

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6573615号
(P6573615)

(45) 発行日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日(2019.8.23)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 I O 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 5 (全 81 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2016-538411 (P2016-538411)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月29日 (2015.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/071560
 (87) 国際公開番号 W02016/017719
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 審査請求日 平成30年6月15日 (2018.6.15)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-155539 (P2014-155539)
 (32) 優先日 平成26年7月30日 (2014.7.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-189460 (P2014-189460)
 (32) 優先日 平成26年9月17日 (2014.9.17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000181147
 持田製薬株式会社
 東京都新宿区四谷1丁目7番地
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100149010
 弁理士 星川 亮
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 佐藤 勉
 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬
 株式会社内
 (72) 発明者 工藤 高志
 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬
 株式会社内

最終頁に続く

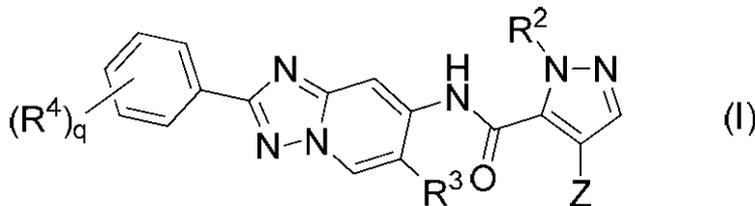
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

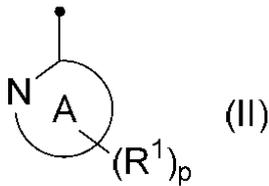
下記式(I)：

【化119】



[式(I)中、qは、0～3の整数を表わし；R²は、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；R³は、水素、およびフッ素原子から選ばれる基を表わし；R⁴は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、ハロゲン化C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；Zは、式(II)：

【化 1 2 0】

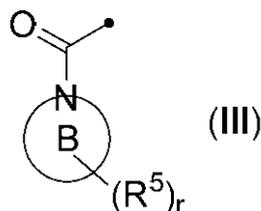


(式 (I I) 中、 p は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^1 は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル基、ハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、および $C_{2 \sim 7}$ アルカノイル基から選ばれる基を表わし；環 A 基は、チアゾール - 2 - イル基、チアゾール - 4 - イル基、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル基、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル基、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリダジン - 3 - イル基、ピリミジン - 2 - イル基、ピリミジン - 4 - イル基、およびピラジン - 2 - イル基から選ばれる基を表わす)、

10

式 (I I I) :

【化 1 2 1】

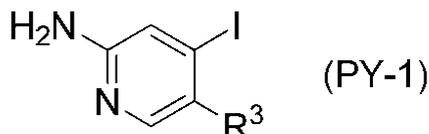


20

(式 (I I I) 中、 r は $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^5 は水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、およびオキソから選ばれる基を表わし；環 B 基は、単環式非芳香族複素環基、架橋非芳香族複素環基、およびスピロ非芳香族複素環基から選ばれる基を表わす)、および $CONR^6R^7$ 基 ($CONR^6R^7$ 基中、 R^6 および R^7 は各々独立に、水素原子、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基 (当該 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基は、ヘテロアリール基 (当該ヘテロアリール基は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基で $1 \sim 3$ 個置換されていてよく)、および $C_{1 \sim 6}$ アルコキシカルボニル基から選ばれる基で $1 \sim 3$ 個置換されていてよく)、ハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル基、および複素環基から選ばれる基を表わす) から選ばれる基を表わす] の化合物を製造する方法であって、式 (P Y - 1) :

30

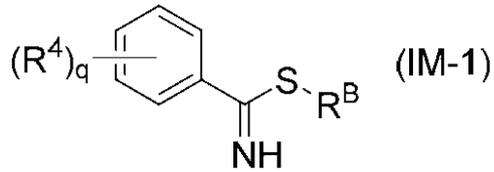
【化 1 2 2】



40

[式 (P Y - 1) 中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わす] で表わされる 2 - アミノ - 4 - ヨードピリジン誘導体、および式 (I M - 1) :

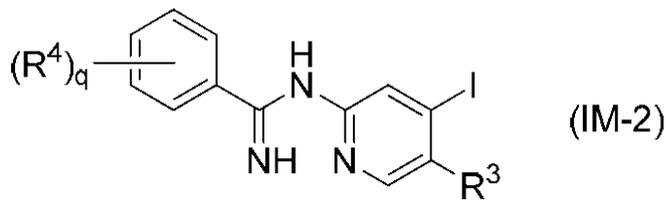
【化 1 2 3】



[式 (IM - 1) 中、 q 、 R^4 は、請求項 1 中の式 (I) 中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす] で表わされる化合物、もしくは其の塩を、ジメチルスルホキシドおよびピリジンから選ばれる反応に關与しない溶媒を用いて、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (IM - 2) :

10

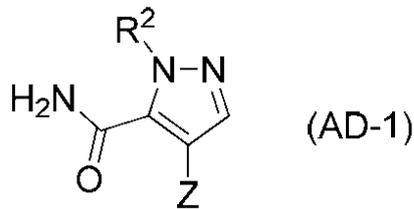
【化 1 2 4】



[式 (IM - 2) 中、 q 、 R^3 、および R^4 は、請求項 1 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を得る、続いて、式 (IM - 2) と式 (AD - 1) :

20

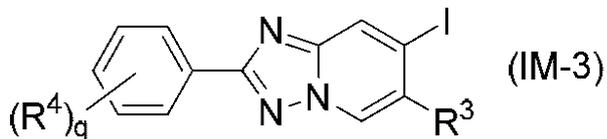
【化 1 2 5】



[式 (AD - 1) 中、 Z 、および R^2 は、請求項 1 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を、塩化銅 ($CuCl$) の銅試薬ならびに炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸セシウムの群から選ばれる無機塩基の存在下、ピリジン溶媒を用いて、空気が存在下、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (IM - 3) :

30

【化 1 2 6】



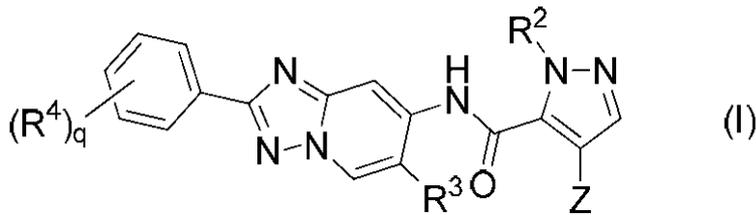
[式 (IM - 3) 中、 q 、 R^3 、および R^4 は、請求項 1 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる反応中間体が反応系中で形成された後、前記式 (AD - 1) で表わされる化合物が反応する事で、式 (I) で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法。

40

【請求項 2】

下記式 (I) :

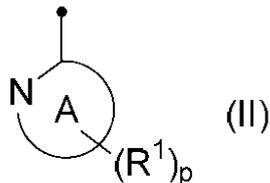
【化127】



[式(I)中、qは、0～3の整数を表わし；R²は、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；R³は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わし；R⁴は各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、ハロゲン化C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；Zは、式(II)：

10

【化128】



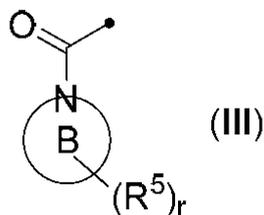
20

(式(II)中、pは、0～3の整数を表わし；R¹は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、C₁～6アルキル基、C₃～8シクロアルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₂～6アルケニル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、およびC₂～7アルカノイル基から選ばれる基を表わし；環A基は、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、およびピラジン-2-イル基から選ばれる基を表わす)、

30

式(III)：

【化129】



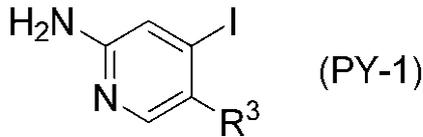
40

(式(III)中、rは、0～3の整数を表わし；R⁵は、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、およびオキソから選ばれる基を表わし；環B基は、単環式非芳香族複素環基、架橋非芳香族複素環基、およびスピロ非芳香族複素環基から選ばれる基を表わす)、およびCONR⁶R⁷基(CONR⁶R⁷基中、R⁶およびR⁷は各々独立に、水素原子、C₁～6アルキル基(当該C₁～6アルキル基は、ヘテロアリール基(当該ヘテロアリール基は、C₁～6アルキル基で1～3個置換されていてよく)、およびC₁～6アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1～3個置換されていてよく)、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシC₁

50

-₆ アルキル基、C₃-₈ シクロアルキル基、および複素環基から選ばれる基を表わす) から選ばれる基を表わす] の化合物を製造する方法であって、式 (PY-1) :

【化130】



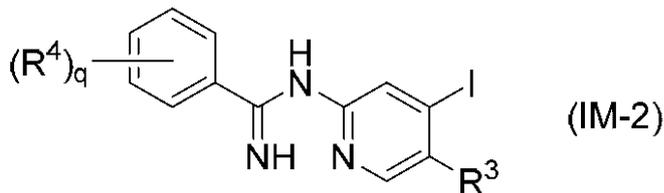
[式 (PY-1) 中、R³ は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わす] で表わされる 2-アミノ-4-ヨードピリジン誘導体、および式 (IM-1) :

【化131】



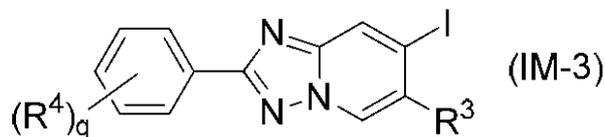
[式 (IM-1) 中、q、R⁴ は、請求項 2 中の式 (I) 中の定義と同じであり ; R^B は C₁-₆ アルキル基を表わす] で表わされる化合物もしくは其の塩を、ジメチルスルホキシドおよびピリジンから選ばれる反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (IM-2) :

【化132】



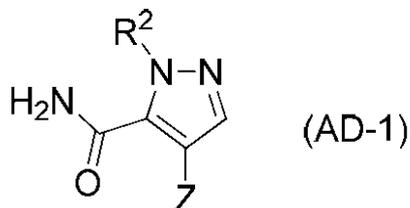
[式 (IM-2) 中、q、R³、および R⁴ は、請求項 2 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を得る、続いて、式 (IM-2) を、塩化銅 (CuCl) の銅試薬存在下、ピリジン溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (IM-3) :

【化133】



[式 (IM-3) 中、q、R³、および R⁴ は、請求項 2 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を得る、続いて、式 (IM-3) および式 (AD-1) :

【化134】



[式 (AD-1) 中、Z、および R² は、請求項 2 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を、塩化銅 (CuCl) の銅試薬ならびに炭酸ナトリウム、炭酸カリ

10

20

30

40

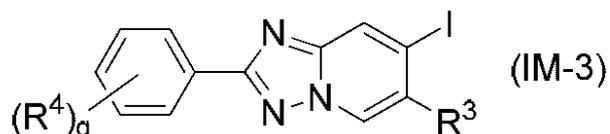
50

ウムおよび炭酸セシウムの群から選ばれる無機塩基の存在下、ピリジン溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (I) で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法。

【請求項 3】

下記式 (I M - 3) :

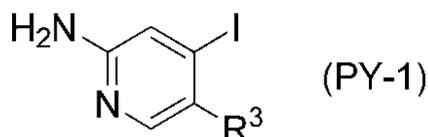
【化 1 3 5】



10

[式 (I M - 3) 中、q は 0 ~ 3 の整数を表わし；R³ は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わし；R⁴ は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルキル基、C₁ ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルコキシ基、および C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル基から選ばれる基を表わす] の化合物を製造する方法であって、式 (P Y - 1) :

【化 1 3 6】



20

[式 (P Y - 1) 中、R³ は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わす] で表わされる 2 - アミノ - 4 - ヨードピリジン誘導体、および式 (I M - 1) :

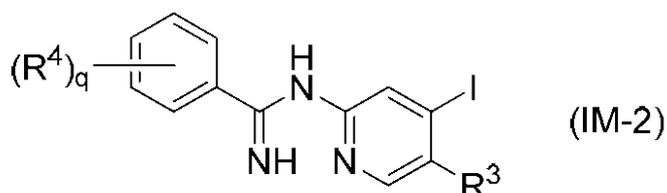
【化 1 3 7】



30

[式 (I M - 1) 中、q、R⁴ は、請求項 3 中の式 (I M - 3) 中の定義と同じであり；R^B は C₁ ~ 6 アルキル基を表わす] で表わされる化合物もしくは其の塩を、ジメチルスルホキシドおよびピリジンから選ばれる反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (I M - 2) :

【化 1 3 8】



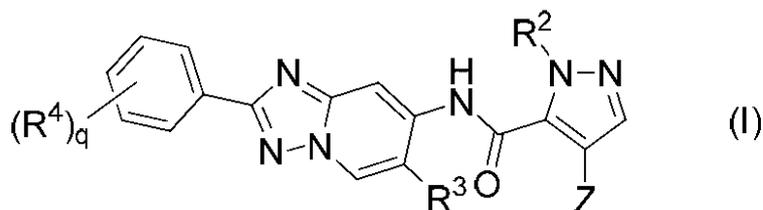
40

[式 (I M - 2) 中、q、R³、および R⁴ は、請求項 3 中の式 (I M - 3) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を得る、続いて、式 (I M - 2) を、塩化銅 (C u C l) の存在下、ピリジン溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (I M - 3) で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法。

【請求項 4】

下記式 (I) :

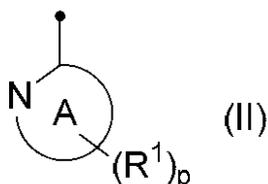
【化139】



【式(I)中、qは、0～3の整数を表わし；R²は、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；R³は、水素原子、およびフッ素原子から選ばれる基を表わし；R⁴は各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、ハロゲン化C₁～6アルコキシ基、およびC₁～6アルコキシC₁～6アルキル基から選ばれる基を表わし；Zは、式(II)：

10

【化140】

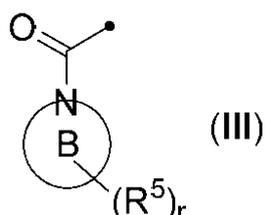


20

(式(II)中、pは、0～3の整数を表わし；R¹は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、C₁～6アルキル基、C₃～8シクロアルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₂～6アルケニル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、およびC₂～7アルカノイル基から選ばれる基を表わし；環A基は、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、およびピラジン-2-イル基から選ばれる基を表わす)、式(III)：

30

【化141】

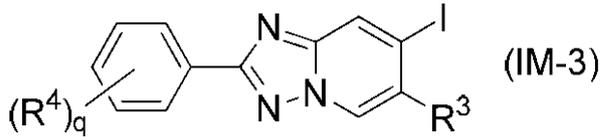


(式(III)中、rは、0～3の整数を表わし；R⁵は、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、およびオキソから選ばれる基を表わし；環B基は、単環式非芳香族複素環基、架橋非芳香族複素環基、およびスピロ非芳香族複素環基から選ばれる基を表わす)、およびCONR⁶R⁷基(CONR⁶R⁷基中、R⁶およびR⁷は各々独立に、水素原子、C₁～6アルキル基(当該C₁～6アルキル基は、ヘテロアリアル基(当該ヘテロアリアル基は、C₁～6アルキル基で1～3個置換されていてよく)、およびC₁～6アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1～3個置換されていてよく)、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、C₃～8シクロアルキル基、および複素環基から選ばれる基を表わす)から選ばれる基を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(IM-3)：

40

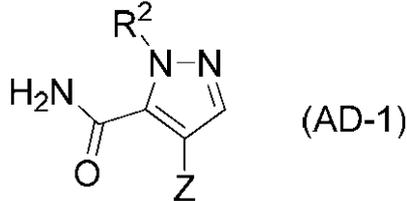
50

【化 1 4 2】



[式 (IM-3) 中、 q 、 R^3 、および R^4 は、請求項 4 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物、および式 (AD-1) :

【化 1 4 3】



10

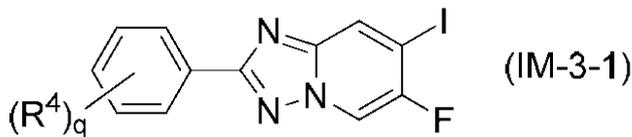
[式 (AD-1) 中、 Z 、および R^2 は、請求項 4 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を、塩化銅 (CuCl) ならびに炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸セシウムの群から選ばれる無機塩基の存在下、ピリジン溶媒を用いて、空気存在下、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (I) で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法。

20

【請求項 5】

下記式 (IM-3-1) :

【化 1 4 4】



[式 (IM-3-1) 中、 q は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし ; R^4 は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基、および $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル基から選ばれる基を表わす] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ 10 (以下「PDE10」と記す) 阻害作用を有する式 (I) で表される 4 - 置換 - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体の製造方法、または当該製造方法の中間体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

式 (I) で表される 4 - 置換 - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体は、優れた PDE10 阻害作用を有しており、PDE10 が関与する精神障害 (例えば、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型の統合失調症など) の様々な症状等に対する治療および / または予防に有用かつ、副作用を軽減した治療薬としての可能性が期待されている。

【0003】

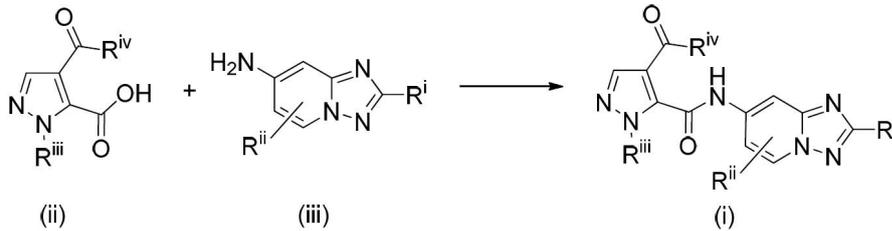
N - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール

50

ル - 5 - カルボン酸アミド誘導体 (式 (i)) の製造方法として、国際公開第 2012 / 076430 号パンフレット、p 26、scheme 1 (特許文献 1) に、カルボン酸誘導体 (式 (ii)) と 7 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン誘導体 (式 (iii)) との縮合反応による製造方法が開示されている。

【0004】

【化 1】



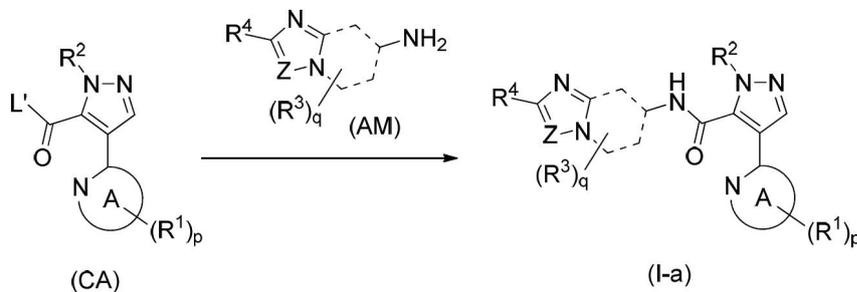
10

【0005】

4 - ヘテロアリアル - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体 (式 (I - a)) の製造方法として、国際公開第 2014 / 133046 号パンフレット、p 184 (特許文献 2) に、カルボン酸誘導体 (式 (CA)) と 7 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン誘導体 (式 (AM)) との縮合反応による製造方法が開示されている。

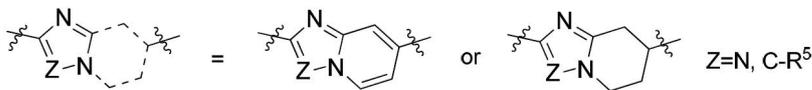
20

【化 2】



L' = OH, OM (M = Li, Na, K, etc), halogen

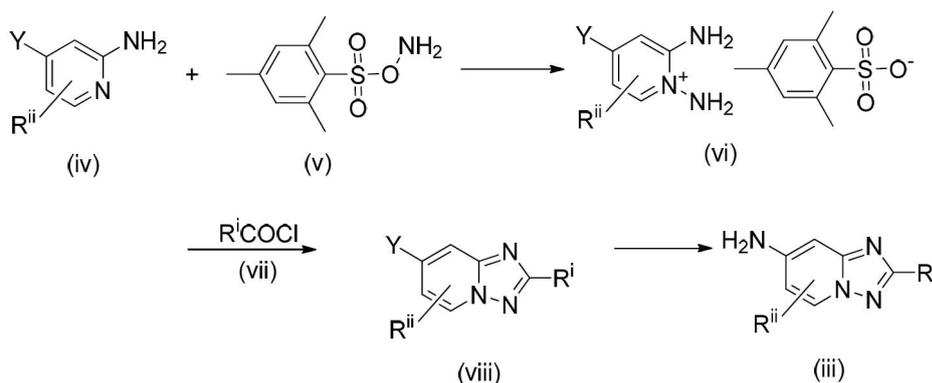
30



【0006】

特許文献 1 によると、式 (iii) の化合物は、O - (メシチルスルホニル) ヒドロキシルアミン (式 (v)) を用いて製造されている。

【化 3】



40

【0007】

50

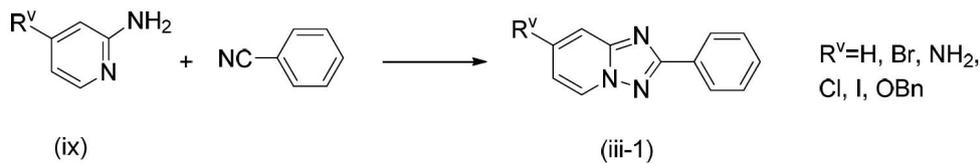
本発明中の式 (I) の化合物は、特許文献 1 に記載されている式 (i i i) の化合物を用いて製造する事が可能であるが、特許文献 1 に記載の製造方法に準じて、式 (i i i) の化合物を製造する場合、式 (v) の化合物を用いる事が必要となる。しかし、式 (v) の化合物は、其の化合物の安定性、および安全性の問題上 (非特許文献 1) より、大量合成もしくは工業的生産での使用には適さない事が指摘されている。従って、式 (I) の化合物の大量合成もしくは工業的生産を考えた場合には、特許文献 1 に開示された製造方法とは異なる新規な製造方法を見出すことが求められている。

【 0 0 0 8 】

一方、式 (i i i) の類似化合物 (式 (i i i - 1)) の製造方法が、国際公開第 2 0 1 3 / 1 1 7 6 1 0 号パンフレット (特許文献 3) に開示されている。しかし、 $R^V = NH_2$ 基の化合物は収率が 2 8 % と低く、また、6, 7 - 2 置換の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン誘導体の合成例は無い。

10

【 化 4 】



また、式 (I) で表わされる、4 - 置換 - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体の部分構造の 1 つである、6 - フルオロ - 7 - アミノ - 4 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン誘導体を、効率良く大量合成する製造方法は知られていない。

20

【 0 0 0 9 】

従って、前記の課題を克服し、式 (I) の化合物の大量合成もしくは工業的生産に適した効率的な製造方法の確立が望まれていた。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 1 2 / 0 7 6 4 3 0 号パンフレット

30

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 3 0 4 6 号パンフレット

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 1 3 / 1 1 7 6 1 0 号パンフレット

【 非特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 非特許文献 1 】 Organic Process Research & Development, 13, p 263 - 267, 2009.

