリチウムジイソプロピルアミドの1Mテトラヒドロフラン溶液(2.88 mL)を加え、室温で窒素雰囲気下終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (375 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>359.3.

[0275] D) 8-ベンジル-6-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド

8-ベンジル-6-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(375mg) の酢酸エチル (10 mL) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (284 mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(390 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>375.2.

[0276] E) 8-ベンジル-2-クロロ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

8-ベンジル-6-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド (390 mg) とオキシ塩化リン (2 mL) の混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(55 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>273.2, 275.2.

[0277] F) 8-ベンジル-2-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

8-ベンジル-2-クロロ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン (55 mg)、炭酸水素ナトリウム (34 mg) および1-(フェニルスルホニル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (77 mg) のジメトキシエタン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) の混合溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (23 mg)を室温で加えた。反応混合物を90°Cで窒素雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(37 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>495.3.

[0278] G) 8-ベンジル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

8-ベンジル-2-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(37 mg) のテトラヒドロフ

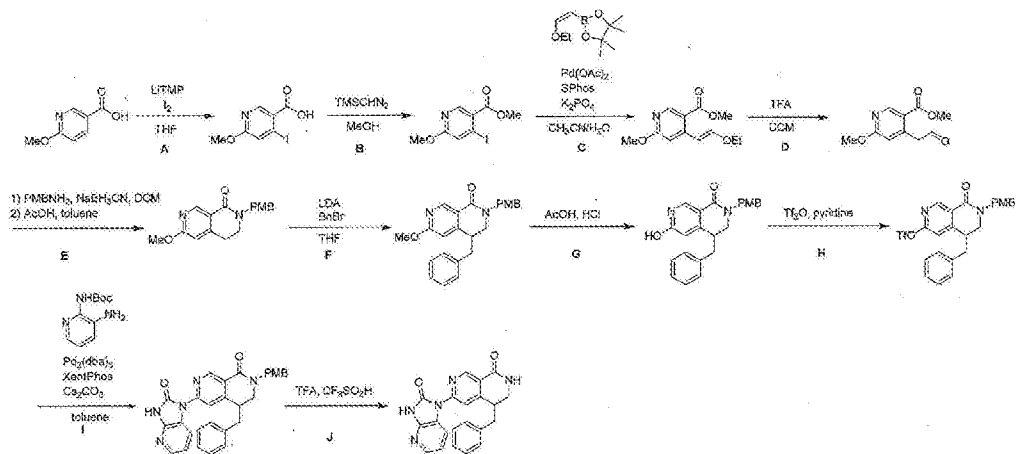
ラン (3 mL) 及びメタノール (1 mL) の混合溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.075 mL) を室温に加え、40°Cで2時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液(0.281 mL)を室温に加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル及び酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (11 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.78–2.96 (1H, m), 3.12–3.27 (1H, m), 3.34–3.52 (3H, m), 7.14–7.42 (6H, m), 7.93 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.29 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.71 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz), 12.19 (1H, brs).

[0279] 実施例75

4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

[0280] [化30]



[0281] A) 4-ヨード-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸

2,2,6,6-テトラメチルピペリジンのテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液にノルマルブチルリチウムの2.5Mヘキサン溶液(39.2 mL)を-78°Cで窒素雰囲気下加えた。反応混合物を-78°Cで1時間攪拌した。反応混合物を6-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (5.00 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に窒素雰囲気下-78°Cに加え、-78°Cで2時間攪拌した。反応混合物をヨウ素 (24.9 g



) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ で窒素雰囲気下に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、減圧下テトラヒドロフランを除去した。水相をメチルテトラブチルエーテルで洗浄した後、1M塩酸水溶液でpHを4に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を含む粗精製物 (5.40 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^{+}279.6$ .

[0282] B) メチル 4-ヨード-6-メトキシピリジン-3-カルボキシラート

Aで得られた4-ヨード-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸を含む粗精製物 (950 mg) のメタノール (30 mL) 溶液にトリメチルシリルジアゾメタンの2.0Mヘキサン溶液(10.0 mL)を氷冷下に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (2 mL) を加え、減圧下溶媒を除去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物を含む粗精製物 (700 mg) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^{+}293.7$ .

[0283] C) メチル 4-[(E)-2-エトキシエテニル]-6-メトキシピリジン-3-カルボキシラート

メチル 4-ヨード-6-メトキシピリジン-3-カルボキシラート (7.20 g)、(Z)-エトキシエテンボロン酸ピナコールエステル (5.37 g)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(1.01 g)、酢酸パラジウム(II) (276 mg)およびリン酸カリウム (10.4 g)を含むアセトニトリル (90 mL) と水 (60 mL) の混合溶液を窒素雰囲気下、2時間還流条件下で攪拌した。反応混合物に水を加え、減圧下でアセトニトリルを除去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (5.10 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.9

3-4.02 (5H, m), 6.69 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 8.73 (1H, s).