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

式 (I) で表される 4 - 置換 - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体の大量合成もしくは工業的生産に適した効率的な製造方法、とりわけ、当該誘導体の大量製造もしくは工業的生産するにあたり、前記式 (i i i) で表わされる 7 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン誘導体を用いる事なく、式 (I) を製造する新規な製造方法、および当該製造方法に有用な中間体の提供を目的とする。

40

【 課題を解決するための手段 】

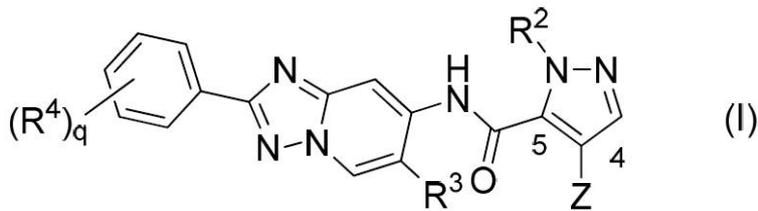
【 0 0 1 3 】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、鋭意研究を重ねてきた。その結果、収率良く、短工程、かつ容易に下記式 (I) で表される 4 - 置換 - N - (2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン

50

酸アミド誘導体を製造する方法を見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【化5】



(式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z の定義は、態様[1]で後述する。)

10

【発明の効果】

【0014】

本発明は、PDE10阻害作用を有する下記式(I)で表される4-置換-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法に有用な中間体である。本発明は、収率良く、短工程、かつ容易な工業的に有利な製造方法を提供することができ、産業上の有用性が高い。

【発明を実施するための形態】

【0015】

[本発明の態様]

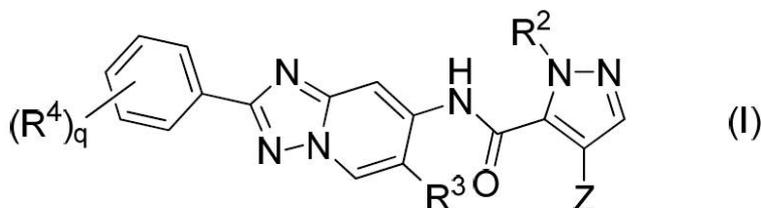
20

本発明は、以下の態様に示される式(I)で表される4-置換-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法に有用な中間体であり、以下に記載する。

【0016】

[1]本発明の第1の態様は、下記式(I)：

【化6】

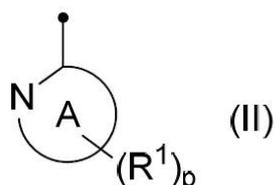


30

[式(I)中、 q は、0~3の整数を表わし； R^2 は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基から任意に選ばれる基を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基から任意に選ばれる基を表わし； Z は、式(II)：

40

【化7】

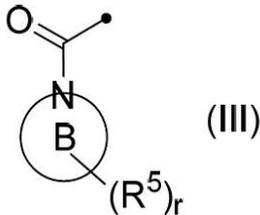


(式(II)中、 p は、0~3の整数を表わし； R^1 は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル

50

基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル基、および $C_2 \sim 7$ アルカノイル基から任意に選ばれる基を表わし；環 A 基は、チアゾール - 2 - イル基、チアゾール - 4 - イル基、1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル基、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル基、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリダジン - 3 - イル基、ピリミジン - 2 - イル基、ピリミジン - 4 - イル基、およびピラジン - 2 - イル基から任意に選ばれる単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基を表わす)、式 (III) :

【化 8】

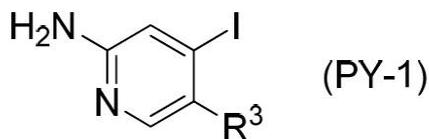


10

(式 (III) 中、 r は、0 ~ 3 の整数を表わし； R^5 は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル基、およびオキソから任意に選ばれる基を表わし；環 B 基は、単環式非芳香族複素環基、架橋非芳香族複素環基、およびスピロ非芳香族複素環基から任意に選ばれる基を表わす)、および $CONR^6R^7$ 基 ($CONR^6R^7$ 基中、 R^6 および R^7 は各々独立に、水素原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基 (当該 $C_1 \sim 6$ アルキル基は、ヘテロアリアル基 (当該ヘテロアリアル基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル基で 1 ~ 3 個置換されていてもよく)、および $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル基から任意に選ばれる基で 1 ~ 3 個置換されていてもよく)、ハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、および複素環基から任意に選ばれる基を表わす) から任意に選ばれる基を表わす] の化合物を製造する方法であって、式 (PY - 1) :

20

【化 9】



30

[式 (PY - 1) 中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす (式 (PY - 1) の一般的製造方法は後述する)] で表わされる、2 - アミノ - 4 - ヨードピリジン誘導体を、式 (IM - 1) :

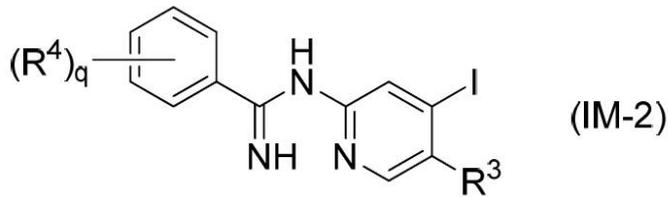
【化 10】



40

[式 (IM - 1) 中、 q 、 R^4 は、態様 [1] 中の式 (I) 中の定義と同じであり； R^B は、 $C_1 \sim 6$ アルキル基を表わす] で表わされる化合物、もしくは其の塩 (式 (IM - 1) および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である) を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (IM - 2) :

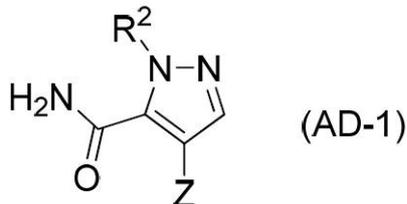
【化11】



【式(IM - 2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[1]中の式(I)中の定義と同じである】で表わされる化合物を得る(段階[1] - 1)、続いて、式(IM - 2)と式(AD - 1) :

10

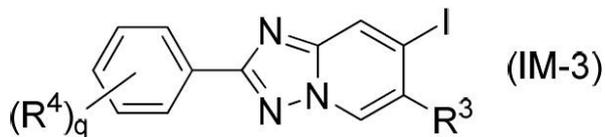
【化12】



【式(AD - 1)中、 Z 、および R^2 は、態様[1]中の式(I)中の定義と同じである(式(AD - 1)の一般的製造方法は後述する)】で表わされる化合物を、塩化銅(CuCl)等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式(IM - 3) :

20

【化13】



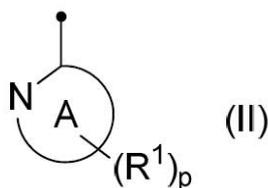
【式(IM - 3)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[1]中の式(I)中の定義と同じである】で表わされる反応中間体が反応系中で形成された後、前記式(AD - 1)で表わされる化合物が反応する事で(段階[1] - 2)、式(I)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

30

【0017】

【1 - 1】態様[1]の好ましい形態としては、前記式(I)【式(I)中、 q は、 $0 \sim 2$ の整数を表わし； R^2 は、メチル基を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、メトキシ基から任意に選ばれる基を表わし； Z は、式(II)】 :

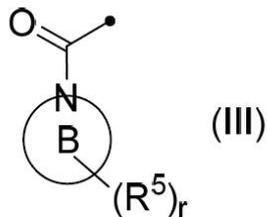
【化14】



40

(式(II)中、 p 、 R^1 、および環A基は、前記態様[1]の定義と同じである)、式(III) :

【化15】

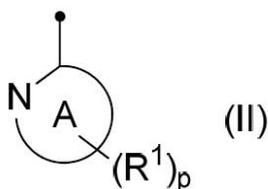


(式(III)中、 r は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^5 は、水酸基、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、およびオキソから任意に選ばれる基を表わし；環B基は、アジリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、オキサゾリジン-3-イル基、チアゾリジン-3-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-メチル-ピペラジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基、チオモルホリン-1-イル基、1,1-ジオキシドチオモルホリン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、1,4-ジアゼパン-1-イル基、4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル基、1,4-オキサゼパン-4-イル基、1,4-チアゼパン-4-イル基、1,1-ジオキシド-1,4-チアゼパン-4-イル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル基、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル基、および2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル基から任意に選ばれる基を表わす)、および $CONR^6R^7$ 基($CONR^6R^7$ 基中、 R^6 および R^7 は各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、(2-メチル-ピリジン-5-イル)メチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、およびテトラヒドロピラニル基から任意に選ばれる基を表わす)から任意に選ばれる基を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[1]中の(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)と同一であり；(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[1-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

【0018】

[1-1-1]態様[1]の好ましい形態としては、前記式(I)[式(I)中、 q は、 $0 \sim 2$ の整数を表わし； R^2 は、メチル基を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、メトキシ基から任意に選ばれる基を表わし； Z は、式(II)：

【化16】



(式(II)中、 p 、および環A基は、前記態様[1]の定義と同じであり； R^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-ヒドロキシエチル基、ビニル基、アセチル基、メトキシ基、およびエトキシエチル基から任意に選ばれる基を表わす)、および式(III)：

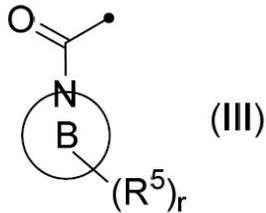
10

20

30

40

【化17】



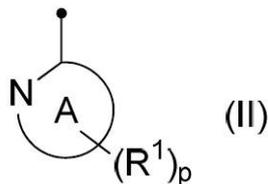
(式(III)中、 r 、 R^5 、環B基は、前記態様[1-1]の定義と同じである)から任意に選ばれる基を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[1]中の(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)と同一であり；(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[1-1-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

10

【0019】

[1-2]態様[1]のより好ましい形態としては、前記式(I)[式(I)中、 q は、0整数を表わし； R^2 は、メチル基を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； Z は、式(II)：

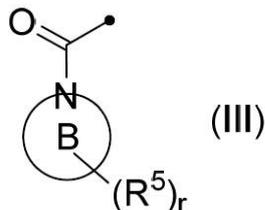
【化18】



20

(式(II)中、 p 、 R^1 、および環A基は、前記態様[1]中の定義と同じである)、式(III)：

【化19】



30

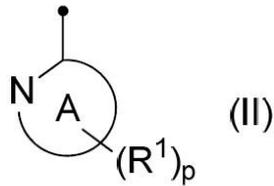
(式(III)中、 r は、0の整数を表わし；環B基は、前記態様[1-1]中の定義と同じである)を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[1]中の(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)と同一であり；(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[1-2]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

40

【0020】

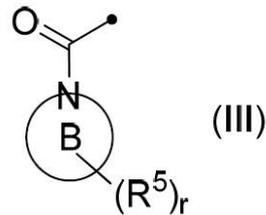
[1-2-1]態様[1]のより好ましい形態としては、前記式(I)[式(I)中、 q は、0の整数を表わし； R^2 は、メチル基を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子を表わし； Z は、式(II)：

【化20】



(式(II)中、 p 、 R^1 、および環A基は、前記態様[1-1-1]中の定義と同じである)、および式(III)：

【化21】

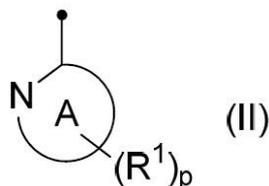


(式(III)中、 r は、0の整数を表わし；環B基は、前記態様[1-1]中の定義と同じである)から任意に選ばれる基を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[1]中の(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)と同一であり；(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[1-2-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

【0021】

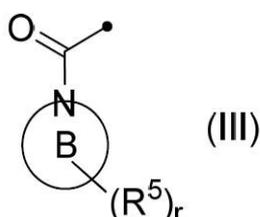
[1-3]態様[1]の更に好ましい形態としては、前記式(I)[式(I)中、 q は、0整数を表わし； R^2 は、メチル基を表わし； R^3 は、フッ素原子を表わし；Zは、式(II)：

【化22】



(式(II)中、 p は、0~3の整数を表わし； R^1 は、前記態様[1-1-1]中の定義と同じであり；環A基は、チアゾール-2-イル基、およびピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基であり；前記 p 、 R^1 、式(II)で表わされる環A基の定義を組み合わせ、より具体的な基が、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル基、2,5-ジメチルピリミジン-4-イル基、および2-メチルピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基である)、および式(III)：

【化23】



10

20

30

40

50

(式(I I I)中、 r は、0の整数を表わし；環B基は、アゼチジン-1-イル基である)から任意に選ばれる基を表わす]の化合物の製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[1]中の(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)と同一であり；(段階[1]-1)ないし(段階[1]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[1-3]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

【0022】

[2]本発明の第2の態様は、下記式(I)：

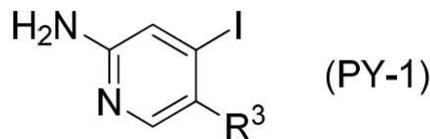
【化24】



10

[式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(PY-1)：

【化25】



20

[式(PY-1)中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす(式(PY-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる2-アミノ-4-ヨードピリジン誘導体を、式(IM-1)：

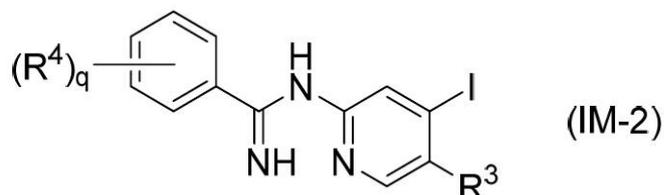
【化26】



30

[式(IM-1)中、 q 、 R^4 は、態様[2]中の式(I)中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす]で表わされる化合物もしくは其の塩(式(IM-1)および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である)を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(IM-2)：

【化27】



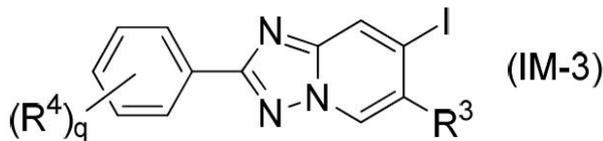
40

[式(IM-2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[2]中の式(I)中の定義と同じである]で表わされる化合物を得る(段階[2]-1)、続いて、式(IM-2)を、塩化銅($CuCl$)等の銅試薬存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気

50

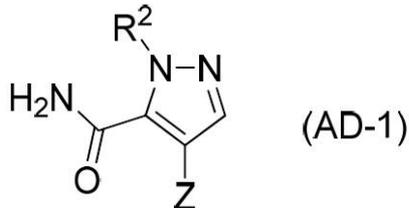
存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式 (IM-3) :

【化28】



[式 (IM-3) 中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様 [2] 中の式 (I) 中の定義と同じである] で表わされる化合物を得る (段階 [2] - 2)、続いて、式 (IM-3) および式 (AD-1) :

【化29】



[式 (AD-1) 中、 Z 、および R^2 は、態様 [2] 中の式 (I) 中の定義と同じである (式 (AD-1) の一般的製造方法は後述する)] で表わされる化合物を、塩化銅 (CuCl) 等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で (段階 [2] - 3)、式 (I) で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

【0023】

[2-1] 態様 [2] の好ましい形態としては、前記式 (I) [式 (I) 中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様 [1-1] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [2] 中の (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) と同一であり; (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [2-1] 中の定義と同じであり、式 (IM-1) 中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である] を含む製造方法である。

【0024】

[2-1-1] 態様 [2] の好ましい形態としては、前記式 (I) [式 (I) 中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様 [1-1-1] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [2] 中の (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) と同一であり; (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [2-1-1] 中の定義と同じであり、式 (IM-1) 中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である] を含む製造方法である。

【0025】

[2-2] 態様 [2] のより好ましい形態としては、前記式 (I) [式 (I) 中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様 [1-2] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [2] 中の (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) と同一であり; (段階 [2] - 1) ないし (段階 [2] - 3) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [2-2] 中の定義と同じであり、式 (IM-1) 中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である] を含む製造方法である。

【0026】

[2-2-1] 態様 [2] のより好ましい形態としては、前記式 (I) [式 (I) 中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様 [1-2-1] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [2]

10

20

30

40

50

中の(段階[2]-1)ないし(段階[2]-3)と同一であり; (段階[2]-1)ないし(段階[2]-3)における、各中間体の置換基の定義は、態様[2-2-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

【0027】

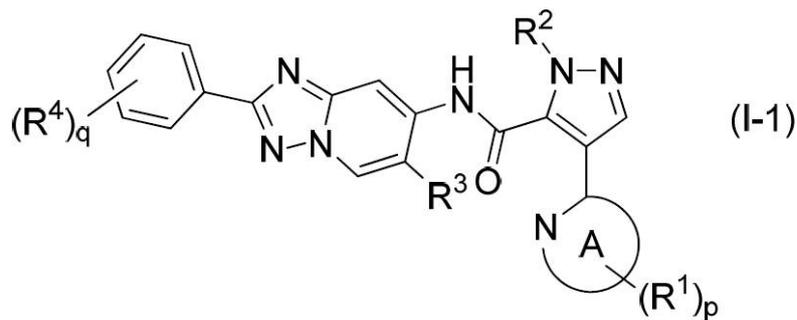
[2-3]態様[2]の更に好ましい形態としては、前記式(I)[式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1-3]の定義と同じである]の化合物の製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[2]中の(段階[2]-1)ないし(段階[2]-3)と同一であり; (段階[2]-1)ないし(段階[2]-3)における、各中間体の置換基の定義は、態様[2-3]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

10

【0028】

[3]本発明の第3の態様は、下記式(I-1):

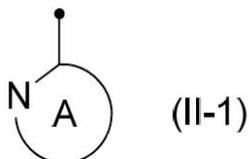
【化30】



20

[式(I-1)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様[1]中の定義と同じであり; 式(II-1):

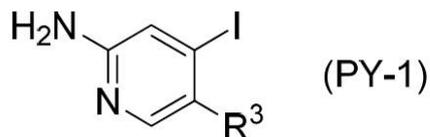
【化31】



30

で表わされる環A基は、前記態様[1]中の式(II)中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(PY-1):

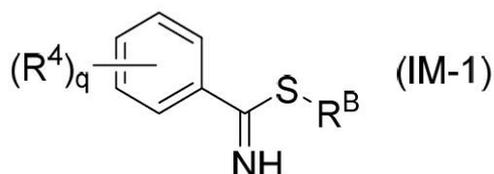
【化32】



40

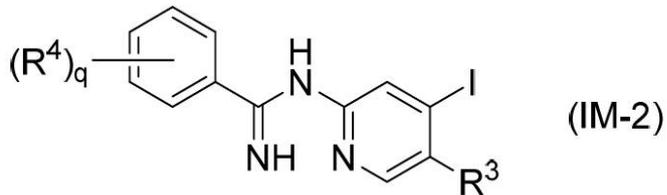
[式(PY-1)中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす(式(PY-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる2-アミノ-4-ヨードピリジン誘導体を、式(IM-1):

【化33】



50

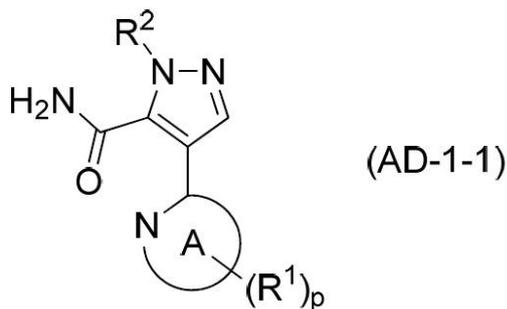
[式(IM-1)中、 q 、 R^4 は、態様[3]中の式(I-1)中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす]で表わされる化合物もしくは其の塩(式(IM-1)および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である)を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(IM-2)：
【化34】



10

[式(IM-2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[3]中の式(I-1)中の定義と同じである]で表わされる化合物を得る(段階[3]-1)、続いて、式(IM-2)と式(AD-1-1)：

【化35】

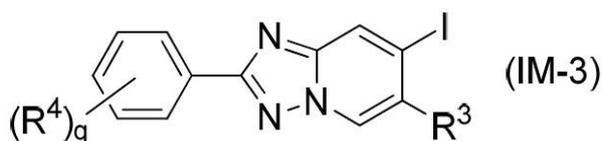


20

[式(AD-1-1)中、 p 、 R^1 、 R^2 、および式(II-1)で表わされる環A基は、態様[3]中の式(I-1)中の定義と同じである(式(AD-1-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる化合物を、塩化銅($CuCl$)等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式(IM-3)：

30

【化36】



[式(IM-3)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[3]中の式(I-1)中の定義と同じである]で表わされる反応中間体が反応系中で形成され、前記式(AD-1-1)で表わされる化合物が反応する事で(段階[3]-2)、式(I)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

40

【0029】

[3-1]態様[3]の好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様[1-1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]中の式(II)の定義と同じである]を表わす]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[3]中の(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)と同一であり；(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[3-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基で

50

ある]を含む製造方法である。

【0030】

[3-1-1]態様[3]の好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、p、q、R¹、R²、R³、およびR⁴は、前記態様[1-1-1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]の式(II)中の環A基の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[3]中の(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)と同一であり；(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[3-1-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中のR^Bは、C₁₋₆アルキル基である]を含む製造方法である。

10

【0031】

[3-2]態様[3]のより好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、q、R²、R³、およびR⁴は、前記態様[1-2]中の定義と同じであり；p、およびR¹は、前記態様[1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]中の式(II)の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[3]中の(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)と同一であり；(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[3-2]中の定義と同じであり、式(IM-1)中のR^Bは、C₁₋₆アルキル基である]を含む製造方法である。

20

【0032】

[3-2-1]態様[3]のより好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、q、R²、R³、およびR⁴は、前記態様[1-2-1]中の定義と同じであり；p、およびR¹は、前記態様[3-1-1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]の式(II)中の環A基の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[3]中の(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)と同一であり；(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[3-2-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中のR^Bは、C₁₋₆アルキル基である]を含む製造方法である。