[0284] D) メチル 6-メトキシ-4-(2-オキソエチル)ピリジン-3-カルボキシラート  
メチル 4-[(E)-2-エトキシエテニル]-6-メトキシピリジン-3-カルボキシラート (5.10 g) のトリフルオロ酢酸 (100 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) の混合溶液を25°Cで5時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、標題化合物を含む粗精製物 (5.30 g) を得た。

MS (ESI+):  $[M+H]^+209.8$ .

[0285] E) 6-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

Dで得た粗精製物 (5.30 g) を含むジクロロメタン (200 mL) 溶液に4-メトキシベンジルアミン (6.85 g) を加え、25°Cで3時間攪拌した。反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.15 g) を加え、室温で16時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、残渣にトルエン (100 mL) 及び酢酸 (3 mL) を加え、還流条件下で3時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) 及び分取液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (1.90 g) を得た。

MS (ESI+):  $[M+H]^+298.8$ .

[0286] F) 4-ベンジル-6-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

6-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン (1.50 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液にリチウムジイソプロピルアミドの2.0Mテトラヒドロフラン溶液 (3.0 mL) を窒素雰囲気下-78°Cで加えた。反応混合物を-78°Cで30分攪拌し、ベンジルブロマイド (940 mL) を滴下し、室温下で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ペンタン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（1.25 g）を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>389.0.

[0287] G) 4-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

4-ベンジル-6-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン（1.50 g）の酢酸（12 mL）溶液に36%塩酸水溶液（6 mL）を加え、還流条件下で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を含む粗精製物を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>254.8.

[0288] H) 5-ベンジル-7-(4-メトキシベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホナート

Gで得た4-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オンを含む粗精製物（600 mg）とピリジン（379 mg）のジクロロメタン（20 mL）溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸（677 mg）を氷冷下に加え、室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。有機層を1M塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ペンタン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（380 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>507.0.

[0289] I) 4-ベンジル-2-(4-メトキシベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

5-ベンジル-7-(4-メトキシベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホナート（200 mg）、tert-ブ

チル (3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (100 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (37 mg)、キサントホス (23 mg) および炭酸セシウム (193 mg) を含むトルエン (5 mL) 溶液を還流条件下で窒素雰囲気下16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を含む粗精製物 (250 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>492.0.

[0290] J) 4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン

Iで得られた4-ベンジル-2-(4-メトキシベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オンを含む粗精製物 (250 mg) のトリフルオロ酢酸 (4 mL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (1 mL) の混合溶液を還流条件下で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン(50 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (23 mg) を得た。

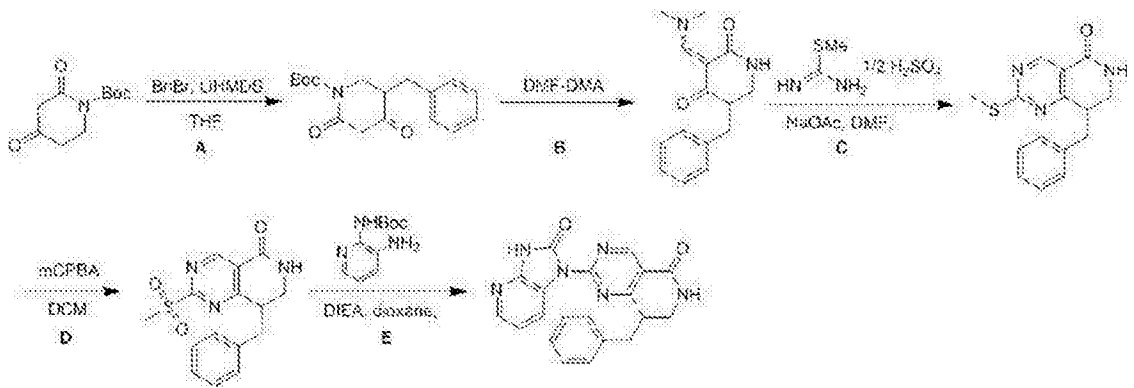
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.78-2.87 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.22-3.35 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 8.04-8.08 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.93 (1H, s), 11.96 (1H, brs).

[0291] 実施例77

8-ベンジル-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

[0292]

## [化31]



## [0293] A) tert-ブチル 5-ベンジル-2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシラート (500 mg) 及びベンジルブロマイド (1.61 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジドの1.0Mテトラヒドロフラン溶液(5.9 mL)を窒素雰囲気下、 $-20^{\circ}\text{C}$ で加えた。反応混合物を $-20^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を氷冷下で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{Na}]^{+}325.8$ .