30

【0033】

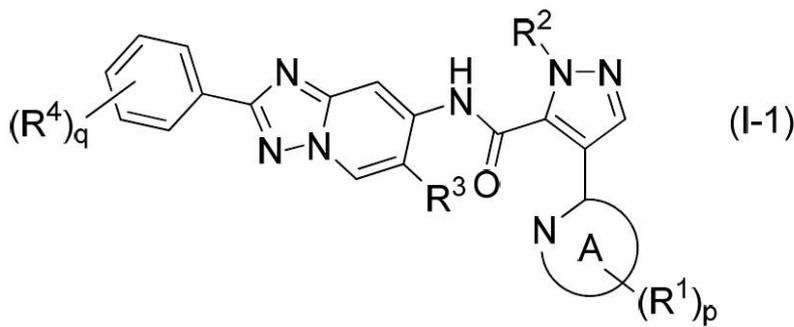
[3-3]態様[3]の更に好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、p、q、R¹、R²、R³、およびR⁴は前記態様[1-3]の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]の式(II)中の環A基の定義と同じであり；前記p、R¹、式(II-1)で表わされる環A基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル基、2,5-ジメチルピリミジン-4-イル基、および2-メチルピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基を表わす]の化合物の製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[3]中の(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)と同一であり；(段階[3]-1)ないし(段階[3]-2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[3-3]中の定義と同じであり、式(IM-1)中のR^Bは、C₁₋₆アルキル基である]を含む製造方法である。

40

【0034】

[4]本発明の第4の態様は、下記式(I-1)：

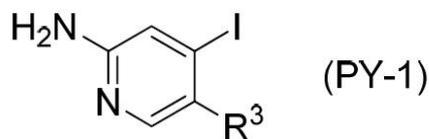
【化37】



10

[式(I)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[3]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(PY-1)：

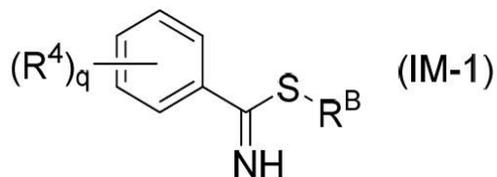
【化38】



[式(PY-1)中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす(式(PY-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる2-アミノ-4-ヨードピリジン誘導体を、式(IM-1)：

20

【化39】



[式(IM-1)中、 q 、 R^4 は、態様[4]中の式(I-1)中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす]で表わされる化合物もしくは其の塩(式(IM-1)および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である)を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(IM-2)：

30

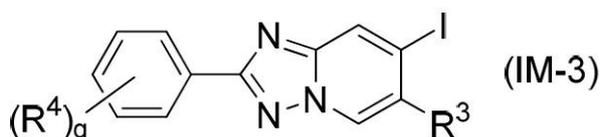
【化40】



40

[式(IM-2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[4]中の式(I-1)中の定義と同じである]で表わされる化合物を得る(段階[4]-1)、続いて、式(IM-2)を、塩化銅($CuCl$)等の銅試薬存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式(IM-3)：

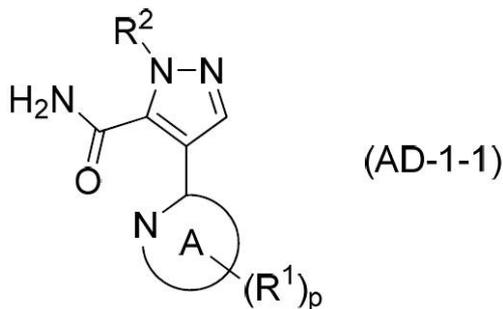
【化41】



50

[式(IM-3)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[4]中の式(I-1)中の定義と同じである]で表わされる化合物を得る(段階[4]-2)、続いて、式(IM-3)および式(AD-1-1)：

【化42】



10

[式(AD-1-1)中、 p 、 R^1 、 R^2 、および式(II-1)で表わされる環A基は、態様[4]中の式(I-1)中の定義と同じである(式(AD-1-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる化合物を、塩化銅(CuCl)等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で(段階[4]-3)、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

【0035】

20

[4-1]態様[4]の好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[3-1]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[4]中の(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)と同一であり；(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)における、各中間体の置換基の定義は、態様[4-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

【0036】

[4-1-1]態様[4]の好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様[1-1-1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]の式(II)中の環A基の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[4]中の(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)と同一であり；(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)における、各中間体の置換基の定義は、態様[4-1-1]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

30

【0037】

[4-2]態様[4]のより好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[3-2]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[4]中の(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)と同一であり；(段階[4]-1)ないし(段階[4]-3)における、各中間体の置換基の定義は、態様[4-2]中の定義と同じであり、式(IM-1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。

40

【0038】

[4-2-1]態様[4]のより好ましい形態としては、前記式(I-1)[式(I-1)中、 q 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様[1-2-1]中の定義と同じであり； p 、および R^1 は、前記態様[4-1-1]中の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[1]の式(II)中の環A基の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[4

50

】中の（段階〔4〕-1）ないし（段階〔4〕-3）と同一であり；（段階〔4〕-1）ないし（段階〔4〕-3）における、各中間体の置換基の定義は、態様〔4-2-1〕中の定義と同じであり、式（IM-1）中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である】を含む製造方法である。

【0039】

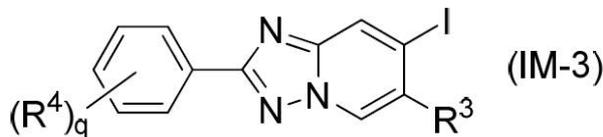
〔4-3〕態様〔4〕の更に好ましい形態としては、前記式（I-1）〔式（I-1）中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記態様〔1-3〕の定義と同じであり；式（II-1）で表わされる環A基は、前記態様〔1〕の式（II）中の環A基の定義と同じであり；前記 p 、 R^1 、式（II-1）で表わされる環A基の定義を組み合わせ、より具体的な基が、4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル基、5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル基、2,5-ジメチルピリミジン-4-イル基、および2-メチルピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基を表わす】の化合物を製造する方法であって、式（I-1）で表わされる化合物を得る段階〔前記態様〔4〕中の（段階〔4〕-1）ないし（段階〔4〕-3）と同一であり；（段階〔4〕-1）ないし（段階〔4〕-3）における、各中間体の置換基の定義は、態様〔4-3〕中の定義と同じであり、式（IM-1）中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である】を含む製造方法である。

10

【0040】

〔5〕本発明の第5の態様は、下記式（IM-3）：

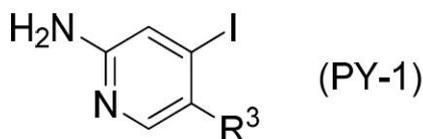
【化43】



20

〔式（IM-3）中、 q は、0～3の整数を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基から任意に選ばれる基を表す】の化合物を製造する方法であって、式（PY-1）：

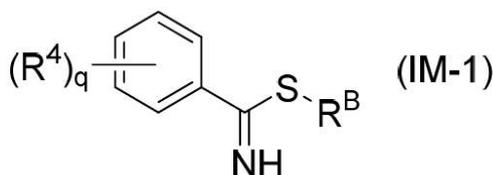
【化44】



30

〔式（PY-1）中、 R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす（式（PY-1）の一般的製造方法は後述する）〕で表わされる2-アミノ-4-ヨードピリジン誘導体を、式（IM-1）：

【化45】

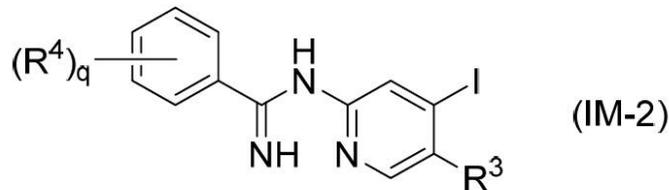


40

〔式（IM-1）中、 q 、 R^4 は、態様〔5〕中の式（IM-3）中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす〕で表わされる化合物もしくは其の塩（式（IM-1）および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である）を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（IM-2）：

50

【化46】



【式(IM - 2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[5]中の式(IM - 3)中の定義と同じである】で表わされる化合物を得る(段階[5] - 1)、続いて、式(IM - 2)を、塩化銅($CuCl$)等の銅試薬存在下、ピリジン等の反応に關与しない溶媒を用いて、空気存在下、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で(段階[5] - 2)、式(IM - 3)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

10

【0041】

【5 - 1】態様[5]の好ましい形態としては、前記式(IM - 3)【式(IM - 3)中、 q は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す】の化合物を製造する方法であって、式(IM - 3)で表わされる化合物を得る段階【前記態様[5]中の(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)と同一であり；(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[5 - 1]中の定義と同じであり、式(IM - 1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である】を含む製造方法である。

20

【0042】

【5 - 2】態様[5]のより好ましい形態としては、前記式(IM - 3)【式(IM - 3)中、 q は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す】の化合物を製造する方法であって、式(IM - 3)で表わされる化合物を得る段階【前記態様[5]中の(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)と同一であり；(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[5 - 2]中の定義と同じであり、式(IM - 1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である】を含む製造方法である。

30

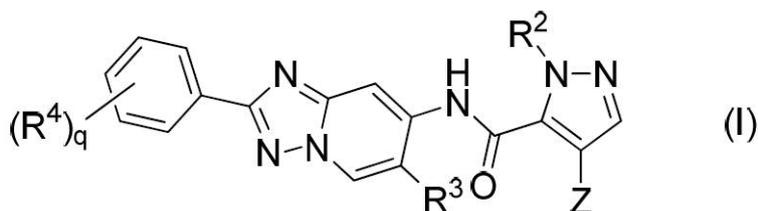
【0043】

【5 - 3】態様[5]の更に好ましい形態としては、前記式(IM - 3)【式(IM - 3)中、 q は、 0 の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表す】の化合物を製造する方法であって、式(IM - 3)で表わされる化合物を得る段階【前記態様[5]中の(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)と同一であり；(段階[5] - 1)ないし(段階[5] - 2)における、各中間体の置換基の定義は、態様[5 - 3]中の定義と同じであり、式(IM - 1)中の R^B は、 C_{1-6} アルキル基である】を含む製造方法である。

【0044】

【6】本発明の第6の態様は、下記式(I)：

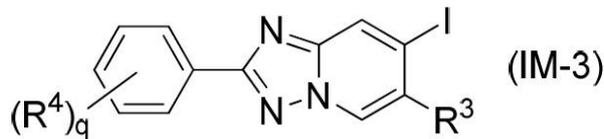
【化47】



【式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1]の定義と同じである】の化合物を製造する方法であって、式(IM - 3)：

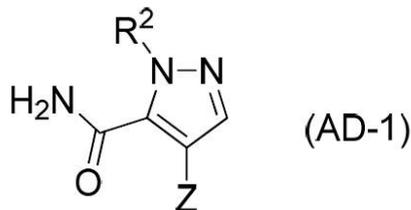
50

【化48】



[式(IM - 3)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[6]中の式(I)中の定義と同じである]で表わされる化合物、および式(AD - 1)：

【化49】



[式(AD - 1)中、 Z 、および R^2 は、態様[6]中の式(I)中の定義と同じである(式(AD - 1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる化合物を、塩化銅(CuCl)等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で(段階[6] - 1)、式(I)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

【0045】

[6 - 1]態様[6]の好ましい形態としては、前記式(I) [式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1 - 1]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[6]中の(段階[6] - 1)と同一であり；(段階[6] - 1)における、各中間体の置換基の定義は、態様[6 - 1]中の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0046】

[6 - 1 - 1]態様[6]の好ましい形態としては、前記式(I) [式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1 - 1 - 1]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[6]中の(段階[6] - 1)と同一であり；(段階[6] - 1)における、各中間体の置換基の定義は、態様[6 - 1 - 1]中の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0047】

[6 - 2]態様[6]のより好ましい形態としては、前記式(I) [式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1 - 2]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[6]中の(段階[6] - 1)と同一であり；(段階[6] - 1)における、各中間体の置換基の定義は、態様[6 - 2]中の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0048】

[6 - 2 - 1]態様[6]のより好ましい形態としては、前記式(I) [式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1 - 2 - 1]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[6]中の(段階[6] - 1)と同一であり；(段階[6] - 1)における、各中間体の置換基の定義は、態様[6 - 2 - 1]中の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0049】

[6 - 3]態様[6]の更に好ましい形態としては、前記式(I) [式(I)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および Z は、前記態様[1 - 3]の定義と同じであり； Z における p 、 R^1 、式(II)で表わされる環A基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4 - (

10

20

30

40

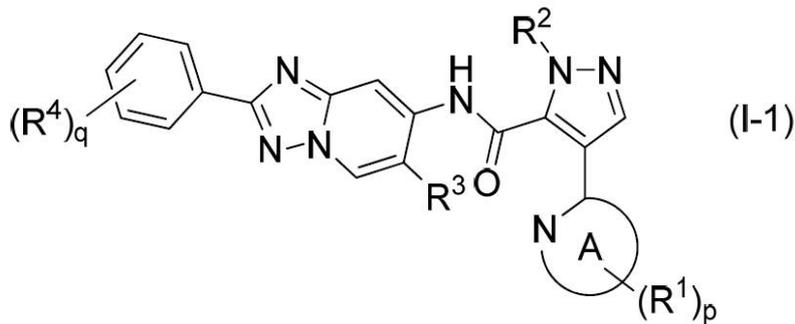
50

トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル基、2,5-ジメチルピリミジン-4-イル基、および2-メチルピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基を表わす]の化合物の製造する方法であって、式(I)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[6]中の(段階[6]-1)と同一であり; (段階[6]-1)における、各中間体の置換基の定義は、態様[6-3]中の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0050】

[7]本発明の第7の態様は、下記式(I-1)：

【化50】

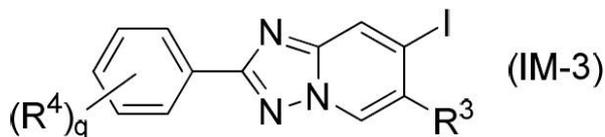


10

[式(I-1)中、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[3]中の定義と同じである]の化合物を製造する方法であって、式(IM-3)：

20

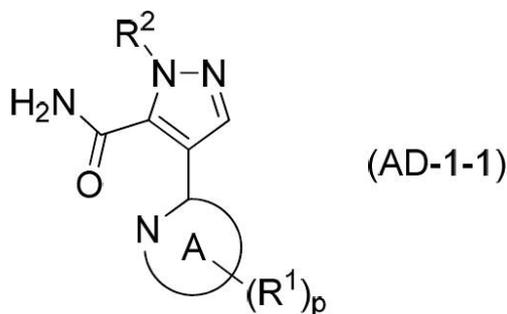
【化51】



[式(IM-3)中、q、R³、およびR⁴は、態様[7]中の式(I-1)中の定義と同じである]で表わされる化合物、および式(AD-1-1)：

30

【化52】



40

[式(AD-1-1)中、p、R¹、R²、および式(II-1)で表わされる環A基は、態様[7]中の式(I-1)中の定義と同じである(式(AD-1-1)の一般的製造方法は後述する)]で表わされる化合物を、塩化銅(CuCl)等の銅試薬および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で(段階[7]-1)、式(I-1)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

【0051】

[7-1]態様[7]の好ましい形態としては、前記式(I)[式(I-1)中、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様[3

50

- 1] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I - 1) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [7] 中の (段階 [7] - 1) と同一であり ; (段階 [7] - 1) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [7 - 1] 中の定義と同じである] を含む製造方法である。

【 0 0 5 2 】

[7 - 1 - 1] 態様 [7] の好ましい形態としては、前記式 (I - 1) [式 (I - 1) 中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様 [3 - 1 - 1] 中の定義と同じであり ; 式 (I I - 1) で表わされる環 A 基は、前記態様 [1] の式 (I I) 中の環 A 基の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I - 1) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [7] 中の (段階 [7] - 1) と同一であり ; (段階 [7] - 1) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [7 - 1 - 1] 中の定義と同じである] を含む製造方法である。

10

【 0 0 5 3 】

[7 - 2] 態様 [7] のより好ましい形態としては、前記式 (I - 1) [式 (I - 1) 中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および式 (I I - 1) で表わされる環 A 基は、前記態様 [3 - 2] 中の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I - 1) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [7] 中の (段階 [7] - 1) と同一であり ; (段階 [7] - 1) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [7 - 2] 中の定義と同じである] を含む製造方法である。

20

【 0 0 5 4 】

[7 - 2 - 1] 態様 [7] のより好ましい形態としては、前記式 (I - 1) [式 (I - 1) 中、 q 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記態様 [3 - 2 - 1] 中の定義と同じであり ; p 、および R^1 は、前記態様 [3 - 1 - 1] 中の定義と同じであり ; 式 (I I - 1) で表わされる環 A 基は、前記態様 [1] の式 (I I) 中の環 A 基の定義と同じである] の化合物を製造する方法であって、式 (I - 1) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [7] 中の (段階 [7] - 1) と同一であり ; (段階 [7] - 1) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [7 - 2 - 1] 中の定義と同じである] を含む製造方法である。

【 0 0 5 5 】

[7 - 3] 態様 [7] の更に好ましい形態としては、前記式 (I - 1) [式 (I - 1) 中、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記態様 [3 - 3] の定義と同じであり ; 式 (I I - 1) で表わされる環 A 基は、前記態様 [3 - 3] の式 (I I) 中の環 A 基の定義と同じであり ; 前記 p 、 R^1 、式 (I I - 1) で表わされる環 A 基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル基、2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル基、および 2 - メチルピリミジン - 4 - イル基から任意に選ばれる基を表わす] の化合物を製造する方法であって、式 (I - 1) で表わされる化合物を得る段階 [前記態様 [7] 中の (段階 [7] - 1) と同一であり ; (段階 [7] - 1) における、各中間体の置換基の定義は、態様 [7 - 3] 中の定義と同じである] を含む製造方法である。

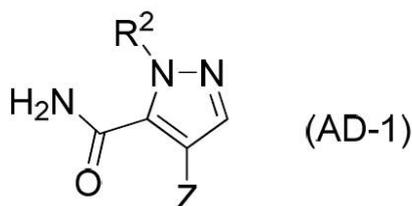
30

【 0 0 5 6 】

[8] 本発明の第 8 の態様は、式 (A D - 1) :

40

【 化 5 3 】

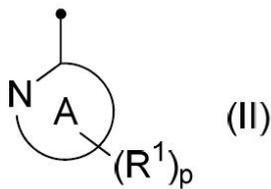


[式 (A D - 1) 中、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6}

50

6 アルキル基から任意に選ばれる基を表わし；Zは、式（I I）：

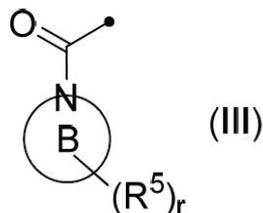
【化54】



（式（I I）中、pは、0～3の整数を表わし；R¹は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、C₁～6アルキル基、C₃～8シクロアルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、C₂～6アルケニル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、およびC₂～7アルカノイル基から任意に選ばれる基を表わし；環A基は、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、およびピラジン-2-イル基から任意に選ばれる単環式5～6員ヘテロアリール基を表わす）、式（I I I）：

10

【化55】



20

（式（I I I）中、rは、0～3の整数を表わし；R⁵は、水酸基、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、ハロゲン化C₁～6アルキル基、およびオキソから任意に選ばれる基を表わし；環B基は、単環式非芳香族複素環基、架橋非芳香族複素環基、およびスピロ非芳香族複素環基から任意に選ばれる基を表わす）、およびCONR⁶R⁷基（CONR⁶R⁷基中、R⁶およびR⁷は、各々独立に、水素原子、C₁～6アルキル基（当該C₁～6アルキル基は、ヘテロアリール基（当該ヘテロアリール基は、C₁～6アルキル基で1～3個置換されていてもよく）、およびC₁～6アルコキシカルボニル基から任意に選ばれる基で1～3個置換されていてもよく）、ハロゲン化C₁～6アルキル基、ヒドロキシC₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシC₁～6アルキル基、C₃～8シクロアルキル基、および複素環基（但し、ピリジル基は除く）から任意に選ばれる基を表す（但し、R⁶ = R⁷ = 水素原子である、CONH₂基は除く））から任意に選ばれる基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

30

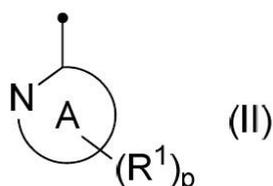
【0057】

[8-1] 態様 [8] の好ましい形態としては、前記式（A D - 1）[式（A D - 1）中

40

R²は、メチル基を表わし；Zは、式（I I）：

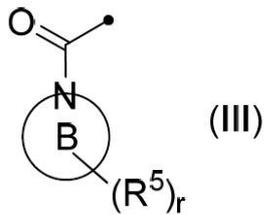
【化56】



50

(式(I I)中、 p 、 R^1 、環A基は、前記態様[8]中の定義と同じである)、式(I I I):

【化57】



10

(式(I I I)中、 r は、0~3の整数を表わし; R^5 は、水酸基、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、およびオキソから任意に選ばれる基を表わし;環B基は、アジリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、オキサゾリジン-3-イル基、チアゾリジン-3-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-メチル-ピペラジン-1-イル基、モルホリン-1-イル基、チオモルホリン-1-イル基、1,1-ジオキソドチオモルホリン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、1,4-ジアゼパン-1-イル基、4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル基、1,4-オキサゼパン-4-イル基、1,4-チアゼパン-4-イル基、1,1-ジオキソド-1,4-チアゼパン-4-イル基、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル基、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル基、および2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル基から任意に選ばれる基を表わす)、および $CONR^6R^7$ 基($CONR^6R^7$ 基中、 R^6 および R^7 は、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、(2-メチル-ピリジン-5-イル)メチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、およびテトラヒドロピラニル基から任意に選ばれる基を表す(但し、 $R^6 = R^7 =$ 水素原子である、 $CONH_2$ 基は除く))から任意に選ばれる基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

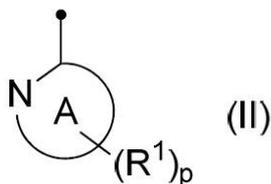
20

30

【0058】

[8-1-1]態様[8]の好ましい形態としては、前記式(AD-1)[式(AD-1)]中、 R^2 は、メチル基を表わし; Z は、式(I I):

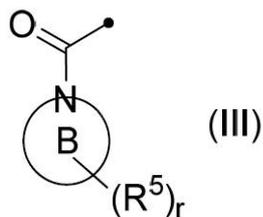
【化58】



40

(式(I I)中、 p 、および環A基は、前記態様[8-1]の定義と同じであり; R^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-ヒドロキシエチル基、ビニル基、アセチル基、メトキシ基、およびエトキシエチル基から任意に選ばれる基を表わす)、および式(I I I):

【化59】



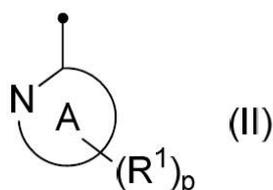
(式(III)中、 r 、 R^5 、環B基は、前記態様[8-1]の定義と同じである)から任意に選ばれる基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

10

【0059】

[8-2]態様[8]のより好ましい形態としては、前記式(AD-1)[式(AD-1)]中、 R^2 は、メチル基を表わし；Zは、式(II)：

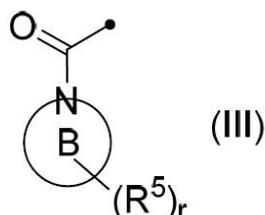
【化60】



20

(式(II)中、 p 、 R^1 、環A基は、前記態様[8]中の定義と同じである)、式(III)：

【化61】



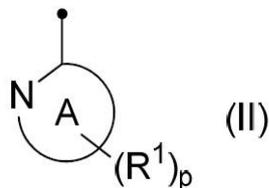
30

(式(III)中、 r は、0の整数を表わし；環B基は、前記態様[8-1]中の定義と同じである)から任意に選ばれる基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【0060】

[8-2-1]態様[8]のより好ましい形態としては、前記式(AD-1)[式(AD-1)]中、 R^2 は、メチル基を表わし；Zは、式(II)：

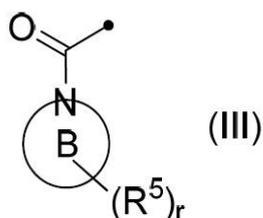
【化62】



40

(式(II)中、 p 、 R^1 、環A基は、前記態様[8-1-1]中の定義と同じである)、および式(III)：

【化 6 3】



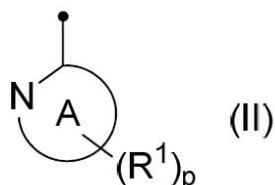
(式 (III) 中、 r は、0 の整数を表わし；環 B 基は、前記態様 [8 - 1] 中の定義と同じである) から任意に選ばれる基を表わす] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

10

【0061】

[8 - 3] 態様 [8] の更に好ましい形態としては、前記式 (AD - 1) [式 (AD - 1)] 中、 R^2 は、メチル基を表わし； Z は、式 (I)) :

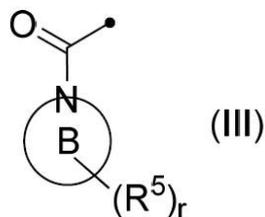
【化 6 4】



20

(式 (II) 中、 p は、0 ~ 3 の整数を表わし； R^1 は、前記態様 [8 - 1 - 1] 中の定義と同じであり；環 A 基は、チアゾール - 2 - イル基、およびピリミジン - 4 - イル基から任意に選ばれる基であり；前記 p 、 R^1 、式 (II) で表わされる環 A 基の定義を組み合わせ、より具体的な基が、4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル基、2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル基、および 2 - メチルピリミジン - 4 - イル基から任意に選ばれる基である)、および式 (III)) :

【化 6 5】



30

(式 (III) 中、 r は、0 の整数を表わし；環 B 基は、アゼチジン - 1 - イル基である) を表わす] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【0062】

【8'】

本発明の第 8' の態様は、前記態様 [8] ないし [8 - 3] における前記式 (AD - 1) の化合物において、好ましい中間体化合物として、以下に列挙される中間体化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物が例示される。例示される中間体化合物は、化合物名に対応する実施例番号における工程にて得られる。例えば、実施例番号 3 - 2 の場合、(実施例 3) <工程 2> にて対応する中間体化合物が得られる事を意味する。なお、以下に表わされる化合物の名称は、Cambridge Soft Chem BioDraw Ultra 12.0.2.1076 の化合物名称命名プログラムに従って得られる英語名称に基づくものである。

40

【0063】

【表 1】

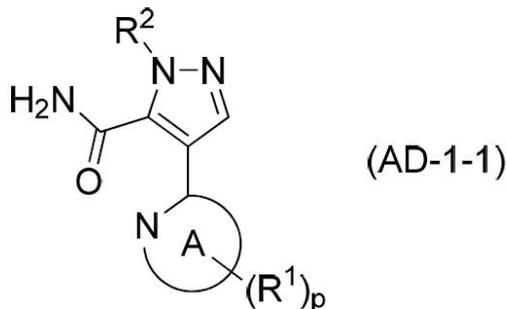
化合物名	実施例番号
4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	3-2、または4-2
4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	6-3
1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	8-3
1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	10-4
4-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	13

10

【0064】

【9】本発明の第9の態様は、式(AD-1-1)：

【化66】



20

【式(AD-1-1)中、 p 、 R^1 、および R^2 は、前記態様【8】の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様【8】の式(II)中の環Aの定義と同じである】で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

30

【0065】

【9-1】態様【9】の好ましい形態としては、前記式(AD-1-1)【式(AD-1-1)中、 p 、 R^1 、および R^2 は、前記態様【8-1-1】の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様【8-1-1】の式(II)中の環Aの定義と同じである】で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【0066】

【9-2】態様【9】のより好ましい形態としては、前記式(AD-1-1)【式(AD-1-1)中、 p 、 R^1 、および R^2 は、前記態様【8-3】の定義と同じであり；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様【8-3】の式(II)中の環Aの定義と同じであり；前記 p 、 R^1 、式(II-1)で表わされる環A基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル基、2,5-ジメチルピリミジン-4-イル基、および2-メチルピリミジン-4-イル基から任意に選ばれる基を表わす】で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

40

【0067】

【9'】

本発明の第9'の態様は、前記態様【9】ないし【9-2】における前記式(AD-1-1)の化合物において、好ましい中間体化合物として、以下に列挙される中間体化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物が例示される。例示される中間体化合物は、化合

50

物名に対応する実施例番号における工程にて得られる。化合物の名称、および実施例番号の記載説明については、前記態様 [8 '] 中の説明と同じである。

【 0 0 6 8 】

【表 2】

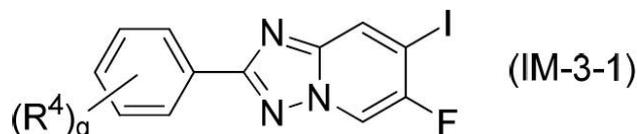
化合物名	実施例番号
4- (2, 5-ジメチルピリミジン-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	3-2、または4-2
4- (5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	6-3
1-メチル-4- (2-メチルピリミジン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	8-3
1-メチル-4- (4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	10-4

10

【 0 0 6 9 】

[1 0] 本発明の第 1 0 の態様は、式 (I M - 3 - 1) :

【化 6 7】



20

[式 (I M - 3 - 1) 中、q は、0 ~ 3 の整数を表わし ; R⁴ は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルキル基、C₁ ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルコキシ基、および C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル基から任意に選ばれる基を表す] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【 0 0 7 0 】

[1 0 - 1] 態様 [1 0] の好ましい形態としては、前記式 (I M - 3 - 1) [式 (I M - 3 - 1) 中、q は 0 ~ 3 の整数を表わし ; R⁴ は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

30

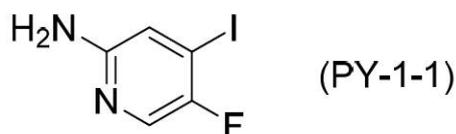
【 0 0 7 1 】

[1 0 - 2] 態様 [1 0] のより好ましい形態としては、前記式 (I M - 3 - 1) [式 (I M - 3 - 1) 中、q は、0 の整数を表わす] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【 0 0 7 2 】

[1 1] 本発明の第 1 1 の態様は、式 (P Y - 1 - 1) :

【化 6 8】



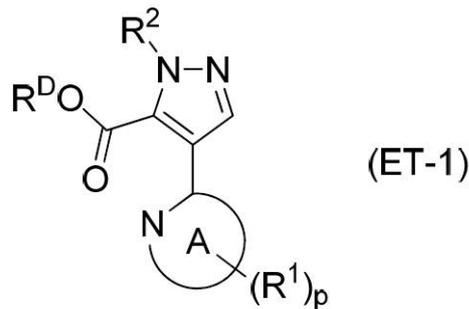
40

で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【 0 0 7 3 】

[1 2] 本発明の第 1 2 の態様は、式 (E T - 1) :

【化69】

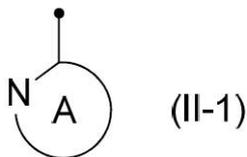


10

〔式(ET-1)中、 p は0~3の整数を表わし； R^1 は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、および C_{2-7} アルカノイル基から任意に選ばれる基を表わし； R^2 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基から任意に選ばれる基を表わし； R^D は、各々独立に、 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリアル基、および C_{7-20} アラルキル基から任意に選ばれる基を表わし；式(II-1)：

【化70】

20



で表わされる環A基は、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、およびピラジン-2-イル基から任意に選ばれる単環式5~6員ヘテロアリアル基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

30

【0074】

〔12-1〕態様〔12〕の好ましい形態としては、前記式(ET-1)〔式(ET-1)中、 p は0~3の整数を表わし； R^1 は、各々独立に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-ヒドロキシエチル基、ビニル基、アセチル基、メトキシ基、およびエトキシエチル基から任意に選ばれる基を表し； R^2 は、メチル基を表わし； R^D は、各々独立に、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、フェニル基、およびベンジル基から任意に選ばれる基を表わし；式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様〔12〕中の定義と同じである]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

40

【0075】

〔12-2〕態様〔12〕のより好ましい形態としては、前記式(ET-1)〔式(ET-1)中、 p は1~3の整数を表わし； R^1 、 R^2 、 R^D 、および式(II-1)で表わされる環A基は、前記態様〔12-1〕中の定義と同じである]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【0076】

〔12-3〕態様〔12〕の更に好ましい形態としては、前記式(ET-1)〔式(ET-1)中、 p 、 R^1 、 R^2 、および R^D は、前記態様〔12-2〕中の定義と同じであり

50

；式 (I I - 1) で表わされる環 A 基は、前記態様 [8 - 3] の定義と同じであり；前記 p、R¹、式 (I I - 1) で表わされる環 A 基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル基、2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル基、および 2 - メチルピリミジン - 4 - イル基から任意に選ばれる基を表わす] で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【 0 0 7 7 】

[1 2 ']

本発明の第 1 2 ' の態様は、前記態様 [1 2] ないし [1 2 - 3] における前記式 (E T - 1) の化合物において、好ましい中間体化合物として、以下に列挙される中間体化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物が例示される。例示される中間体化合物は、化合物名に対応する実施例番号における工程にて得られる。化合物の名称、および実施例番号の記載説明については、前記態様 [8 '] 中の説明と同じである。

【 0 0 7 8 】

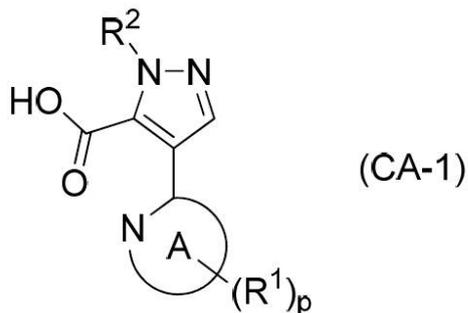
【表 3】

化合物名	実施例番号
エチル 4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート	3 - 1
メチル 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート	6 - 1
メチル 1 - メチル - 4 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート	8 - 1
メチル 1 - メチル - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート	10 - 2

【 0 0 7 9 】

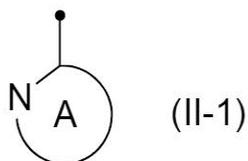
[1 3] 本発明の第 1 3 の態様は、式 (C A - 1) :

【化 7 1】



[式 (C A - 1) 中、p は、0 ~ 3 の整数を表わし；R¹ は、各々独立に、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル基、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル基、および C₂ - 7 アルカノイル基から任意に選ばれる基を表わし；R² は C₁ - 6 アルキル基、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル基、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、および C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル基から任意に選ばれる基を表わし；式 (I I - 1) :

【化72】



で表わされる環A基は、チアゾール - 2 - イル基、チアゾール - 4 - イル基、1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル基、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル基、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリダジン - 3 - イル基、ピリミジン - 2 - イル基、ピリミジン - 4 - イル基、およびピラジン - 2 - イル基から任意に選ばれる単環式5 ~ 6員ヘテロアリアル基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

10

【0080】

[13 - 1] 態様 [13] の好ましい形態としては、前記式 (CA - 1) [式 (CA - 1) 中、p は、0 ~ 3 の整数を表わし；R¹ は、各々独立に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert - ブチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1 - ヒドロキシエチル基、ビニル基、アセチル基、メトキシ基、およびエトキシエチル基から任意に選ばれる基を表し；R² は、メチル基を表わし；式 (II - 1) で表わされる環A基は、前記態様 [13] 中の定義と同じである]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

20

【0081】

[13 - 2] 態様 [13] のより好ましい形態としては、前記式 (CA - 1) [式 (CA - 1) 中、p は、1 ~ 3 の整数を表わし；R¹、R²、および式 (II - 1) で表わされる環A基は、前記態様 [13 - 1] 中の定義と同じである]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

【0082】

[13 - 3] 態様 [13] の更に好ましい形態としては、前記式 (CA - 1) [式 (CA - 1) 中、p、R¹、およびR² は、前記態様 [13 - 2] 中の定義と同じであり；式 (II - 1) で表わされる環A基は、前記態様 [8 - 3] の定義と同じであり；前記p、R¹、式 (II - 1) で表わされる環A基の定義を組み合わせた、より具体的な基が、4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル基、2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル基、および2 - メチルピリミジン - 4 - イル基から任意に選ばれる基を表わす]で表わされる化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物である。

30

【0083】

[13']

本発明の第13'の態様は、前記態様 [13] ないし [13 - 3] における前記式 (CA - 1) の化合物において、好ましい中間体化合物として、以下に列挙される中間体化合物、またはその塩、もしくはそれらの溶媒和物が例示される。例示される中間体化合物は、化合物名に対応する実施例番号における工程にて得られる。化合物の名称、および実施例番号の記載説明については、前記態様 [8'] 中の説明と同じである。

40

【0084】

【表 4】

化合物名	実施例番号
4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッド	4-1
4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッド	6-2
1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッド	8-2
1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッド	10-3

10

【0085】

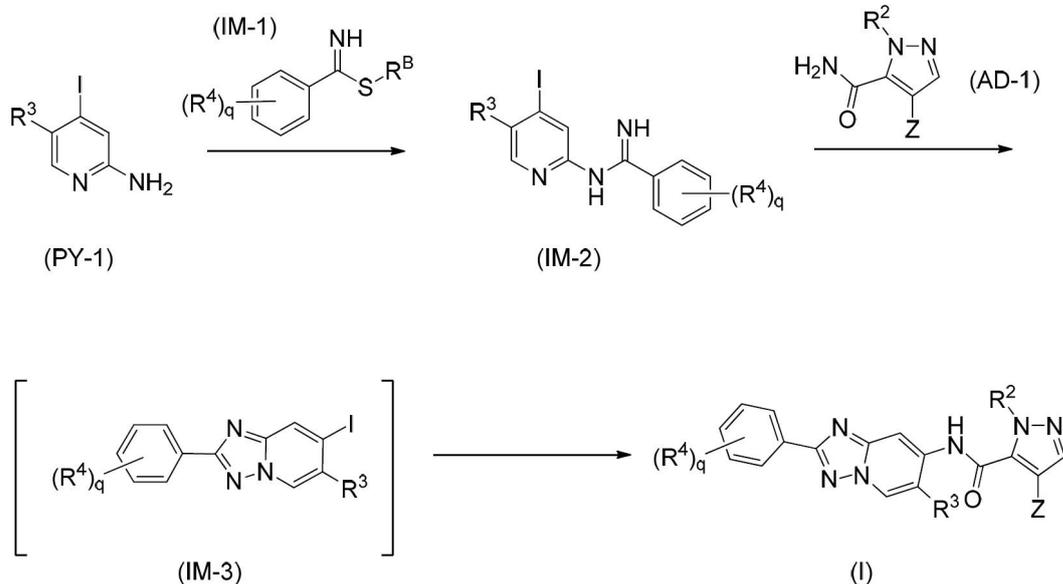
[14] 本発明の第14の態様は、下記(Scheme 1)中[(Scheme 1)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^B 、および Z は上記態様[1]に記載の定義と同じである]の、式(I)で表される4-置換-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法の中間体である。

【0086】

【化73】

20

(Scheme 1)



30

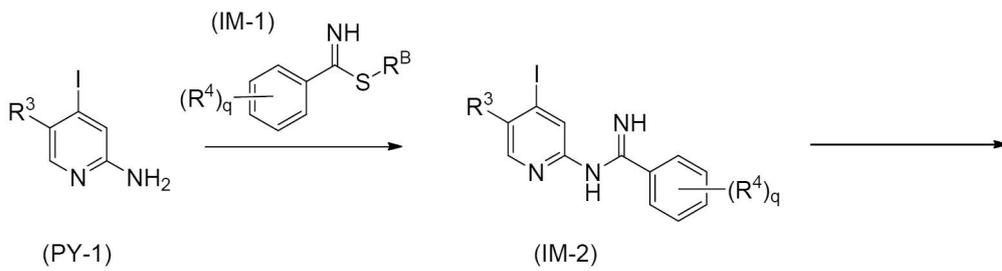
【0087】

[15] 本発明の第15の態様は、下記反応(Scheme 2)中[反応(Scheme 2)中、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^B 、および Z は上記態様[2]に記載の定義と同じである]の、式(I)で表される4-置換-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法の中間体である。

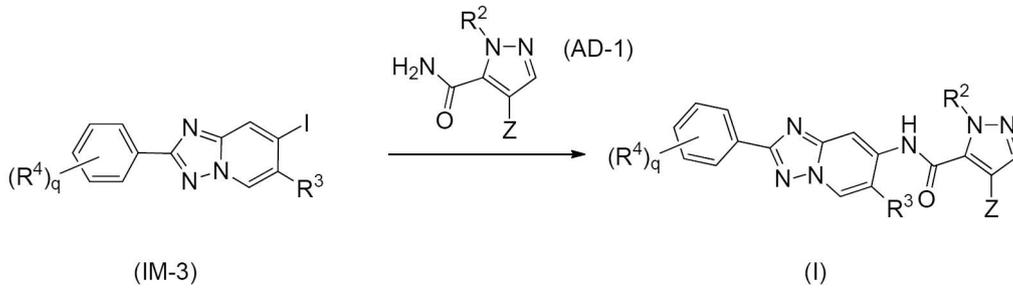
40

【化74】

(Scheme 2)



10



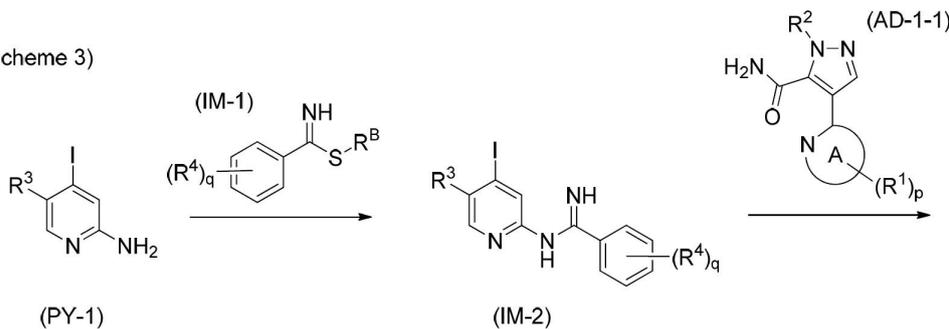
【0088】

[16] 本発明の第16の態様は、下記反応 (Scheme 3) 中 [反応 (Scheme 3) 中、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^B、および式 (II-1) で表わされる環 A 基は上記態様 [3] に記載の定義と同じである] の、式 (I-1) で表される 4-ヘテロアリール-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法の中間体である。

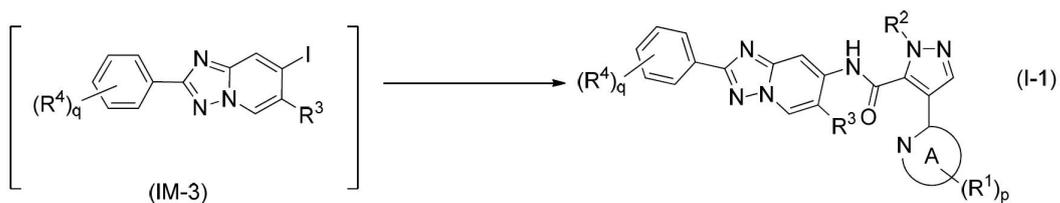
20

【化75】

(Scheme 3)



30



40

【0089】

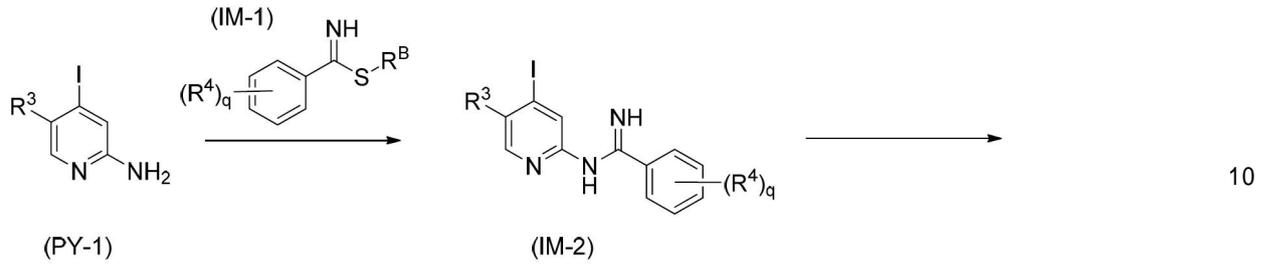
[17] 本発明の第17の態様は、下記反応 (Scheme 4) 中 [反応 (Scheme 4) 中、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^B、および式 (II-1) で表わされる環 A 基は上記態様 [4] に記載の定義と同じである] の、式 (I-1) で表される 4-ヘテロアリール-N-(2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-