## [0294] B) 5-ベンジル-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピペリジン-2,4-ジオン

tert-ブチル 5-ベンジル-2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシラート (3.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20 mL) 溶液を $50^{\circ}\text{C}$ で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下溶媒を除去し、標題化合物を含む粗精製物 (3.10 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^{+}258.9$ .

## [0295] C) 8-ベンジル-2-(メチルスルファニル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

Bで得られた5-ベンジル-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピペリジン-2,4-ジオンを含む粗精製物(400 mg)、メチルカルバムイミドチオアート0.5硫酸塩 (583 mg) 及び酢酸ナトリウムのN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を8

0°Cで窒素雰囲気下、16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ペンタン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（150 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>285.8.

[0296] D) 8-ベンジル-2-(メチルスルホニル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

8-ベンジル-2-(メチルスルファニル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン (80 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (150 mg) を氷冷下に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、標題化合物を含む粗精製物 (100 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+Na]<sup>+</sup>339.8.

[0297] E) 8-ベンジル-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

Dで得られた8-ベンジル-2-(メチルスルホニル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンを含む粗精製物 (180 mg)、tert-ブチル(3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (180 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (300 mg) のジオキサソ (10 mL) 溶液を還流条件下、窒素雰囲気下16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え希釈し、1M塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。残渣を分取液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (11 mg) を得た。

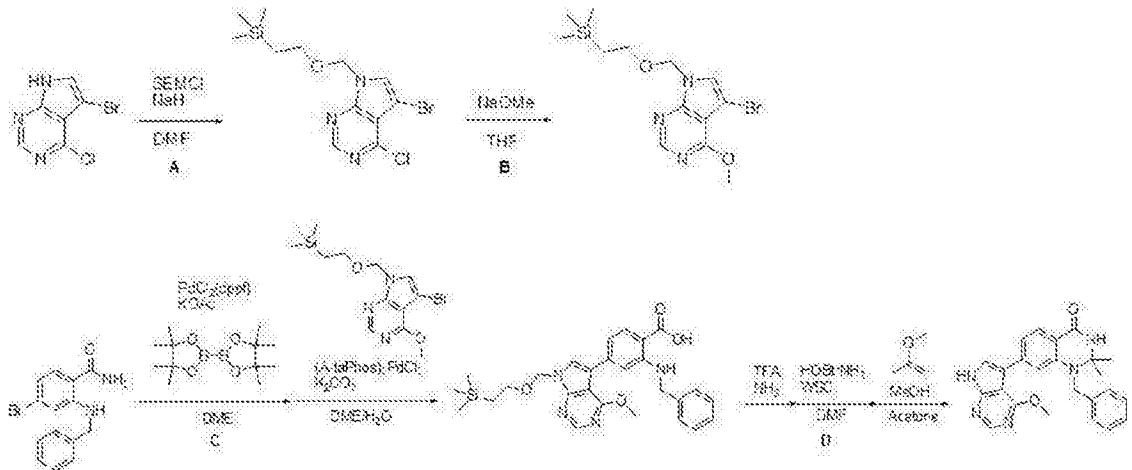
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.86-2.94 (1H, m), 3.26-3.37 (2H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.3

1-7.37 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.24 (1H, brs), 9.15 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

[0298] 実施例78

1-ベンジル-7-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン

[0299] [化32]



[0300] A) 5-ブromo-4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-ブromo-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (10 g) のDMF (143 mL) 溶液に氷冷下で水素化ナトリウム (2.07 g) を加えた。反応混合物を氷冷下で30分攪拌した。2-トリメチルシリルエチルオキシメチルクロリド(9.14 mL) を氷冷下で反応混合物に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、室温で4時間攪拌した。析出物をろ取し、水で洗浄し、標題化合物 (15.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.09 (9H, s), 0.79-0.88 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 5.62 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.73 (1H, s).

[0301] B) 5-ブromo-4-メトキシ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-ブromo-4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1.00 g) のTHF (28 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキ

シドメタノール溶液 (0.638 g) を窒素雰囲気下、氷冷下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(830 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (9H, s), 0.86-0.96 (2H, m), 3.47-3.57 (2H, m), 4.15 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.20 (1H, s), 8.46 (1H, s).

[0302] C) 2-(ベンジルアミノ)-4-(4-メトキシ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)安息香酸

2-(ベンジルアミノ)-4-ブromoベンズアミド (500 mg)、ビス(ピナコラト)ニホウ素 (624 mg) およびカリウムアセタート (482 mg) のDME (20 mL) 溶液に窒素雰囲気下でジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (120 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80°Cで終夜攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物、5-ブromo-4-メトキシ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (100 mg)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (219.8 mg) および炭酸カリウム (116 mg) のDME (5 mL) 及び水 (0.5 mL) の混合溶液をマイクロウェーブ照射下100°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (8 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (9H, s), 0.86-0.98 (2H, m), 3.51-3.62 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.57 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.51 (1H, s).