50

7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸アミド誘導体の製造方法、および当該製造方法の中間体である。

【化 7 6】

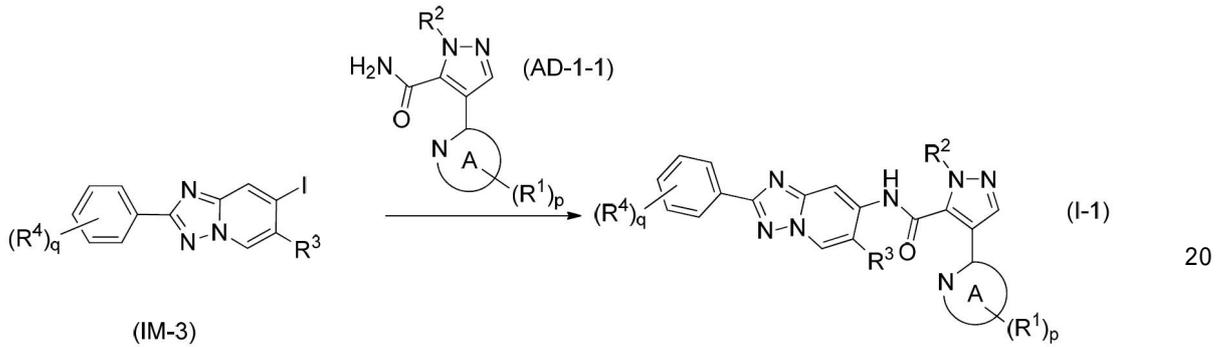
(Scheme 4)



(PY-1)

(IM-2)

10



(IM-3)

(I-1)

20

【 0 0 9 0】

[1 8] 本発明の第 1 8 の態様は、下記式 (I M - 2) :

【化 7 7】



(IM-2)

30

[式 (I M - 2) 中、q は、0 ~ 3 の整数を表わし；R³ は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし；R⁴ は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルキル基、C₁ ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルコキシ基、および C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル基から任意に選ばれる基を表す] の化合物を製造する方法であって、式 (P Y - 1) :

【化 7 8】

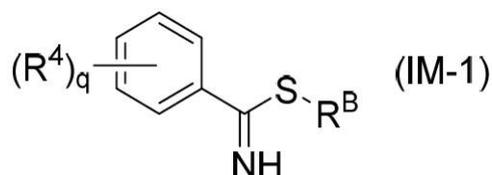


(PY-1)

40

[式 (P Y - 1) 中、R³ は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わす (式 (P Y - 1) の一般的製造方法は後述する)] で表わされる 2 - アミノ - 4 - ヨードピリジン誘導体を、式 (I M - 1) :

【化79】



[式(IM-1)中、 q 、 R^4 は、態様[18]中の式(IM-2)中の定義と同じであり； R^B は、 C_{1-6} アルキル基を表わす]で表わされる化合物もしくは其の塩(式(IM-1)および其の塩は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物である)を、ジメチルスルホキシドおよびピリジン等の反応に
10

【0091】

[18-1]態様[18]の好ましい形態としては、前記式(IM-2)[式(IM-2)中、 q は、0~3の整数を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-2)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[18]中の(段階[18]-1)と同一であり；式(PY-1)及び式(IM-1)中、 q 、 R^3 及び R^4 は、態様[18-1]中の式(IM-2)の定義と
20

【0092】

[18-2]態様[18]のより好ましい形態としては、前記式(IM-2)[式(IM-2)中、 q は、0~3の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-2)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[18]中の(段階[18]-1)と同一であり；式(PY-1)及び式(IM-1)中、 q 、 R^3 及び R^4 は、態様[18-2]中の式(IM-2)の定義と同じであり、 R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。
30

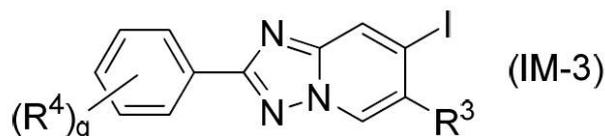
【0093】

[18-3]態様[18]の更に好ましい形態としては、前記式(IM-2)[式(IM-2)中、 q は、0の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-2)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[18]中の(段階[18]-1)と同一であり；式(PY-1)及び式(IM-1)中、 q 、 R^3 及び R^4 は、態様[18-3]中の式(IM-2)の定義と同じであり、 R^B は、 C_{1-6} アルキル基である]を含む製造方法である。
40

【0094】

[19]本発明の第18の態様は、下記式(IM-3)：

【化80】



[式(IM-3)中、 q は、0~3の整数を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、各々独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6}
50

、 C_{1-6} アルコキシ基、および C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基から任意に選ばれる基を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-2)：

【化81】



10

[式(IM-2)中、 q 、 R^3 、および R^4 は、態様[19]中の式(IM-3)中の定義と同じである]で表わされる化合物を、塩化銅(CuCl)等の銅試薬存在下、ピリジン等の反応に関与しない溶媒を用いて、空気存在下、 0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で(段階[19]-1)、式(IM-3)で表わされる化合物を得る段階を含む製造方法である。

【0095】

[19-1]態様[19]の好ましい形態としては、前記式(IM-3)[式(IM-3)中、 q は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^3 は、水素原子、およびフッ素原子から任意に選ばれる基を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-3)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[19]中の(段階[19]-1)と同一であり；式(IM-2)の置換基の定義は、態様[19-1]中の式(IM-3)の定義と同じである]を含む製造方法である。

20

【0096】

[19-2]態様[19]のより好ましい形態としては、前記式(IM-3)[式(IM-3)中、 q は、 $0 \sim 3$ の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表わし； R^4 は、フッ素原子、メチル基、およびメトキシ基から任意に選ばれる基を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-3)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[19]中の(段階[19]-1)と同一であり；式(IM-2)の置換基の定義は、態様[19-2]中の式(IM-3)の定義と同じである]を含む製造方法である。

30

【0097】

[19-3]態様[19]の更に好ましい形態としては、前記式(IM-3)[式(IM-3)中、 q は、 0 の整数を表わし； R^3 は、フッ素原子を表す]の化合物を製造する方法であって、式(IM-3)で表わされる化合物を得る段階[前記態様[19]中の(段階[19]-1)と同一であり；式(IM-2)の置換基の定義は、態様[19-3]中の式(IM-3)の定義と同じである]を含む製造方法である。

【0098】

以下に、上記態様[1]～[19]の各式中の各基について具体的に説明する。
本発明の化合物に関する説明において、例えば「 C_{1-6} 」とは、構成炭素原子数が1から6であることを示し、特に断らない限り、直鎖、分枝鎖または環状の基の炭素原子数を表す。当該構成炭素原子数には、環状の基が置換した直鎖もしくは分枝鎖の基、または直鎖もしくは分枝鎖の基が置換した環状の基を含む基の総炭素原子数も含まれる。従って、鎖状の基については「構成炭素原子数が1ないし6の直鎖または分枝鎖」を意味する。また、環状の基については「環の構成炭素員数が1ないし6の環状基」を意味する。鎖状の基と環状の基を含む基については「総炭素原子数が1ないし6の基」を意味する。

40

【0099】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子等が挙げられる。

【0100】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチルエ

50

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、*tert*-ペンチル 3-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、および2-メチルシクロプロピル等が挙げられる。

10

【0101】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化」とは、置換基として1~5個の前記「ハロゲン原子」を有していてもよいことを意味する。また、「ハロゲン化」は、「ハロゲン化されていてよい」または「ハロゲノ」と言い換えられる。

【0102】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」が1~5個のハロゲン原子で任意に置換されている基を意味し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。

20

【0103】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-8} 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、シクロヘブチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。

【0104】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-8} 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、およびシクロオクテニル等が挙げられる。

【0105】

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

30

【0106】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペン-1-イル、2-メチルアリル、ブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、1-シクロプロペン-1-イル、2-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、および2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

40

【0107】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、1, 1-ジ

50

メチルブチルオキシ、1, 2 - ジメチルブチルオキシ、2, 2 - ジメチルブチルオキシ、1, 3 - ジメチルブチルオキシ、2, 3 - ジメチルブチルオキシ、3, 3 - ジメチルブチルオキシ、1 - エチルブチルオキシ、2 - エチルブチルオキシ、1, 1, 2 - トリメチルブチルオキシ、1, 2, 2 - トリメチルブチルオキシ、1 - エチル - 1 - メチルブチルオキシ、1 - エチル - 2 - メチルブチルオキシ、シクロブチルオキシ、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、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、1 - シクロブチルエトキシ、2 - シクロブチルエトキシ、2 - シクロブチルエトキシ、および2 - メチルシクロブチルオキシ等が挙げられる。

【0108】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」の「 C_{1-6} アルキル基」部が1~5個のハロゲン原子で任意に置換されている基を意味し、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等が挙げられる。

【0109】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」が前記「 C_{1-6} アルキル基」に置換した基を意味する。本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、1, 1 - ジメトキシメチル、1, 1 - ジエトキシエチル等が挙げられる。

【0110】

本明細書中、特に断りのない限り、「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」が1~5個の水酸基で任意に置換されている基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル（具体的には、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル）、ヒドロキシプロピル（具体的には、1 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル等）、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - エチル等が挙げられる。

【0111】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-7} アルカノイル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロブチルメチルカルボニル、2 - メチルシクロブチルカルボニル等が挙げられる。

【0112】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」とは、「カルボキシ基(-COOH)」の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」に置換した基、即ち「エステル基」を意味し、一般的には、「基： $-COOC_{1-6}$ アルキル」と表わされる。

【0113】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メチルエステル（メトキシカルボニル）、エチルエステル（エトキシカルボニル）、tert - ブチルエステル（tert - ブトキシカルボニル）等が挙げられる。

【0114】

本明細書中、特に断りのない限り、「アリアル基」としては、例えば、「 C_{6-14} アリアル基」等が挙げられる。

【0115】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリアル基」には、「単環式アリアル基」、または「縮環式アリアル基（2環式、または3環式が含まれる）」、「部分的に水素化された縮環式アリアル基（2環式、または3環式が含まれる）」が含まれる。

【0116】

10

20

30

40

50

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-,3-,4-ピフェニルアンスリル、フェナンスリル、およびアセナフチル等が挙げられる。

【0117】

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を1~5個含有する3~14員環の単環式もしくは縮環式の環から任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味する。

【0118】

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」としては、例えば、「ヘテロアリール基」、「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基」および「非芳香族複素環基」等が挙げられる。

10

【0119】

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」は「ヘテロ環基」、「ヘテロアリール基」は「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」は「非芳香族ヘテロ環基」と、各々言い換える事が可能である。

【0120】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1~5個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリール環基を意味する。

【0121】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「ヘテロアリール基」としては、例えば、「単環式ヘテロアリール基」、「縮環式ヘテロアリール基」が挙げられる。

20

【0122】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「単環式ヘテロアリール基」としては、環員数5~7のものが好ましく、即ち、「単環式5~7員ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、1H-イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1H-ピラゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル(フラザニル)、2H-1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、4H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、1,2,3,4-チアトリアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-チアトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4,5-テトラジニル、1,2,3,4-テトラジニル、1,2,3,5-テトラジニル、2H-1,2,3-チアジアジニル、4H-1,2,4-チアジアジニル、6H-1,3,4-チアジアジニル、1,4-ジアゼピニル、1,4-オキサゼピニル等が挙げられる。

30

40

【0123】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「縮環式ヘテロアリール基」とは、「複素環基」と「アリール基」、もしくは、「複素環基」と「単環式ヘテロアリール基」が縮合して形成された縮合環から、任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味し、当該任意の水素原子は縮合したいずれの環から除かれてもよい。

【0124】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「縮環式ヘテロアリール基」としては、環員数8~12のものが好ましく、即ち、「縮環式8~12員ヘテロアリール基」としては、例えば、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾ

50

チアゾリル、1, 2 - ベンゾイソチアゾリル、1H - ベンズイミダゾリル、1H - インダゾリル、1H - ベンゾトリアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアジニル、クロメニル、イソクロメニル、4H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、4H - 1, 4 - ベンゾチアジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゼピニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアンスレニル、チアントレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、チエノ[3, 2 - c]ピリジル、チアゾロ[5, 4 - c]ピリジル、ピロロ[1, 2 - b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジル、イミダゾ[1, 5 - a]ピリジル、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 5 - a]ピリミジニル、1, 2, 4 - トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジル、1, 2, 4 - トリアゾロ[4, 3 - b]ピリダジニル、1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジル、1, 2, 4 - トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジニル等が挙げられる。

10

【0125】

本明細書中、特に断りのない限り、「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリアル基」とは、「複素環基」と「アリアル基」、もしくは、「複素環基」と「ヘテロアリアル基」が縮合して形成された縮合環において、部分的に水素化された縮合環から、任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味する。当該任意の水素原子は、縮合環内における「複素環基」、「アリアル基」および「ヘテロアリアル基」の何れの環部の水素原子、あるいは水素化された環部の水素原子のどちらが除かれても良く、例えば、キノリンが部分的に水素化されたテトラヒドロキノリルであれば、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリルあるいは1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリル等が挙げられる。これらの基は、任意の水素原子を除く位置により、例えば、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリルであれば、- 2 - イル、- 3 - イル、- 4 - イル、- 5 - イル、- 6 - イル、- 7 - イル、- 8 - イルなどが例示され、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリルであれば、例えば、- 1 - イル、- 2 - イル、- 3 - イル、- 4 - イル、- 5 - イル、- 6 - イル、- 7 - イル、- 8 - イルなどが例示される。

20

【0126】

本明細書中、特に断りのない限り、「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリアル基」としては、環員数8 ~ 12のものが好ましく、即ち、「部分的に水素化された8 ~ 12員縮環式ヘテロアリアル基」としては、例えば、インドリニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル、クロマニル、2H - クロメニル、4H - クロメニル、イソクロマニル、1H - イソクロメニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリル、1, 2 - ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリル、1, 2 - ジヒドロキナゾリル、2, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d][1, 3]オキサジニル、2, 4 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d][1, 3]チアジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリル、1, 2 - ジヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、1, 2 - ジヒドロキノキサリニル、1, 4 - ジヒドロキノキサリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニル、4H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキサニル、1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[b]アゼピニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[b]オキセピニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ[b]チエピニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ[b]ピリジル等が挙げられる。

30

40

【0127】

50

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環基」とは、例えば、「3～14員非芳香族複素環基」、より具体的には、以下の「単環式非芳香族複素環基」、「架橋非芳香族複素環基」および「スピロ非芳香族複素環基」を意味する。

【0128】

本明細書中、特に断りのない限り、「3～14員非芳香族複素環基」とは、酸素原子、硫黄原子（酸化されていてもよい）、および窒素原子（酸化されていてもよい）から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する、3～14員の複素環から、任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味する。

【0129】

本明細書中、特に断りのない限り、「3～14員非芳香族複素環基」には、飽和もしくは不飽和の3～14非芳香族複素環基を含むものとする。

10

【0130】

本明細書中、特に断りのない限り、「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ジヒドロチオピラニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ジオキサソリル、ジオキサソラニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-オキシテトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシテトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、オキセタニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロトリアゾリル、テトラヒドロトリアゾリル、アゼパニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、オキサゼパニル等が挙げられる。

20

【0131】

本明細書中、特に断りのない限り、「架橋非芳香族複素環基」とは、上記3～8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環がさらにC₁₋₆アルキル鎖（例、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン）で架橋した環から誘導される基、例えば、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチル、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクチル等が挙げられる。

30

【0132】

本明細書中、特に断りのない限り、「スピロ非芳香族複素環基」としては、例えば、上記3～8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と非芳香族環がスピロ結合した環から誘導される基、例えば、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノニル、1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノニル、2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクチル、6-アザスピロ[3.4]オクチル、2-アザスピロ[4.4]ノニル等が挙げられる。

40

【0133】

本明細書中「非芳香族環」としては、例えば、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケン、C₄₋₁₀シクロアルカジエン、単環式非芳香族複素環、部分的に水素化された縮環式ヘテロアリアル環が挙げられる。

【0134】

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキル」とは、例えば、上記「C₃₋₈シクロアルキル基」に対応する環を示す。

【0135】

本明細書中、「C₃₋₈シクロアルケン」とは、例えば、上記「C₃₋₈シクロアルケニル基」に対応する環を示す。

【0136】

50

本明細書中、「 C_{4-10} シクロアルカジエン」とは、例えば、上記「 C_{4-10} シクロアルカジエニル基」に対応する環を示す。

【0137】

本明細書中、「単環式非芳香族複素環」とは、例えば、上記「単環式非芳香族複素環基」に対応する環を示す。

【0138】

本明細書中、「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール環」とは、例えば、上記「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基」に対応する環を示す。

【0139】

本明細書中、特に断りのない限り、「単環式5～6員ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する単環式の5～6員ヘテロアリール環基を意味する。

10

【0140】

本明細書中、特に断りのない限り、「単環式5～6員ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、1H-イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1H-ピラゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル(フラザニル)、2H-1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、4H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、1,2,3,4-チアトリアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-チアトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4,5-テトラジニル、1,2,3,4-テトラジニル、1,2,3,5-テトラジニル等が挙げられる。

20

【0141】

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-20} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、1-インダニルメチル、2-インダニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル等が挙げられる。

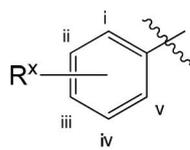
30

【0142】

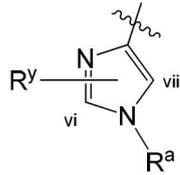
本明細書中、特に断りのない限り、環状基に可変置換基が置換している場合、該可変置換基は環状基の特定の炭素原子もしくは環状基内の特定のNH基に結合されていない事を意味する。例えば、下記式Aにおける可変置換基 R^x は、該式Aにおける炭素原子 i 、 ii 、 iii 、 iv 、または v の何れかに置換する事ができ、下記式Bにおける可変置換基 R^y は、該式Bにおける炭素原子 vi 、または vii の何れかに置換する事ができ、下記式Cにおける可変置換基 R^z は、該式Cにおける炭素原子 $viii$ 、 ix 、 x 、および xi の何れかに置換する事ができ、下記式Dにおける可変置換基 R^p は、該式Dにおける炭素原子 xii 、 $xiii$ 、および xiv の何れかに置換する事ができる事を意味する。

40

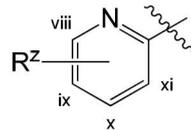
【化82】



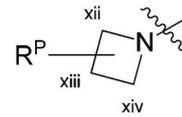
式A



式B



式C



式D

【0143】

以上の全ての態様において、「化合物」の文言を用いるとき、「その製薬学的に許容される塩」についても言及するものとする。

10

【0144】

本発明中の化合物は、置換基の種類によって、酸付加塩を形成する場合や塩基との塩を形成する場合がある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、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、又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩などが挙げられる（例えば、モノ塩の他、二ナトリウム塩、二カリウム塩も含む）。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、*t*-ブチルアミン、*t*-オクチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、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、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、ピコリン、リシン、アルギニン、オルニチン、エチレンジアミン、*N*-メチルグルカミン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、グアニジン、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、*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、よう化水素酸、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、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸等との塩、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸との塩、クエン酸等の脂肪族トリカルボン酸との塩、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸との塩、フタル酸等の芳香族ジカルボン酸の塩、桂皮酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシム酸、サリチル酸、*N*-アセチルシステイン等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類との酸付加塩が挙げられる。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、オルニチンなどとの塩が挙げられ、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、グルタミン酸など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、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、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、リン酸など無機酸との塩、又は酢酸、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、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

20

30

40

【0145】

前記塩は、常法に従い、例えば、本発明中の化合物と適量の酸もしくは塩基を含む溶液を混合することにより目的の塩を形成させた後に分別濾取するか、もしくは該混合溶媒を除去することにより得ることができる。また、本発明の化合物またはその塩は、水、エタノ

50

ール、グリセロール等の溶媒と溶媒和物を形成しうる。

【0146】

塩に関する総説として、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Stahl & Vermuth (Wiley-VCH, 2002) が出版されており、本書に詳細な記載がなされている。前記塩は、当該総説を参照して製造することができる。

【0147】

本発明中の化合物は、非溶媒和形態もしくは溶媒和形態で存在することができる。本明細書において、「溶媒和物」は、本発明の化合物と1種または複数の薬学的に許容される溶媒分子（例えば、水、エタノール等）を含む分子複合体を意味する。前記溶媒分子が水であるとき、特に「水和物」と言う。

10

【0148】

本発明中の化合物が、幾何異性体（ジオメトリカルアイソマー）、配置異性体（コンフィギュレーションアルアイソマー）、互変異性体（トウトメリックアイソマー）、光学異性体（オプティカルアイソマー）、立体異性体（ジアステレオマー）、位置異性体（レジオアイソマー）、回転異性体（ロティショナルアイソマー）などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。さらに、本発明の化合物に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明の化合物に包含される。

【0149】

20

本発明中の化合物に、1つまたは複数の不斉炭素原子が有る場合には、2種以上の立体異性体が存在できる。また、本発明の化合物に、「C₂-₆アルケニル基」が含まれる場合、幾何異性体（シス/トランス、またはZ/E）が存在できる。また、構造異性体が低いエネルギー障壁により相互変換可能である場合には、互変異性（tautomeric isomerism）が生じうる。互変異性としては、例えば、イミノ、ケト、もしくはオキシム基を有する化合物においてプロトン互変異性の形態が挙げられる。

【0150】

本発明中の化合物に、幾何異性体、配置異性体、立体異性体、配座異性体等が存在する場合には、公知の手段によりそれぞれを単離することができる。

【0151】

30

また、本発明中の化合物が光学活性体である場合には、ラセミ体を通常の光学分割手段により（+）体もしくは（-）体〔D体もしくはL体〕に分離することができる。

【0152】

本発明中の化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体、互変異性体を含む場合には、自体公知の合成手法、分離手法により各々の異性体を単一の化合物として得ることができる。例えば、光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、（1）分別再結晶法、（2）ジアステレオマー法、（3）キラルカラム法等が挙げられる。

【0153】

（1）分別再結晶法：ラセミ体に対して光学分割剤をイオン結合させることにより結晶性のジアステレオマーを得た後、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的に純粋な化合物を得る方法である。光学分割剤としては、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、ブルシン等が挙げられる。