[0303] D) 1-ベンジル-7-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン

2-(ベンジルアミノ)-4-(4-メトキシ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)安息香酸 (8 mg) のTFA (0.1 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に8規定アンモニア-メタノール溶液(0.20 mL)を室温に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣と1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オールアンモニア塩(8.13 mg) のDMF (2 mL) 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド (8.29 mg) を室温に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣とp-トルエンスルホン酸一水和物(8 mg) のアセトン (2 mL) 溶液に2-メトキシプロパ-1-エン (2 mL) を水冷下で滴下した。反応混合物を室温で5分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (3.1 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49 (6H, s), 3.83 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.00-7.09 (1H, m), 7.14-7.24 (1H, m), 7.26-7.42 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

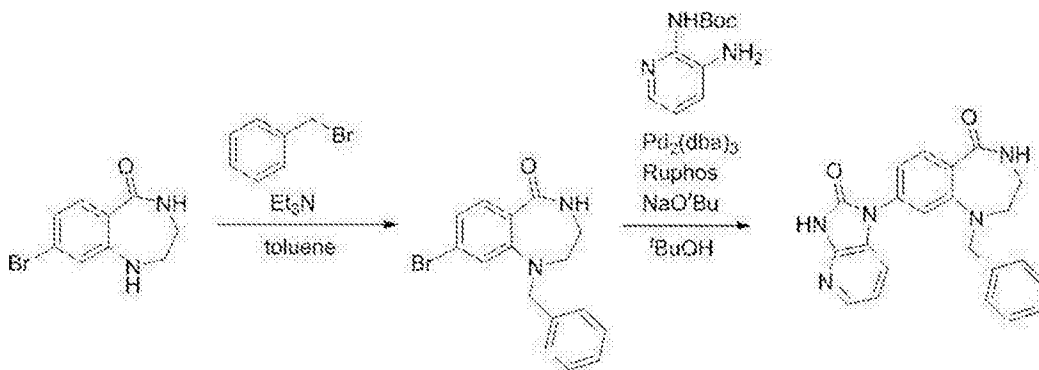
MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.3.

[0304] 実施例81

1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン

[0305]

[化33]



[0306] 8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5(2H)-オン (150 mg) のトルエン(5 mL) 溶液にトリエチルアミン(0.099 mL) 及びブロモメチルベンゼン(117 mg) を室温で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することで標題化合物を含む粗精製物 (80 mg) を得た。得られた粗精製物、tert-ブチル (3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (61 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (46 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (22 mg) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル (45 mg) のtert-ブチルアルコール (5 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、100 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物(34 mg) を得た。

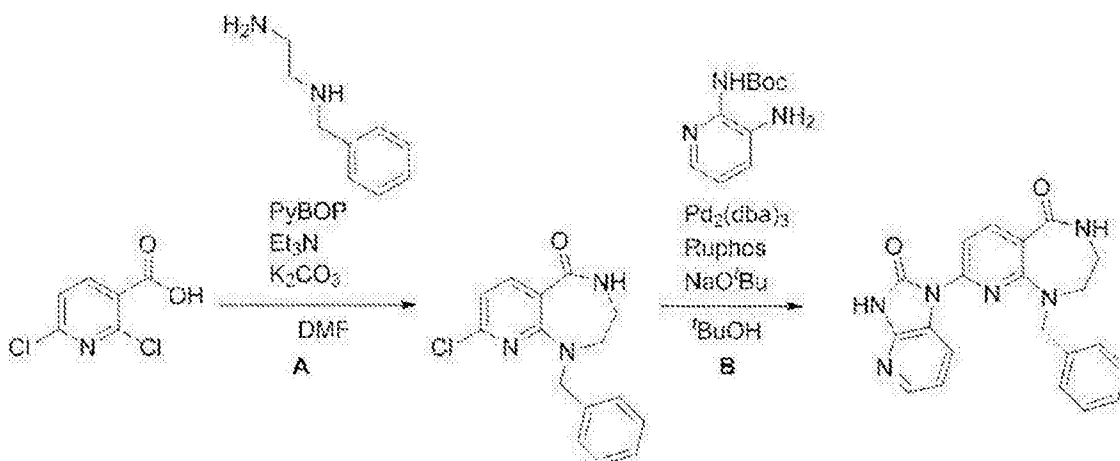
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.34 (4H, s), 4.46 (2H, s), 6.61 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J = 7.9, 5.3$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz), 7.21–7.46 (5H, m), 7.68 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.94 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz), 8.30 (1H, brs), 11.80 (1H, brs).

[0307] 実施例88

1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル

)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0308] [化34]



[0309] A) 1-ベンジル-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-(2H)-オン

2,6-ジクロロニコチン酸 (384 mg)、N-ベンジリエタン-1,2-ジアミン (330 mg) およびトリエチルアミン (0.279 mL) のDMF (3 mL) 溶液に、ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムのDMF (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をDMF (3 mL) に溶解し、炭酸カリウム (553 mg) を加えた。反応混合物を100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(100 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.58 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.95 (2H, s), 6.38 (1H, brs), 6.73 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.26–7.41 (5H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

[0310] B) 1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

1-ベンジル-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5(

2H)-オン (100 mg)、tert-ブチル(3-アミノピリジン-2-イル)カルバマート (87 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (67 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (32 mg)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル (65 mg) のtert-ブチルアルコール (5 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、100 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.41-3.54 (2H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 4.93 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J = 7.9, 5.3$  Hz), 7.20-7.33 (3H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (2H, m), 7.88 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz), 8.23-8.32 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 11.92 (1H, brs).

[0311] 上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0312]

[表1]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			384.1
2	1-ベンジル-7-(2-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			409.1
3	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			395.2
4	1-ベンジル-7-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			413.2
5	1-(1-ベンジル-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン			365.1
6	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			384.1
7	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン			384.1
8	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン			384.1
9	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン			384.1
10	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(1H)-オン			385.1

[0313]

[表2]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
11	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			400.1
12	1,2-ジベンジル-2-メチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			459.2
13	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			381.1
14	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			412.1
15	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			412.2
16	1-(2-フルオロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			418.1
17	1-(3-フルオロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			418.1
18	1-(4-フルオロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			415.9
19	1-(2-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			434.0
20	1-(3-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			434.0

[0314]

[表3]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
21	1-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			434.0
22	1-(3-メトキシベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.1
23	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			466.0
24	1-(3-(アミノメチル)ベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			429.1
25	1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			458.1
26	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			401.1
27	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			414.2
28	1-ベンジル-2,2,3-トリメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			414.1
29	1-ベンジル-5-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			418.1
30	5-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0

[0315]

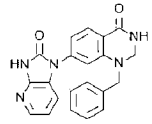
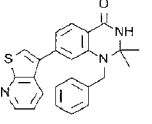
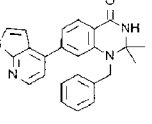
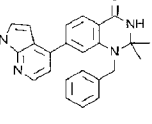
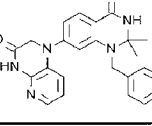
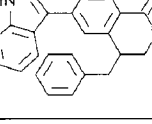
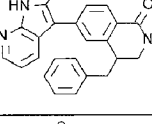
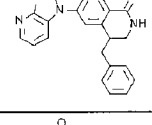
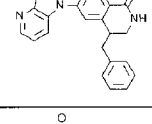
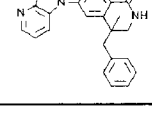
[表4]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
31	6-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
32	8-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
33	5-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.1
34	6-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
35	8-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
36	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン			415.1
37	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン			415.1
38	1'-ベンジル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン			426.1
39	1-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			416.1
40	1-ベンジル-2-メチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			386.1

[0316]

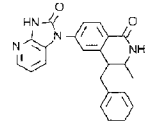
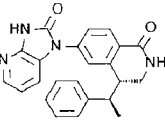
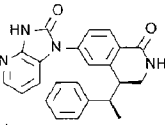
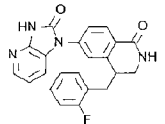
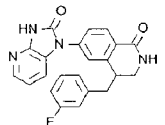
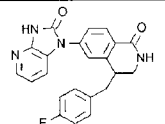
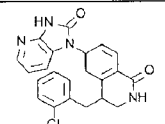
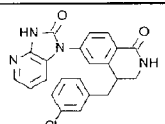
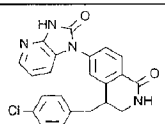
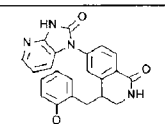


[表5]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
41	1-ベンジル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			370.0
42	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			400.1
43	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			400.1
44	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			383.2
45	1-(1-ベンジル-2,2-ジメチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3(2H)-オン			414.2
46	4-ベンジル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			352.0
47	4-ベンジル-6-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			368.1
48	4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			371.1
49	4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			371.1
50	4-ベンジル-4-メチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			385.1

[0317]

[表6]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
51	4-ベンジル-3-メチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			383.0
52	(4R)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-((1R)-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			385.1
53	(4S)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-((1R)-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			385.1
54	4-(2-フルオロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			389.1
55	4-(3-フルオロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			389.1
56	4-(4-フルオロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			389.1
57	4-(2-クロロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			405.1
58	4-(3-クロロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			405.0
59	4-(4-クロロベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			405.1
60	4-(2-メトキシベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			401.1