40

【0154】

（2）ジアステレオマー法：ラセミ体の混合物に光学分割剤を共有結合（反応）させ、ジアステレオマーの混合物とした後、これを通常の方法（例、分別再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）等）等を経て光学的に純粋なジアステレオマーへ分離した後、加水分解反応等の化学的な処理により、光学分割剤を除去することにより、光学的に純粋な光学異性体を得る方法である。例えば、本

50

発明の化合物に分子内水酸基または1級、2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例、MTPA〔（-）-メトキシ-（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-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、本発明の化合物にカルボキシ基がある場合、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。上記の分離された各ジアステレオマーは、酸加水分解また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。

【0155】

(3) キラルカラム法：ラセミ体またはその塩をキラルカラム（光学異性体分離用カラム）でのクロマトグラフィーに付すことで、直接光学分割する方法である。例えば、高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography：HPLC）の場合、ダイセル社製CHIRALシリーズ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）、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）を単独で、または混合した溶液として用いて、展開させることにより、光学異性体を分離することができる。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ことができる。

10

【0156】

本発明中の化合物は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても本発明の化合物に包含される。

20

【0157】

本発明中の化合物は、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。

【0158】

本発明中の化合物には、同位元素（例えば、水素の同位体、 ^2H および ^3H など、炭素の同位体、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C など、塩素の同位体、 ^{36}Cl など、フッ素の同位体、 ^{18}F など、ヨウ素の同位体、 ^{123}I および ^{125}I など、窒素の同位体、 ^{13}N および ^{15}N など、酸素の同位体、 ^{15}O 、 ^{17}O 、および ^{18}O など、リンの同位体、 ^{32}P など、ならびに硫黄の同位体、 ^{35}S など）で標識、又は置換された化合物も包含される。

30

【0159】

ある種の同位元素（例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N などの陽電子放出同位元素）で標識または置換された本発明の化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography；PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

40

【0160】

ある種の同位体標識で標識または置換された本発明の化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。例えば、 ^3H および ^{14}C は、それらの標識または置換が容易であり、かつ検出手段が容易である点から、該研究目的において有用である。

【0161】

同位体標識された本発明の化合物は、当業者に知られている通常の技法によって、または後述の実施例に記載する合成方法に類似する方法によって得る事ができる。また、非標識化合物の代わりに、得られた同位体標識化合物を薬理実験に用いる事ができる。

50

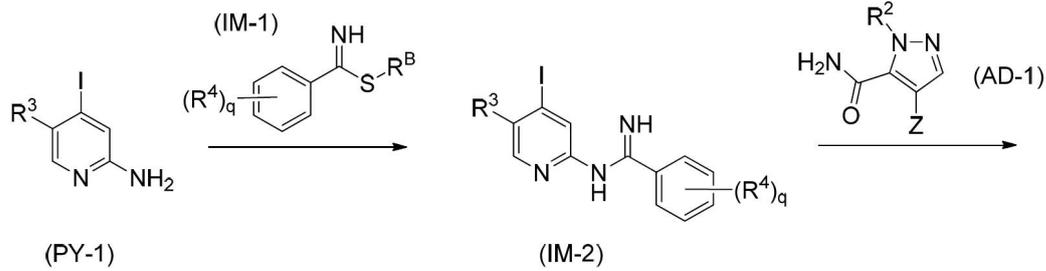
【 0 1 6 2 】

[本発明中の、式 (A D - 1) (式 (A D - 1 - 1) 、式 (A D - 1 - 2) 、および式 (A D - 1 - 3)) 、および式 (P Y - 1) の化合物の製造方法]

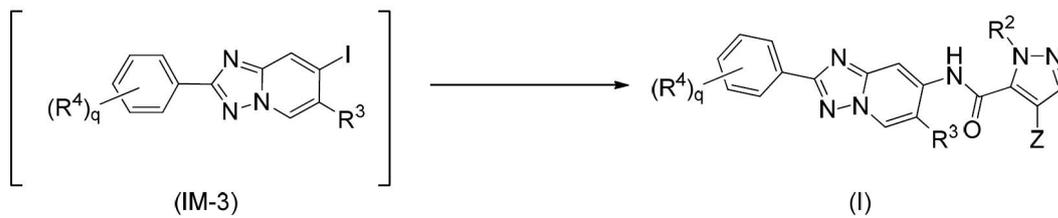
以下に、本発明における、下記 (S c h e m e 5) 、および (S c h e m e 6) における、式 (A D - 1) [式 (A D - 1) で Z = 式 (I I) の場合、式 (A D - 1 - 1) であり ; 式 (A D - 1) で Z = 式 (I I I) の場合、式 (A D - 1 - 2) であり ; 式 (A D - 1) で Z = C O N R ⁶ R ⁷ の場合、式 (A D - 1 - 3) である] 、および式 (P Y - 1) で表される化合物の製造方法について詳細に説明する。本発明における、式 (A D - 1) (式 (A D - 1 - 1) 、式 (A D - 1 - 2) 、および式 (A D - 1 - 3)) 、および式 (P Y - 1) で表される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る化合物を出発原料もしくは合成中間体として、既知の一般的化学的な製造方法を組み合わせることで容易に製造することが可能であり、以下に示す代表的な製造方法に従い製造することができる。また、本発明は以下に説明する製造方法に、何ら限定されるものではない。

【化 8 3】

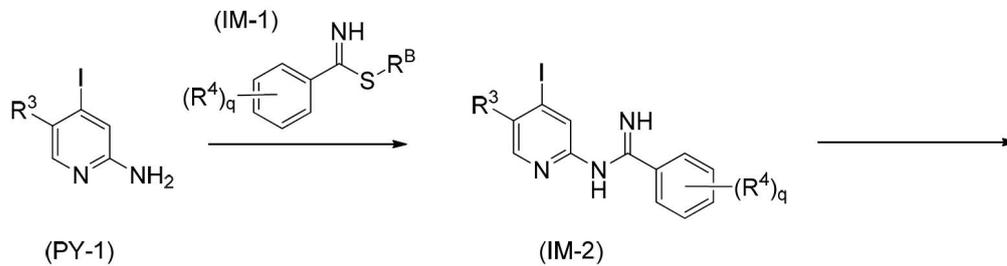
(Scheme 5)



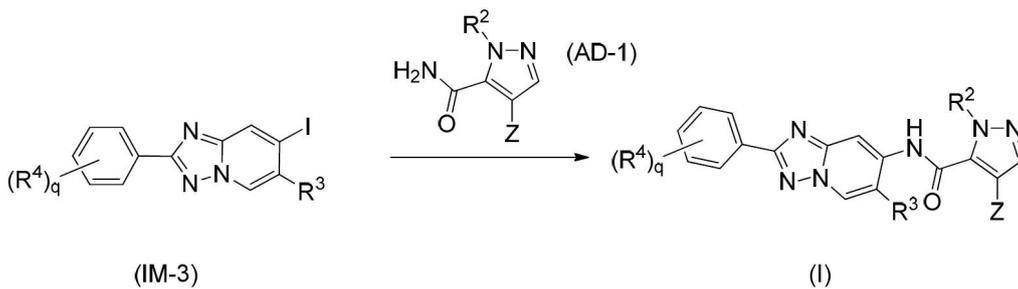
10



(Scheme 6)



20



30

【 0 1 6 3 】

以下、式 (AD - 1) (式 (AD - 1 - 1)、式 (AD - 1 - 2)、および式 (AD - 1 - 3))、および式 (PY - 1) の製造方法の各々の式中における p、q、r、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、式 (II) 中の環 A、および式 (III) 中の環 B の定義は、特に断らない限り、前記態様 [1] ないし [17] に記載された各々の定義と同一である。製造方法中における R^A の定義は、特に断らない限り、C₁ - 6 アルキル基 (例えば、メチル基、エチル基等)、およびフェニル基である。製造方法中における R^D の定義は、特に断らない限り、C₁ - 6 アルキル基 (例えば、メチル基、エチル基、tert - ブチル基等)、C₆ - 14 アリール基 (例えば、フェニル基等)、C₇ - 20 アラルキル基 (例えば、ベンジル基等) である。製造方法中における X の定義は、特に断らない限り、ハロゲン原子である。

40

【 0 1 6 4 】

以下の各製造方法において、式 (AD - 1) (式 (AD - 1 - 1)、式 (AD - 1 - 2))

50

、および式 (AD - 1 - 3)、および式 (PY - 1) の製造に用いられる各原料化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、前述した式 (I) の塩と同様のものが挙げられる。また、式 (AD - 1) (式 (AD - 1 - 1)、式 (AD - 1 - 2)、および式 (AD - 1 - 3))、および式 (PY - 1) の製造に用いられる各原料化合物は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、それ自体が公知の手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

【0165】

上記再結晶に用いられる溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；n-ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド類；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；アセトン、ジフェニルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルスルホキジド等のスルホキジド類；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類；等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いることもできるし、二種以上の溶媒を適当な割合、例えば、1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。また、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法、またはそれに準じた方法にて製造したものをを用いることもできる。

【0166】

式 (AD - 1) (式 (AD - 1 - 1)、式 (AD - 1 - 2))、および式 (AD - 1 - 3)、および式 (PY - 1) が有する置換基において、変換可能な官能基 (例えば、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、カルボニル基、メルカプト基、 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、 C_{7-20} アラルキルオキシカルボニル基、スルホ基 (-SO₂OH)、ハロゲン原子等) を含む場合、これらの官能基を自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって変換することにより種々の化合物を製造することができる。

【0167】

「カルボキシ基」の場合、例えば、エステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換反応等の反応により変換可能である。

【0168】

「アミノ基」の場合、例えば、アミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。

【0169】

「水酸基」の場合、例えば、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。

【0170】

「カルボニル基」の場合、例えば、還元、酸化、イミノ化 (オキシム化、ヒドラゾン化を含む)、(チオ)ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。

【0171】

「メルカプト基 (-SH)」の場合、例えば、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。

【0172】

「 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」、または「 C_{7-20} アラルキルオキシカルボニル基」の場合、例えば、還元、加水分解等の反応により変換可能である。

【0173】

10

20

30

40

50

「スルホ基(-SO₂OH)の場合、例えば、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。

【0174】

「ハロゲン原子」の場合、例えば、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

【0175】

前記の各反応において、化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

【0176】

これらの官能基の変換は、例えば、ラーロック(Richard C. Larock)らの、コンプリヘンシブ・オルガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations)、第2版、1999年10月刊、ウィリー・ビーシーエッチ(Wiley-VCH)社、の成書に記載の方法等に準じて行う事ができる。

【0177】

また、本発明中の式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)で表される化合物の製造方法の各反応および原料化合物合成の各反応において、置換基として水酸基(アルコール性水酸基、フェノール性水酸基、複素環水酸基等)、アミノ基、カルボキシ基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。

【0178】

当該水酸基(アルコール性水酸基、フェノール性水酸基、複素環水酸基等)の保護基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等に代表されるC₁₋₆アルキル基；メトキシメチル(MOM)、メトキシエトキシメチル(MEM)等に代表されるアルコキシアルキル基；テトラヒドロピラニル(THP)基；ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル(Tr)等に代表されるC₇₋₂₀アラルキル基；トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEOS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)等に代表されるシリル基；アセチル(Ac)、エチルカルボニル、ピバロイル(Piv)等に代表されるアルカノイル基；ベンジルカルボニル等に代表されるC₇₋₂₀アラルキルカルボニル基；ベンゾイル(Bz)等に代表されるアロイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル(Boc)等に代表されるアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル(Z)等に代表されるC₇₋₂₀アラルキルオキシカルボニル基等が用いられる。

【0179】

当該アミノ基(-NH₂基)もしくはイミノ基(-NH-基)の保護基としては、例えば、アセチル(Ac)、エチルカルボニル、ピバロイル(Piv)等に代表されるアルカノイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル(Boc)等に代表されるアルコキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル(Alloc)基；フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基；フェニルオキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル(Z)、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、パラニトロベンジルオキシカルボニル等に代表されるC₇₋₂₀アラルキルオキシカルボニル基；ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル(Tr)等に代表されるC₇₋₂₀アラルキル基；ベンゾイル(Bz)等に代表されるアロイル基；ベンジルカルボニル等に代表されるC₇₋₂₀アラルキルカルボニル基；メタンスルホニル(Ms)、p-トルエンスルホニル(Ts)、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル(Nos)、ベンゼンスルホニル(Bs)等に代表されるスルホニル基；2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基；フタロイル(Phf)基；N,N-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。

10

20

30

40

50

【0180】

当該カルボキシ基(-COOH基)の保護基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等に代表されるアルキル基；アリル(allyl)等に代表されるアルケニル基；フェニル(Ph)等に代表されるアリアル基；ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル(Tr)等に代表されるC₇-₂₀アラルキル基；トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEOS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)等に代表されるシリル基等が用いられる。

【0181】

当該チオール基(-SH基)の保護基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等に代表されるアルキル基；ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル(Tr)等に代表されるC₇-₂₀アラルキル基；アセチル(Ac)、エチルカルボニル、ピバロイル(Piv)等に代表されるアルカノイル基；ベンゾイル(Bz)等に代表されるアロイル基等が用いられる。

10

【0182】

こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基の種類により適宜行われるが、例えば、グリーン(Greene)らの『プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons)』の成書に記載の方法により行うことができる。

20

【0183】

保護基の脱保護法としては、例えば、アセチル(Ac)、エチルカルボニル、ピバロイル(Piv)等に代表されるアルカノイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(Boc)等に代表されるアルコキシカルボニル基；ベンゾイル(Bz)等に代表されるアロイル基のようなアシル型保護基では、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属等の適当な塩基を用いることにより加水分解し脱保護できる。

【0184】

メトキシメチル(MOM)、メトキシエトキシメチル(MEM)、テトラヒドロピラニル(THP)等に代表されるアルコキシアルキル型保護基；tert-ブトキシカルボニル(Boc)等に代表されるアルコキシカルボニル型保護基；ベンジルオキシカルボニル(Z)、パラメトキシベンジルオキシカルボニル等に代表されるC₇-₂₀アラルキルオキシカルボニル型保護基；トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEOS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)等に代表されるシリル型保護基は、例えば、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の適当な酸、あるいはこれらを組み合わせた酸を用いることにより脱保護できる。

30

【0185】

また、前記シリル型保護基は、適当なフッ素イオン(F⁻)発生試薬、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素等の試薬を用いることでも脱保護できる。

40

【0186】

ベンジルオキシカルボニル(Z)、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、パラニトロベンジルオキシカルボニル等に代表されるC₇-₂₀アラルキルオキシカルボニル基ならびにベンジル(Bn)に代表されるC₇-₂₀アラルキル基は、例えば、パラジウム-炭素(Pd-C)触媒を用いる加水素分解により脱保護できる。

【0187】

また前記ベンジル基は、例えば、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるパーチ還元によっても脱保護できる。

【0188】

トリフェニルメチル(Tr)基は、適当な酸、例えば、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、

50

リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸あるいはこれらを組み合わせた酸を用いることにより脱保護できる。また、液体アンモニア中、金属ナトリウムもしくは金属リチウムを用いるバーチ還元や、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によっても脱保護できる。

【0189】

スルホニル(-SO₂-)基は、例えば、低温下にてNa/アンスラセン、Na/ナフタレンを用いる一電子還元、もしくは、液体アンモニア中、金属ナトリウムもしくは金属リチウムを用いるバーチ還元等を用いることにより脱保護できる。

また、スルホニル基の中でも、2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)基は、例えば、炭酸カリウムもしくはトリエチルアミン等の塩基性試薬存在下、チオールを反応させる、穏和な条件にて脱保護できる。

10

【0190】

ここに示した、保護基の脱保護法は1例にしかなく、例えば、グリーン(Greene)らの『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons)』の成書に記載の方法もしくは公知に発表されている各種論文を適用することで、脱保護が可能である。

【0191】

下記に述べる式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)の製造方法中の反応条件については、特に断らない限り、以下の如きとする。反応温度は、-78 から溶媒が還流する温度の範囲であれば、限定されない。反応時間も反応が十分に進行する時間であれば、限定されない。

20

本明細書の製造方法中の反応温度において、特に断らない限り、「0 から溶媒が還流する温度で」とは、0 から反応に用いる溶媒(混合溶媒)が還流する温度迄の範囲内の温度を意味し、例えば、溶媒にメタノールを用いる場合の「0 から溶媒が還流する温度で」とは、0 からメタノールが還流する温度迄の範囲内の温度を意味する。また、同様に「0 から反応溶液が還流する温度で」とは、0 から反応溶液が還流する温度迄の範囲内の温度を意味する。

【0192】

また、式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)の製造方法中の各工程は、無溶媒、あるいは反応前に原料化合物を適当な反応に関与しない溶媒に溶解又は懸濁して行うことができる。反応に関与しない溶媒としては、具体的には、水；シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素系溶媒；ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の極性アミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン等の塩基性溶媒；無水酢酸等の酸無水物；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸；塩酸、硫酸等の無機酸；であるが、一種の溶媒を単独で用いてもよく、または反応条件により適宜選択し二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。本明細書の製造方法中、特に断らない限り、「反応に関与しない溶媒」と記載した場合、使用する溶媒は、一種の溶媒を単独で用いてもよく、または反応条件により適宜選択

30

40

50

し二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよいことを意味する。

【0193】

式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)の製造方法中において用いられる塩基(又は脱酸剤)として、具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール等の有機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等金属アルコキシド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬；が挙げられる。また、本発明化合物の製造方法において用いられる酸、又は酸触媒として、具体的には、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸；三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄等のルイス酸；が挙げられる。ただし、上記に記載したものに必ずしも限定されるわけではない。

10

20

【0194】

式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば、式(AD-1)(式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、および式(AD-1-3))、および式(PY-1)が塩基性化合物である場合には塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸(鉱酸)またはギ酸、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、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等有機酸を加えることによって、または式(AD-1-1)、式(AD-1-2)、式(AD-1-3)、および式(PY-2)が酸性化合物である場合にはアンモニア、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-ジイソプロピルエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N,N-ジアルキルアニリン等の有機塩基または炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等無機塩基を加えることによって製造することができる。

30

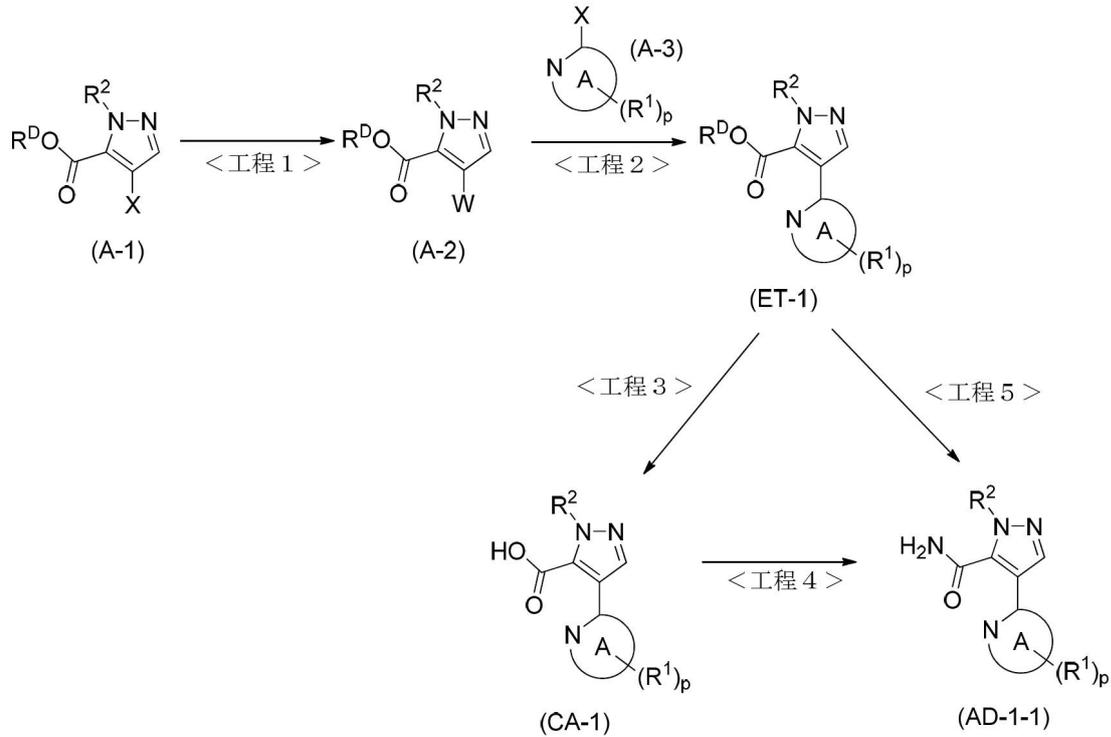
【0195】

<製造方法A>

式(AD-1-1)で表わされるアミド誘導体(式(AD-1)でZ=式(II)の場合)の製造方法：

40

【化 8 4】



10

20

【 0 1 9 6 】

< 工程 1 >

< W = ボロン酸エステルの場合 >

式 (A - 1) で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば『ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (The Journal of Organic Chemistry)、60、7508 2665、1995年』に記載された方法に準じて、ビス(ピナコラート)ジボロン、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン等のジボロンエステル存在下、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、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) - ジクロロメタンコンプレックスなどのパラジウム触媒の存在下、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、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等のホスフィン系試薬、およびトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、酢酸カリウム等の有機または無機塩基存在下または非存在下、またはホスフィン系試薬の代わりにテトラメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等存在下または非存在下、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式 (A - 2) で表されるボロン酸エステルを製造することができる。

30

40

【 0 1 9 7 】

< W = ボロン酸の場合 >

式 (A - 1) で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば『ケミッシェ・ベリヒテ (Chemische Berichte)、42、3090、1909年』に記載された方法に準じて、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム等のアルキルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド等のグリニャール (Grignard) 試薬、または金属マグネシウムの存在下、トリメチルボレート、トリエイソプロピルボレート等のトリアルキルボレートを加え、-78 から室温で反応を行った

50

後、塩酸、硫酸等の酸を加え、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(A-2)で表されるボロン酸を製造することができる。

【0198】

<W = トリフルオロボレート塩の場合>

前記方法で得られる式(A-2)で表わされるボロン酸エステルまたはボロン酸を用い、文献公知の方法、例えば『ケミカル・レビューズ(Chemical Reviews)、108、288 325、2008年』に記載された方法に準じて、ジフッ化水素カリウム(KHF_2)存在下、メタノール、エタノール、水等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(A-2)で表されるトリフルオロボレート塩を製造することができる。