[0318]

[表7]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
61	4-(4-メトキシベンジル)-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			399.0
62	6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			370.0
63	6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			370.0
64	6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-(2-チエニルメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			377.1
65	6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-4-(3-チエニルメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			377.1
66	4-ベンジル-6-(6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			389.1
67	4-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			397.1
68	4-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン			382.1
69	8-ベンジル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン			355.2
70	8-ベンジル-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン			372.2

[0319]

[表8]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
71	(8S)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-8-((1R)-1-フェニルエチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン			386.0
72	(8R)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-8-((1R)-1-フェニルエチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン			386.0
73	8-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン			390.1
74	4-ベンジル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン			355.1
75	4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1(2H)-オン			372.1
76	5-ベンジル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-8(5H)-オン			372.2
77	8-ベンジル-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-7,8-ジヒドロピリロ[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン		HCl	373.2
78	1-ベンジル-7-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			414.2
79	1-ベンジル-2,2-ジメチル-7-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			484.3
80	1-ベンジル-8-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			369.1

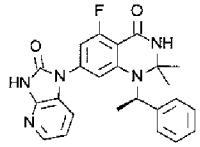
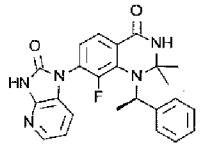
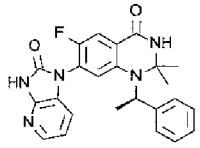
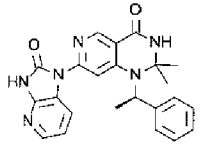
[0320]

[表9]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
81	1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			386.0
82	8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			400.1
83	2-((5-オキソ-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル			411.2
84	3-((5-オキソ-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル			411.1
85	1-(2-メチルベンジル)-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			400.2
86	1-(3-メチルベンジル)-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			400.1
87	1-(4-フルオロベンジル)-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン			404.1
88	1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン			387.1
89	1-ベンジル-8-(6-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン			405.1

[0321]

[表10]

実施例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
90	5-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
91	8-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
92	6-フルオロ-2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			430.0
93	2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン			415.1

[0322] 上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した参考例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0323]

[表11]

参考例 番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	4-ベンジル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン			355.1
2	3-ベンジル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン			340.2
3	1-ベンジル-2,2-ジメチル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン			389.1
4	1-ベンジル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-オール			341.1
5	1-(1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン			356.0
6	1-ベンジル-2,2-ジメチル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オン			383.1
7	4-ベンジル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン			343.1
8	1-(3-ベンジル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン			357.1
9	1-(4-ベンジル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン			358.0
10	4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2,3,3a,4-テトラヒドロピロロ[2,1-b]キナゾリン-9(1H)-オン			410.0
11	(1R,3aR)-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-フェニル-2,3,3a,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キナゾリン-5(1H)-オン			398.1

## [0324] 試験例 1 PKCシータ酵素阻害試験

被検化合物のPKCシータ酵素阻害活性はTR-FRET法にて測定した。まず、アッセイバッファー（20mM Tris-HCl (pH7.5)

、5mM MgAcetate、0.1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.01% Tween20、0.05% BSA、10% PKC Activator（ミリポア）で希釈した被検化合物を384ウェルプレートに2μLずつ添加した。次に、PKCシータを3pM、蛍光標識ペプチド基質（Fluorescein-PKC Substrate、ライフテクノロジーズ）を1.2μMとなるようアッセイバッファーで希釈した溶液を2μLずつ添加し、その後、60μMとなるようアッセイバッファーで調製したATP溶液を2μLずつ添加することにより酵素反応を開始した。室温にて1時間反応させた後、20mM EDTA、0.6nM テルビウム標識抗リン酸化セリン抗体（ライフテクノロジーズ）となるよう調製したTR-FRET Dilution Buffer（ライフテクノロジーズ）を6μLずつ添加した。室温にて1時間静置した後、プレートリーダーEnvision（パーキンエルマー）にて蛍光強度（励起波長340nm、蛍光波長520nm、delay time 100マイクロ秒）を測定した。各化合物の阻害活性は、酵素なしのウェルの蛍光強度を100%阻害とする相対活性値として算出した。その結果を表12に示す。

[0325] [表12]

実施例番号	PKC $\theta$ 阻害活性 (%, 1μM)	実施例番号	PKC $\theta$ 阻害活性 (%, 1μM)
1	100	43	91
3	102	44	100
4	100	45	68
6	100	47	98
7	101	48	99
8	100	50	99
9	100	51	102
10	98	52	103
11	102	53	99
14	103	62	98
23	99	65	102
26	99	70	102
27	83	75	99
28	101	76	103
29	99	77	97
36	91	80	100
42	89	81	95