10

【0199】

<W = ボロン酸 N - メチルイミノ二酢酸(MIDA)エステルの場合>

前記方法で得られる式(A-2)で表わされるボロン酸を用い、文献公知の方法、例えば『ジャーナル・オブ・オルガノメタリック ケミストリー(Journal of Organometallic Chemistry)、307(1)、p1-6、1986年』に記載された方法に準じて、N - メチルイミノ二酢酸(MIDA)の存在下、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(A-2)で表されるボロン酸 N - メチルイミノ二酢酸(MIDA)エステルを製造することができる。

20

【0200】

<工程2>

<製造方法A><工程1>で得られた式(A-2)で表わされる化合物と、式(A-3)で表わされるハロゲン化ヘテロアリール誘導体を用い、文献公知の方法、例えば『実験化学講座 第5版 18 有機化合物の合成 VI - 金属を用いる有機合成 -、327 352頁、2004年、丸善』、および『ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、48(20)、p6326 6339、2005年』に記載された方法に準じて、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($(\text{dba})_3\text{Pd}_2$)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム($(\text{dba})_2\text{Pd}$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)等のパラジウム触媒、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル等のホスフィン系試薬、およびトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の有機または無機塩基存在下、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル(アセトニトリル/水)、1,4-ジオキサン(1,4-ジオキサン/水)、テトラヒドロフラン(テトラヒドロフラン/水)等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(ET-1)で表される化合物を製造することができる。またはホスフィン系試薬の代わりにテトラメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等を用いて、同様の方法にて製造することができる。

30

40

【0201】

<工程3>

<R^D = C₁₋₆ アルキル基(例えば、メチル、エチル基など)の場合>

<製造方法A><工程2>で得られた式(ET-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、『実験化学講座 第4版 22 有機合成 IV 酸・アミノ酸・ペプチド、1-43頁、1992年、丸善』などに記載された方法に準じて、水酸化リチウム、

50

水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、水およびメタノール、エタノール、2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(CA-1)で表わされる化合物を製造することができる。

【0202】

<R^D = tert-ブチル基の場合>

<製造方法A><工程2>で得られた式(ET-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition) 第4版、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons)、グリーン(Greene)ら』の成書に記載された脱保護の方法に準じて、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(CA-1)で表わされる化合物を製造することができる。

10

【0203】

<R^D = ベンジル基の場合>

<製造方法A><工程2>で得られた式(ET-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、『実験化学講座 第4版 26 有機合成VIIII 不斉合成・還元・糖・標識化合物、159-266頁、1992年、丸善』等に記載された方法に準じて、パラジウム-炭素(Pd-C)、ラネーニッケル(Raney-Ni)、酸化白金(PtO₂)、ジクロロトリ(トリフェニルホスフィン)ルテニウム等の触媒存在下、水素ガス雰囲気下にて、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等の極性溶媒など反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(CA-1)で表わされる化合物を製造することができる。

20

【0204】

<工程4>

<製造方法A><工程3>で得られた式(CA-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis)、(12)、p954-955、1979年、等に記載された方法に準じて、ClCOOR^Aで表わされる化合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒など反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、活性エステル体を形成する。活性エステル体を単離する事なく、続いて、文献公知の方法、例えば『ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(Journal of the American Chemical Society)、75、p637-640、1953年』に記載された方法に準じて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基、および炭酸アンモニウムを先の反応溶液加えて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行う事で、式(AD-1-1)で表わされる化合物を製造することができる。

30

40

【0205】

<工程5>

<製造方法A><工程2>で得られた式(ET-1)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、国際公開第2006/043145号パンフレット、P120、Example 43(2006年4月27日公開)に記載された方法に準じて、アンモニア水溶液を用いて、0 から反応溶液が還流する温度で反応を行い、式(AD-1-1)で表わされる化合物を製造することができる。

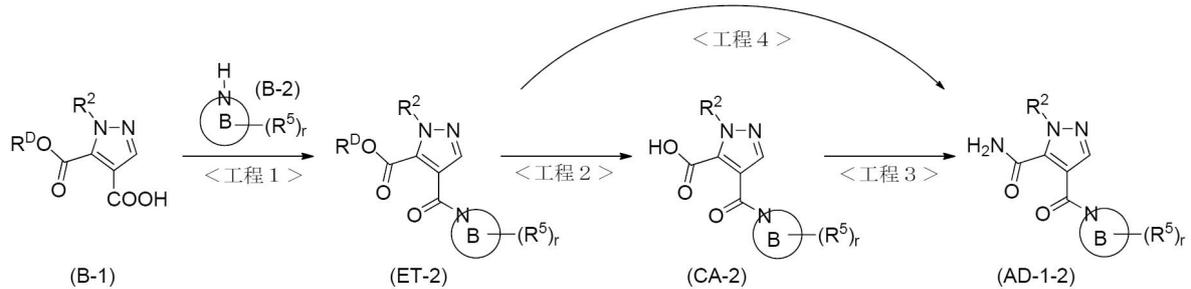
【0206】

50

< 製造方法 B >

式 (A D - 1 - 2) で表わされるアミド誘導体 (式 (A D - 1) で Z = 式 (I I I) の場合) の製造方法 :

【化 8 5】



10

< 工程 1 >

文献公知の方法、例えば、国際公開第 2 0 1 2 / 0 7 6 4 3 0 号パンフレット、P 2 7、Scheme 3 (2 0 1 2 年 6 月 1 4 日公開) 等に記載された方法に準じて得られる式 (B - 1) の化合物、および式 (B - 2) で表わされる単環式非芳香族複素環、架橋非芳香族複素環、およびスピロ非芳香族複素環化合物 (単環式非芳香族複素環、架橋非芳香族複素環、およびスピロ非芳香族複素環化合物は、市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る) を用いて、文献公知の方法、例えば、『実験化学講座 第 4 版 2 2 有機合成 I V 酸・アミノ酸・ペプチド、1 9 1 - 3 0 9 頁、1 9 9 2 年、丸善』等に記載された方法に準じて、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、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 (W S C · H C l)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H o b t)、ベンゾトリアゾール - 1 - イロキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (B O P 試薬)、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリド (B O P - C l)、2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェイト (C I P)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド (D M T M M)、ポリリン酸 (P P A)、2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイトメタンアミニウム (H A T U) 等の縮合剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下または非存在下、0 から溶媒が還流する温度で反応させることにより、式 (E T - 2) で表わされる化合物を製造することができる。

20

30

【 0 2 0 7 】

また、式 (B - 1) で表わされる化合物を、文献公知の方法、例えば『ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (Journal of the American Chemical Society)、1 0 9 (2 4)、p 7 4 8 8 - 7 4 9 4、1 9 8 7 年』等に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在もしくは非存在下、塩化チオニル、塩化オキサリル、塩化ホスホリル、塩化スルフリル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤と、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0 から溶媒が還流する温度で反応を行い、酸ハライドに変換した後、式 (B - 2) で表わされる化合物を用い、例えば『実験化学講座 第 4 版 2 2 有機合成 I V 酸・アミノ酸・ペプチド、1 4 4 - 1 4 6 頁、1 9 9 2 年、丸善』等に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、ジクロロメタ

40

50

ン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等の反応に参与しない溶媒中、0 から溶媒が還流する温度で反応させることにより、式(ET-2)で表わされる化合物を同様に製造することができる。

【0208】

<工程2>

<製造方法B><工程1>で得られた式(ET-2)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程3>に準じる反応を行い、式(CA-2)で表わされる化合物を製造することができる。

10

【0209】

<工程3>

<製造方法B><工程2>で得られた式(CA-2)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程4>に準じる反応を行い、式(AD-1-2)で表わされる化合物を製造することができる。

【0210】

<工程4>

<製造方法B><工程1>で得られた式(ET-2)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程5>に準じる反応を行い、式(AD-1-2)で表わされる化合物を製造することができる。

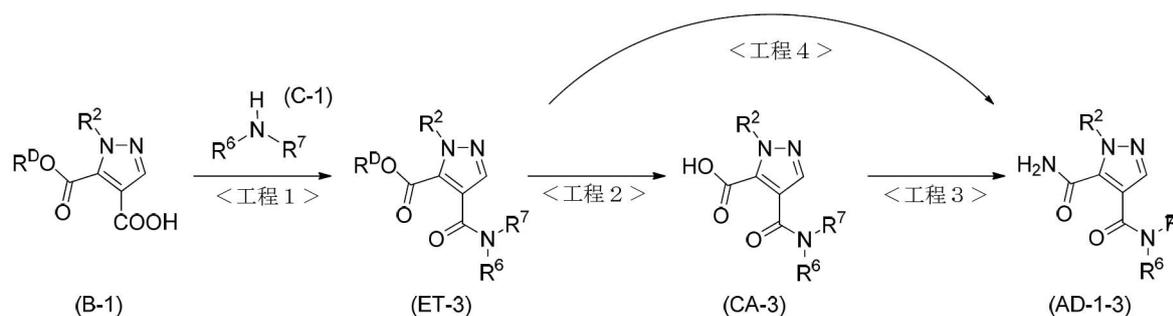
20

【0211】

<製造方法C>

式(AD-1-3)で表わされるアミド誘導体(式(AD-1)でZ=CONR⁶R⁷の場合)の製造方法:

【化86】



30

<工程1>

式(B-1)の化合物、および式(C-1)の化合物(式(C-1)の化合物は市販化合物または市販化合物から文献公知の製造方法により容易に得ることが出来る)を用いて、<製造方法B><工程1>に準じる反応を行い、式(ET-3)で表わされる化合物を製造することができる。

40

【0212】

<工程2>

<製造方法C><工程1>で得られた式(ET-3)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程3>に準じる反応を行い、式(CA-3)で表わされる化合物を製造することができる。

【0213】

<工程3>

<製造方法C><工程2>で得られた式(CA-3)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程4>に準じる反応を行い、式(AD-1-3)で表わされる化合物を製造することができる。

50

【0214】

<工程4>

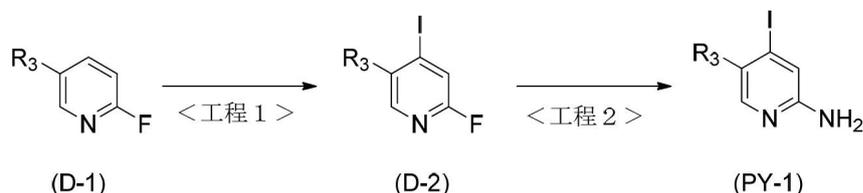
<製造方法C><工程1>で得られた式(ET-3)で表わされる化合物を用いて、<製造方法A><工程5>に準じる反応を行い、式(AD-1-3)で表わされる化合物を製造することができる。

【0215】

<製造方法D>

式(PY-1)(R³=フッ素原子の場合、式(PY-1-1)である)で表わされるピリジン酸誘導体の製造方法:

【化87】



<工程1>

文献公知の方法、例えば、「バイオオルガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、22(10)、p3431-3436、2012年」、「国際公開第2011/073845号パンフレット(2011年6月23日公開)、p116、Example 56, step(A)」等に記載された方法に準じて、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等の反応に不活性な溶媒、もしくはこれらの混合溶媒中、-78の温度にて、N,N-ジイソプロピルアミンおよびn-ブチルリチウム(n-ヘキサン溶液)より調整されたリチウムジイソプロピルアミド(LDA)の混合溶液に、同温度にて式(D-1)で表わされる化合物(R³=フッ素原子の場合、出発原料は、2,5-ジフルオロピリジン[CAS番号:84476-99-3]である)を加え3時間攪拌した後、更にヨウ素を加え、-78から0の温度で反応を行い、式(D-2)で表される化合物を製造することができる。

【0216】

<工程2>

<製造方法D><工程1>で得られた式(D-2)で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis)、12、p905-908、1989年、等に記載された方法に準じて、アンモニア水存在下、1,4-ジオキサン等の反応に不活性な溶媒を用いて、0から150で封管反応を行い、式(PY-1)で表される化合物を製造することができる。

【実施例】

【0217】

次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0218】

核磁気共鳴スペクトル(NMR)の測定には、ジェオールJNM-ECX400(JEOL JNM-ECX400)FT-NMR(日本電子(株)製)、ジェオールJNM-ECX300(JEOL JNM-ECX300)FT-NMR(日本電子(株)製)を用いた。LC-Massは以下のいずれかの方法で測定した。Waters FractionLynx MSシステム(Waters製)を用い、カラムはWaters製、SunFireカラム(4.6mm×5cm、5μm)を用い、移動相は、メタノール:0.05%酢酸水溶液=10:90(0分)~100:0(2分)~100:0(3分)のグラジエント条件を用いた。

【0219】

10

20

30

40

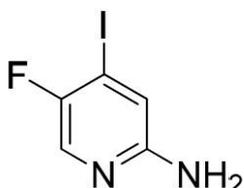
50

(実施例)の(物性データ)において、LC-MSはLC-Massを意味し、LC-MS中、Mは分子量、RTは保持時間(リテンションタイム)、 $[M+H]^+$ および $[M+Na]^+$ は分子イオンピークを意味するものとする。 1H -NMRデータ中、NMRシグナルのパターンで、sはシングレット、dはダブルット、tはトリプレット、qはカルテット、mはマルチプレットを意味する。

【0220】

(実施例1)5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミンの合成

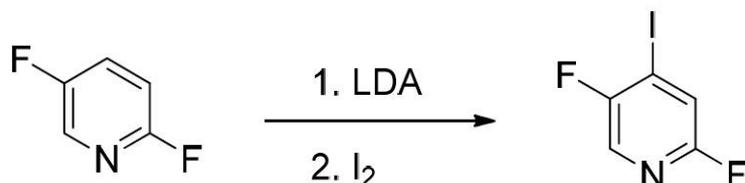
【化88】



10

<工程1>2,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジンの合成

【化89】



20

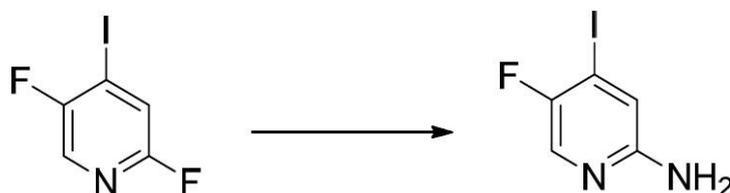
2,5-ジフルオロ-4-ピリジンを用いて、国際公開第2011/073845号パンフレット(2011年6月23日公開:p116、Example56、step(A))に記載された同様な方法により、粗2,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン(96%の粗収率)を得た。得られた2,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジンの 1H -NMRデータは国際公開第2011/073845号パンフレットに記載されたデータと一致した。

30

【0221】

<工程2>5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミンの合成

【化90】



40

(実施例1)<工程1>で得られた粗2,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン(2.26g、9.4ミリモル)、28%アンモニア水(6.8mL)と1,4-ジオキサン(2.3mL)を封管反応装置中に加え、135の油浴中で53時間加熱した。反応混合物に水を加え、メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)で抽出した。得られた有機層を水洗し、減圧下で濃縮した。粗5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン(1.90g、85%)をモスグリーン色固体として得た。

【0222】

(物性データ)LC-MS:M=238,RT=0.55(分), $[M+H]^+$ =239.
 1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm):7.82(1H,s),6.92(1H,d,J=4Hz),6.00(2H,s).

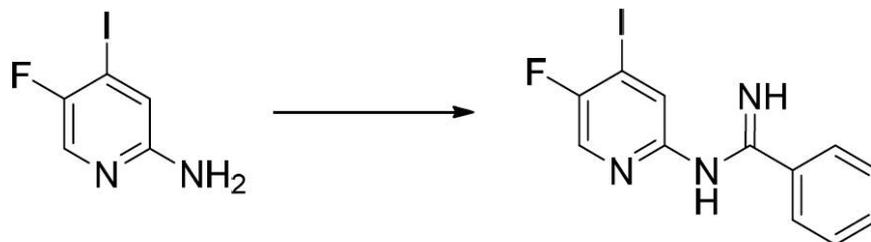
50

【0223】

(実施例2) 6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの合成

<工程1> N-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)ベンズイミダミドの合成

【化91】



10

(実施例1) <工程2>で合成した粗5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン(0.40g、1.7ミリモル)とメチルベンズイミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.61g、2.2ミリモル)のジメチルスルホキシド(1mL)-ピリジン(2mL)溶液を80の油浴中で1時間加熱した後、メチルベンズイミドチオエートヨウ化水素酸塩(47mg、0.17ミリモル)を追加し、0.75時間加熱した。反応混合物に室温でアセトン(2mL)と飽和炭酸水素ナトリウム(2mL)を加えた後、水で希釈した。得られた懸濁液を氷冷した後、析出した固体をろ取、水洗した後、乾燥した。N-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)ベンズイミダミド(0.45g、79%)を黄土色固体として得た。

20

【0224】

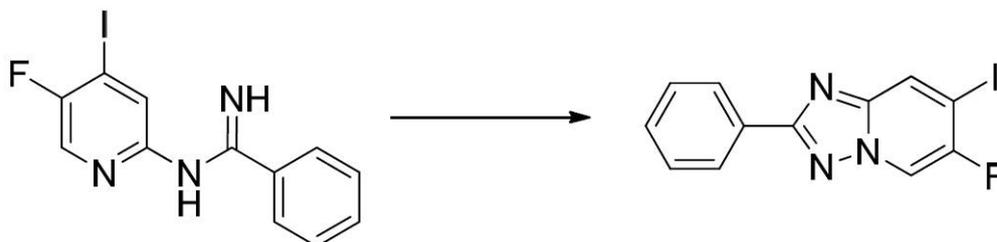
(物性データ) LC-MS: M=341, RT=0.77(分), [M+H]⁺=342. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.57(1H, br s), 8.24(1H, s), 8.01(2H, d, J=4Hz), 7.57(1H, d, J=5Hz), 7.51-7.42(3H, m).

【0225】

<工程2> 6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの合成

30

【化92】



40

(実施例2) <工程1>で合成したN-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)ベンズイミダミド(0.15g、0.44ミリモル)と塩化銅(CuCl)(4.4mg、0.04ミリモル)をピリジン(0.6mL)中に混合し、空气中、100の油浴中で4.25時間加熱した。反応混合物に28%アンモニア水(0.15mL)を加え、水で希釈した。析出した固体をろ取し、水洗した後、乾燥した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、活性炭処理した。活性炭をろ過により除去し、減圧下で濃縮した。濃縮残渣にエタノールとヘプタンを加え、得られた固体をろ取し、ヘプタンで洗浄した後、乾燥して、6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(91mg、61%)をベージュ色固体として得た。

【0226】

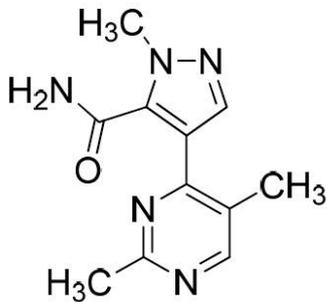
50

(物性データ) LC-MS: M = 339, RT = 1.15 (分), [M+H]⁺ = 340.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.39 (1H, d, J = 3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 6 Hz), 8.17 - 8.15 (2H, m), 7.55 - 7.51 (3H, m).

【0227】

(実施例3) 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化93】

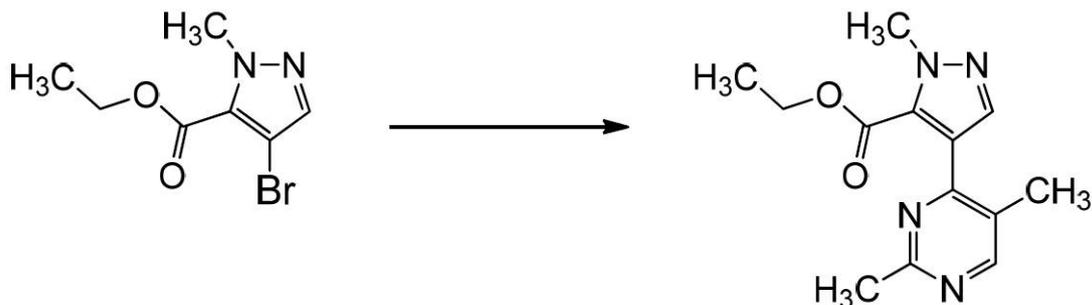


10

<工程1> 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (別名: エチル 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート) の合成

20

【化94】



30

4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (CAS 番号: 1328640-39-6: 5g、21ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂(dba)₃) (0.39g、0.43ミリモル)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (0.35g、0.86ミリモル) およびトリエチルアミン (9.0 mL、64ミリモル) をトルエン (25 mL) に混合し、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.1 mL、21ミリモル) を室温に加えた。得られた混合物を90℃で45分間攪拌した後、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.5 mL、10.5ミリモル) を追加し、同温で45分間反応を行った。炭酸カリウム (8.9g、64ミリモル) を水 (10 mL) に溶かし反応混合物にゆっくり加えた後、4-クロロ-2,5-ジメチルピリミジン (3.1g、21ミリモル) とエタノール (20 mL) を加えた。得られた混合物を2時間還流下後、室温に冷却し、セライトろ過し酢酸エチルと水で洗浄した。ろ液を3規定塩酸で抽出した。水層をメチル-tert-ブチルエーテル (MTBE) で洗浄後、炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、粗4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (4.1g、52%収率、71%純度) を褐色油状物として得た。

40

50

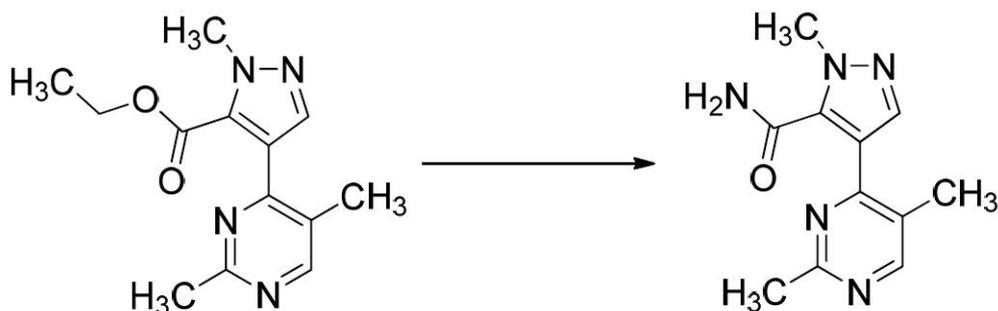
【0228】

(物性データ) LC-MS: M = 260, RT = 0.83 (分), [M+H]⁺ = 261.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8.50 (1H, s), 7.56 (1H, s), 4.22 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 2.72 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 7 Hz).