[0326] 製剤例1（カプセルの製造）



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

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0327] 製剤例2 (錠剤の製造)

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

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

### 産業上の利用可能性

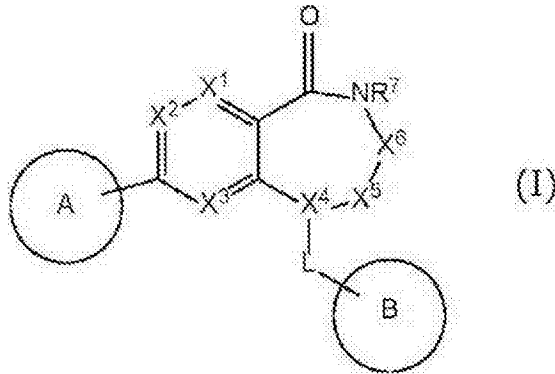
[0328] 本発明化合物は、優れたPKC阻害作用を有し、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防または治療剤として有用である。

[0329] 本出願は、日本で出願された特願2014-060896を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

環Aは、さらに置換されていてもよい含窒素不飽和複素環を示し；

環Bは、さらに置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環またはさらに置換されていてもよい芳香族複素環を示し；Lは、置換されていてもよいC<sub>1-2</sub>アルキレンを示し；X<sup>1</sup>は、NまたはCR<sup>1</sup>を示し；X<sup>2</sup>は、NまたはCR<sup>2</sup>を示し；X<sup>3</sup>は、NまたはCR<sup>3</sup>を示し；X<sup>4</sup>は、NまたはCR<sup>4</sup>を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示し；X<sup>5</sup>は、CR<sup>5a</sup>、CR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>、NR<sup>5d</sup>または結合手を示し；R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>およびR<sup>5d</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR<sup>5b</sup>とR<sup>5c</sup>は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく；X<sup>6</sup>は、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>またはNR<sup>6c</sup>を示し；R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>およびR<sup>6c</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく；

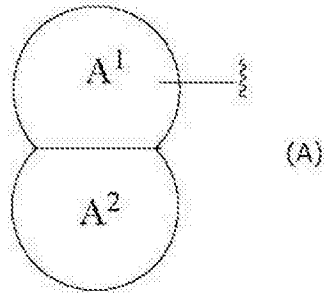
R<sup>7</sup>は、水素原子または置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

環Aが、さらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環であるか、または、さらに置換されていてもよい、式(A)：

[化2]



[式中、

環A<sup>1</sup>は、さらに置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、さらに置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、

環A<sup>2</sup>は、置換されていてもよい5員または6員の芳香環、または、置換されていてもよい5員または6員の非芳香族不飽和環を示し、

環A<sup>1</sup>または環A<sup>2</sup>の環構成原子の少なくとも1個以上が窒素原子である。]

で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、さらに置換されていてもよいベンゼン環、あるいはさらに置換されていてもよいチオフェン環またはさらに置換されていてもよいピリジン環であり；

Lが、C<sub>1-2</sub>アルキレンであり；

X<sup>1</sup>が、NまたはCR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X<sup>2</sup>が、NまたはCR<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X<sup>3</sup>が、NまたはCR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>が、水素原子またはハロゲン原

子であり；

$X^4$ が、Nまたは $CR^4$ であり、 $R^4$ が、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$X^5$ が、 $CR^{5b}R^{5c}$ または結合手であり、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ が、独立して、水素原子または置換基であり；

$X^6$ が、 $CR^{6a}R^{6b}$ であり、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が、独立して、水素原子または置換基であるか、または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が一緒になって、置換されていてもよい環を形成し；

$R^7$ が、水素原子または置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である；

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3]

環Aが、ヒドロキシ基およびオキシ基から選ばれる1または2個の置換基でさらに置換されていてもよい単環式の含窒素不飽和複素環であるか、または、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基および置換されていてもよい非芳香族複素環-オキシ基から選ばれる1~3個の置換基でさらに置換されていてもよい、環A<sup>1</sup>がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、ピリジン環またはイミダゾリン環であり、環A<sup>2</sup>がチオフェン環、ピリジン環またはピリミジン環である上記式(A)で表される二環式の含窒素不飽和複素環であり；

環Bが、

(1) (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ基、(iii) ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および(iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる1~5個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2) チオフェン環、または

(3) ピリジン環

であり；

Lが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ であり；

$X^1$ が、Nまたは $\text{CR}^1$ であり、 $R^1$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^2$ が、Nまたは $\text{CR}^2$ であり、 $R^2$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^3$ が、Nまたは $\text{CR}^3$ であり、 $R^3$ が、水素原子またはフッ素原子であり；

$X^4$ が、Nまたは $\text{CR}^4$ であり、 $R^4$ が、水素原子またはメチルであり；

$X^5$ が、 $\text{CR}^{5b}\text{R}^{5c}$ または結合手であり、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ が、水素原子であり；

$X^6$ が、 $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ であり、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が、水素原子、あるいは独立して、ヒドロキシ基または $\text{C}_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基であるか、または、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ が一緒にあって、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルカン環を形成し；

$R^7$ が、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である；

請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項4] 2,2-ジメチル-7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-((1R)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロキナゾリン-4(1H)-オンまたはその塩。

[請求項5] 4-ベンジル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンまたはその塩。

[請求項6] 1-ベンジル-8-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンまたはその塩。

[請求項7] 請求項1に記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

- [請求項8] プロテインキナーゼC阻害剤である、請求項7記載の医薬。
- [請求項9] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤である、請求項7記載の医薬。
- [請求項10] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療剤である、請求項7記載の医薬。
- [請求項11] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療に使用するための、請求項1に記載の化合物またはその塩。
- [請求項12] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療に使用するための、請求項1に記載の化合物またはその塩。
- [請求項13] 請求項1に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるプロテインキナーゼCの阻害方法。
- [請求項14] 請求項1に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療方法。
- [請求項15] 請求項1に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療方法。
- [請求項16] 免疫性疾患および／または炎症性疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項1に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項17] 炎症性腸疾患、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療剤を製造するための、請求項1に記載の化合物またはその塩の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/058777

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See extra sheet.

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D403/04, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/4985, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5513, A61P29/00, A61P37/02, A61P43/00, C07D471/04, C07D487/04, C07D495/04, C07D519/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-525303 A (Abbvie Inc.), 20 June 2013 (20.06.2013), entire text & US 2011/0257187 A1 & WO 2011/130478 A1 & EP 2558459 A1 & CN 102933571 A	1-12, 16-17
A	JP 2010-521459 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 24 June 2010 (24.06.2010), entire text & US 2010/0160309 A1 & WO 2008/112217 A1 & EP 2134346 A1	1-12, 16-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 June 2015 (08.06.15)

Date of mailing of the international search report  
16 June 2015 (16.06.15)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer  
  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/058777

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-510990 A (IRM LLC), 07 April 2011 (07.04.2011), entire text & JP 2011-511779 A & US 2011/0003790 A1 & US 2011/0003798 A1 & WO 2009/097287 A1 & WO 2009/099801 A1 & EP 2238137 A1 & EP 2250169 A1 & KR 10-2010-0110888 A & KR 10-2010-0118989 A & CN 101983198 A & CN 101990539 A	1-12, 16-17
A	JP 2013-509438 A (Genosco), 14 March 2013 (14.03.2013), entire text & US 2011/0269739 A1 & WO 2011/053861 A1 & EP 2493313 A1 & CN 102695416 A & KR 10-2012-0140643 A	1-12, 16-17



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/058777

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

*C07D403/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i,  
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,  
A61K31/5513(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i,  
C07D495/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i*

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/058777

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

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

1.  Claims Nos.: 13-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13-15 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D403/04, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/4725, A61K31/498, A61K31/4985, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5513, A61P29/00, A61P37/02, A61P43/00, C07D471/04, C07D487/04, C07D495/04, C07D519/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2013-525303 A (アッヴィ・インコーポレイテッド) 2013.06.20, 全文 & US 2011/0257187 A1 & WO 2011/130478 A1 & EP 2558459 A1 & CN 102933571 A	1-12, 16-17
A	JP 2010-521459 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレーション) 2010.06.24, 全文 & US 2010/0160309 A1 & WO 2008/112217 A1 & EP 2134346 A1	1-12, 16-17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 08.06.2015	国際調査報告の発送日 16.06.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 早川 裕之 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4500

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2011-510990 A (アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2011.04.07, 全文 & JP 2011-511779 A & US 2011/0003790 A1 & US 2011/0003798 A1 & WO 2009/097287 A1 & WO 2009/099801 A1 & EP 2238137 A1 & EP 2250169 A1 & KR 10-2010-0110888 A & KR 10-2010-0118989 A & CN 101983198 A & CN 101990539 A	1-12, 16-17
A	JP 2013-509438 A (ジェノスコ) 2013.03.14, 全文 & US 2011/0269739 A1 & WO 2011/053861 A1 & EP 2493313 A1 & CN 102695416 A & KR 10-2012-0140643 A	1-12, 16-17

## 発明の属する分野の分類

C07D403/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i,  
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,  
A61K31/5513(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i,  
C07D495/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1.  請求項 13-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 13-15 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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