【0229】

<工程2> 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化95】



(実施例3) <工程1>と同様な方法で合成した粗4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (0.50 g、1.9ミリモル) と25%アンモニア水 (5 mL) の混合物を室温で20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。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (0.13 g、30%) を淡黄色固体として得た。

【0230】

(物性データ) LC-MS: M = 231, RT = 0.54 (分), [M+H]⁺ = 232.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.57 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.30 (2H, s).

【0231】

(実施例4) 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化96】



<工程1> 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (別名: 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッド) の合成

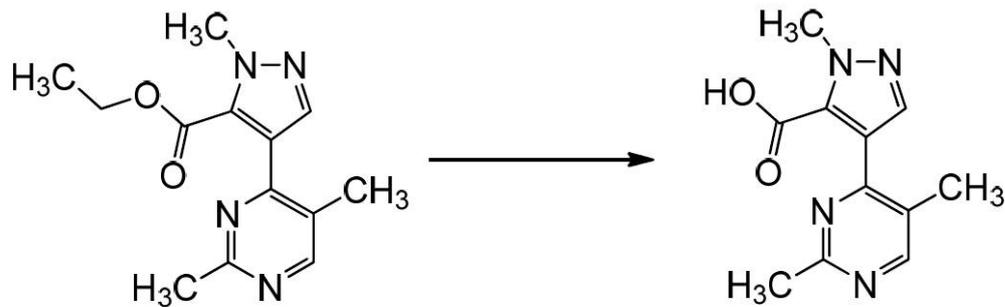
10

20

30

40

【化97】



10

(実施例3) <工程1>で合成した粗4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(4.0g、16ミリモル)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(19mL、19ミリモル)とトルエン(20mL)を加え、室温で5時間攪拌した。水層を分離し、濃塩酸を加えてpH=1とした。析出した固体をろ取りし、水洗した後、乾燥して、4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(2.4g、65%)を淡黄色固体として得た。

【0232】

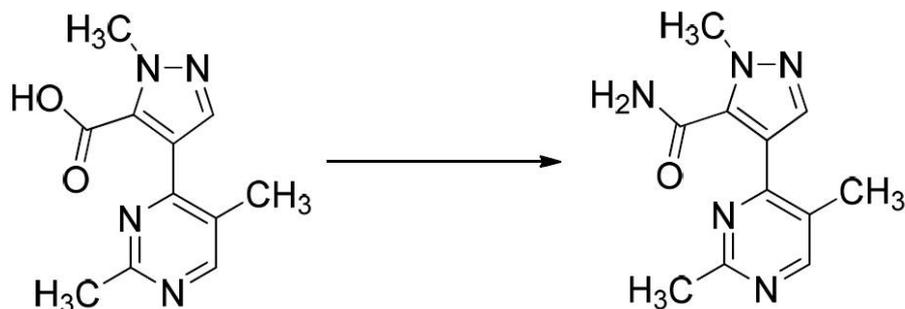
20

(物性データ) LC-MS: M=232, RT=0.65(分), [M+H]⁺=233. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.49(1H, s), 7.61(1H, s), 4.07(3H, s), 2.55(3H, s), 2.15(3H, s).

【0233】

<工程2> 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化98】



30

(実施例4) <工程1>に記載の同様な方法で合成した4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.5g、2.2ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.4mL、2.4ミリモル)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル(0.23mL、2.4ミリモル)を滴下した。氷冷下で20分間攪拌した後、炭酸アンモニウム(0.41g、4.3ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.75mL、4.3ミリモル)を加え、得られた混合物を室温で45分間攪拌した。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。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(0.37g、73%)を白色固体として得た。得られた4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドのデータは下記(実施例3)で合成した、4-(2,5-ジ

40

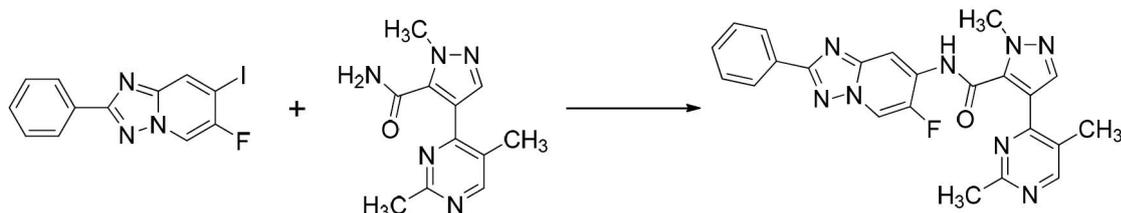
50

メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドのデータと一致した。

【0234】

(実施例5) 4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

【化99】



10

(実施例2) <工程2>で合成した6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (40 mg、0.12ミリモル)、(実施例3) もしくは(実施例4)で合成した4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (30 mg、0.13ミリモル)、塩化銅 (CuCl) (3.5 mg、0.04ミリモル) と炭酸セシウム (77 mg、0.24ミリモル) をピリジン (0.32 mL) 中に混合し、100 の油浴中で加熱した。塩化銅 (CuCl) (3.5 mg x 2) を追加しながら、100 の油浴中で2日間加熱した。28%アンモニウム水溶液 (0.16 mL) を加え、室温で攪拌した後、水で希釈した。析出した固体をろ過により除去した。ろ液から析出した結晶をろ取、水洗した後、乾燥し、4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (17 mg、33%) を褐色固体として得た。

20

【0235】

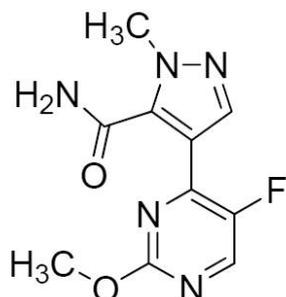
(物性データ) LC - MS : M = 442, RT = 1.13 (分), [M + H]⁺ = 443.
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 11.72 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 8 Hz), 8.27 - 8.24 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.51 - 7.49 (3H, m), 4.31 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.42 (3H, s).

30

【0236】

(実施例6) 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

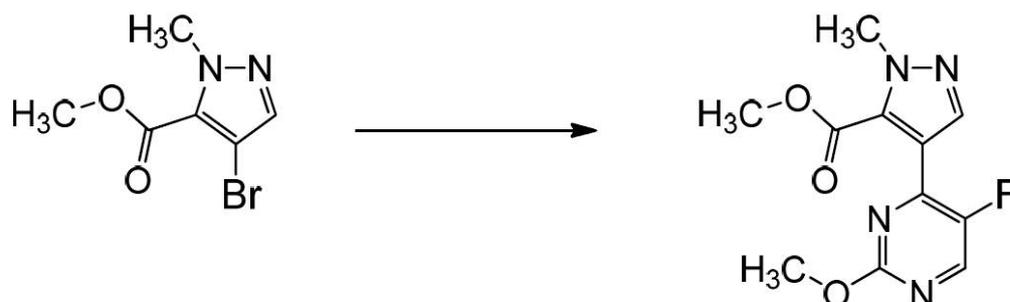
【化100】



40

<工程1>メチル 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

【化101】



4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 メチルエステル (CAS 番号: 514816-42-3: 2.52 g、11.5ミリモル)、および4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン (1.5 g) を用いて、(実施例3) <工程1> と同様の方法もしくは、これに準ずる方法でメチル 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (1.6 g) を薄黄液体として得た。

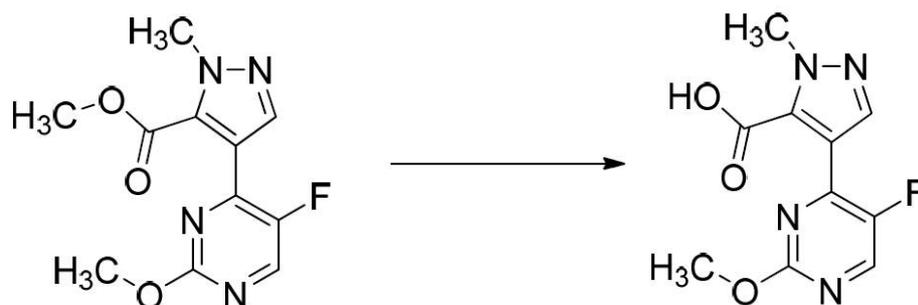
【0237】

(物性データ) LC-MS: M = 266, RT = 0.91 (分), [M + H]⁺ = 267. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8.35 (1H, d, J = 2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1 Hz), 4.15 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.86 (3H, s).

【0238】

<工程2> 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシリック アシッドの合成

【化102】



(実施例6) <工程1> で得られたメチル 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (1.6 g) を用いて、(実施例4) <工程1> と同様の方法もしくは、これに準ずる方法で4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシリック アシッド (0.65 g) を無色固体として得た。

【0239】

(物性データ) LC-MS: M = 252, RT = 0.81 (分), [M + Na]⁺ = 275. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8.54 (1H, d, J = 3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 4 Hz), 4.36 (3H, s), 4.09 (3H, s).

【0240】

<工程3> 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

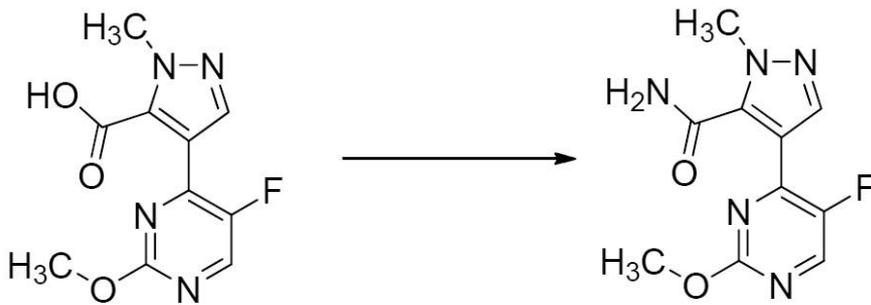
10

20

30

40

【化103】



10

(実施例6) <工程2>と同様な方法で合成した4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.50 g、2.0ミリモル)、およびクロル蟻酸エチル(0.21 mL、2.2ミリモル)を用い、(実施例4) <工程2>と同様な方法により、4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(0.40 g、80%)を白色固体として得た。

【0241】

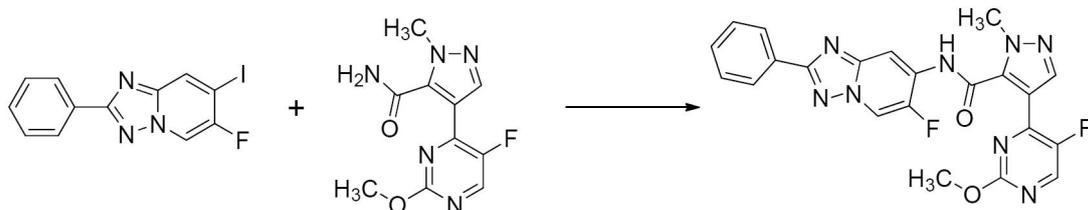
(物性データ) LC-MS: M = 251, RT = 0.67(分), [M+H]⁺ = 252. ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.64(1H, d, J = 3Hz), 8.18(1H, s), 7.97(1H, s), 7.95(1H, d, J = 3Hz), 3.90(3H, s), 3.89(3H, s).

20

【0242】

(実施例7) 4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化104】



30

(実施例2)と同様な方法で合成した6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(74 mg、0.22ミリモル)、(実施例6)で合成した4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(50 mg、0.20ミリモル)、塩化銅(CuCl)(5.9 mg、0.06ミリモル)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(17 mg、0.12ミリモル)と燐酸カリウム(85 mg、0.40ミリモル)をジメチルスルホキシド(0.5 mL)中に混合し、50 で4.5時間加熱した。塩化銅(CuCl)(2 mg、0.02ミリモル)とトランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(6 mg、0.04ミリモル)を追加し、50 で9時間加熱した。28%アンモニウム水溶液(0.2 mL)を加え、室温で攪拌した後、水と酢酸エチルで希釈した。析出した固体をろ取、水と酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、4-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(44 mg、48%)を褐色固体として得た。

40

【0243】

50

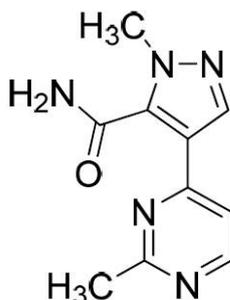
(物性データ) LC-MS: M = 462, RT = 1.10 (分), [M+H]⁺ = 463.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 11.3 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7 Hz), 8.20 - 8.17 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 3 Hz), 7.57 - 7.49 (3H, m), 4.00 (3H, s), 3.67 (3H, s).

【0244】

(実施例8) 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化105】

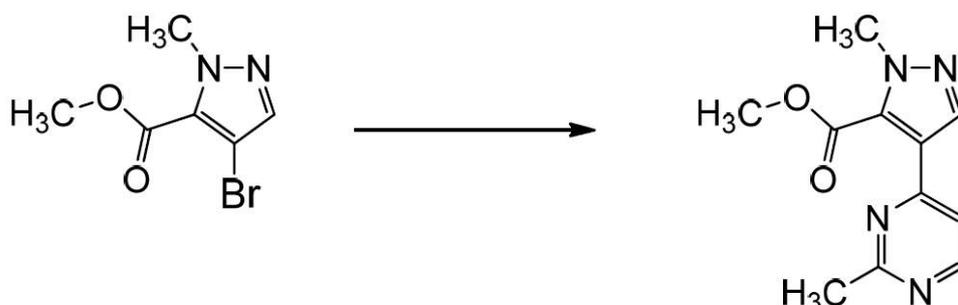
10



20

<工程1>メチル 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの合成

【化106】



30

4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 メチルエステル (CAS 番号: 514816-42-3: 2.0 g、9.1ミリモル)、および4-クロロ-2-メチルピリミジン (0.94 g) を用いて、(実施例3) <工程1>と同様の方法もしくは、これに準ずる方法でメチル 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.26 g) を黄色油状物質として得た。

【0245】

(物性データ) LC-MS: M = 232, RT = 0.75 (分), [M+H]⁺ = 233.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8.62 (1H, d, J = 5 Hz), 7.85 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 5 Hz), 4.15 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.74 (3H, s).

40

【0246】

<工程2> 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリック アシッドの合成

【化107】



10

(実施例8) <工程1>で得られたメチル 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.26g)を用いて、(実施例4) <工程1>と同様の方法もしくは、これに準ずる方法で、標記化合物(682mg)を無色固体として得た。

【0247】

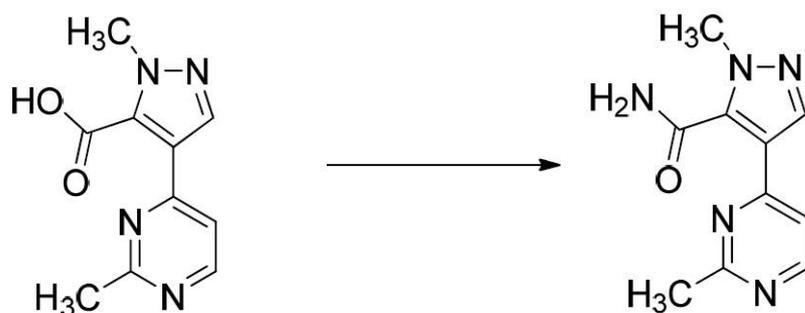
(物性データ) LC-MS: M = 218, RT = 0.67 (分), [M+H]⁺ = 219.
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): 8.79 (1H, d, J = 6Hz), 8.09 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 6Hz), 4.36 (3H, s), 2.81 (3H, s).

20

【0248】

<工程3> 1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化108】



30

(実施例8) <工程2>と同様な方法で合成した、1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(2.0g、9.2ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(1.8mL、10ミリモル)をテトラヒドロフラン(20mL)に懸濁し、氷冷下、クロル蟻酸ベンジル(1.7mL、10ミリモル)を滴下した。氷冷下で30分間攪拌した後、炭酸アンモニウム(1.8g、18ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(3.2mL、18ミリモル)を加え、得られた混合物を室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に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。水層中の固体をろ取り、得られた水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて水洗、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固体残渣と水層から得た固体を併せ、メチル-tert-ブチルエーテルでトリチュレート(MTBE)し、ろ取り、MTBEで洗浄した後乾燥し、1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.2g、59%)を白色固体として得た。

40

【0249】

(物性データ) LC-MS: M = 217, RT = 0.57 (分), [M+H]⁺ = 218.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.17 (1H, s),

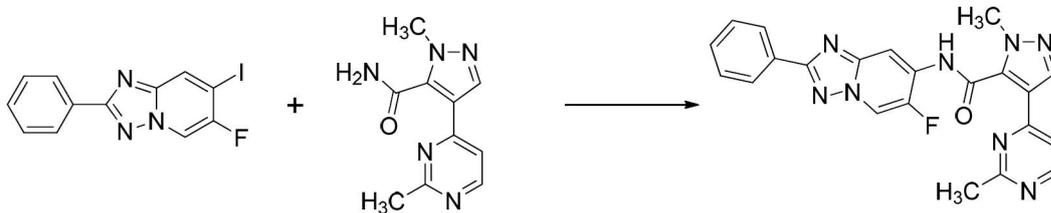
50

8.66 (1H, d, J = 6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 6 Hz), 3.96 (3H, s), 2.60 (3H, s).

【0250】

(実施例9) N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化109】



10

(実施例2)と同様な方法で合成した6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(78mg、0.23ミリモル)、および(実施例8)で合成した1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(50mg、0.23ミリモル)を用いて、(実施例5)と同様な方法で合成を行った。得られた粗体を酢酸エチル中でリスラリーし、N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの一番晶(22mg、22%)を褐色固体として、二番晶(12mg、12%)を黄白色固体として得た。

20

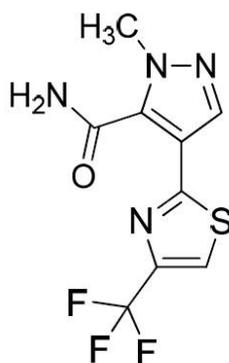
【0251】

(物性データ) LC-MS: M = 428, RT = 1.16 (分), [M+H]⁺ = 429.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 13.39 (1H, s), 8.75 - 8.64 (3H, m), 8.28 - 8.26 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.52 - 7.47 (4H, m), 4.36 (3H, s), 2.79 (3H, s).

【0252】

(実施例10) 1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化110】

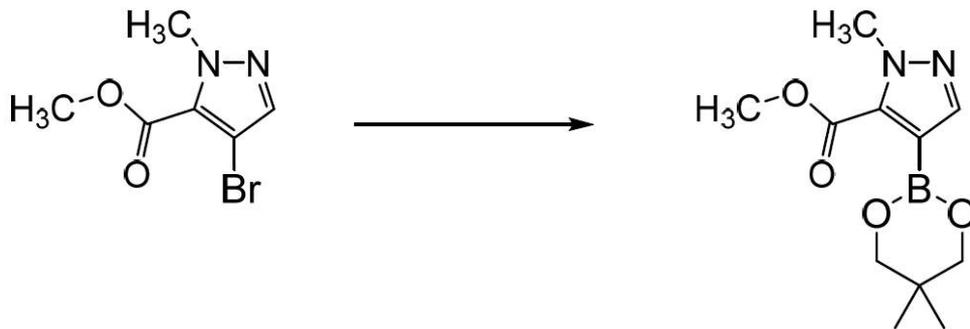


40

【0253】

<工程1>メチル-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン)-2-イル)-1メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの合成

【化 1 1 1】



10

4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 メチルエステル (CAS 番号 : 5 1 4 8 1 6 - 4 2 - 3 : 2 . 0 g、9 . 1 ミリモル)、5 , 5 , 5 ' , 5 ' - テトラメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン) (4 . 1 g、1 8 ミリモル) のジメチルスルホキシド (1 0 m l) の溶液に、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロライドジクロロメタン錯体 (0 . 3 7 g、0 . 4 6 ミリモル) 及び酢酸カリウム (3 . 6 g、3 7 ミリモル) を加え、窒素雰囲気下、1 0 0 ° にて 4 時間攪拌した。反応溶液を冷却し、水 (5 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (1 0 0 m l) で 2 回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0 ~ 4 0 : 6 0) にて精製し、標記化合物 (1 . 0 g) を茶色固体として得た。

20

【 0 2 5 4 】

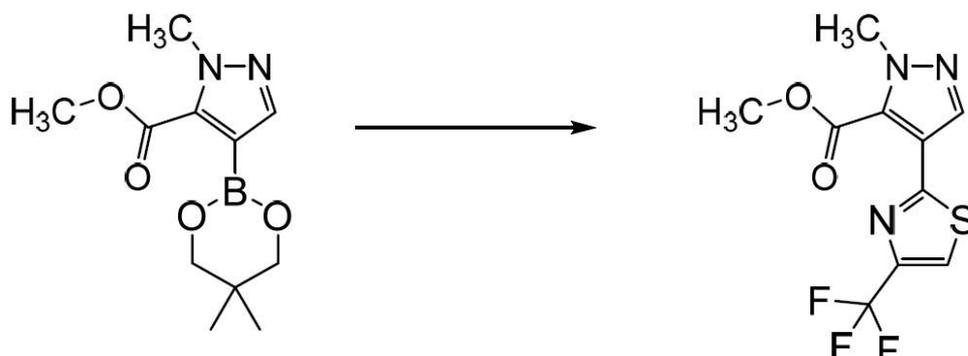
(物性データ) LC - MS : M = 2 5 2 , RT = 0 . 6 7 (分) , 対応するボロン酸の [M + H] ⁺ = 1 8 5 . ¹ H - NMR (3 0 0 MHz , C D C l ₃ , ppm) : 7 . 5 8 (1 H , s) , 4 . 1 1 (3 H , s) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 3 . 7 4 (4 H , s) , 1 . 0 5 (6 H , s) .

【 0 2 5 5 】

< 工程 2 > メチル 1 - メチル - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート の合成

30

【化 1 1 2】



40

(実施例 1 0) < 工程 1 > で合成したメチル - 4 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン) - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (3 0 0 m g、1 . 1 9 ミリモル)、および 2 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール (2 9 1 m g) を用いて、(実施例 3) < 工程 1 > と同様の方法もしくは、これに準ずる方法でメチル 1 - メチル - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (2 5 9 m g) を淡茶色固体として得た。

【 0 2 5 6 】

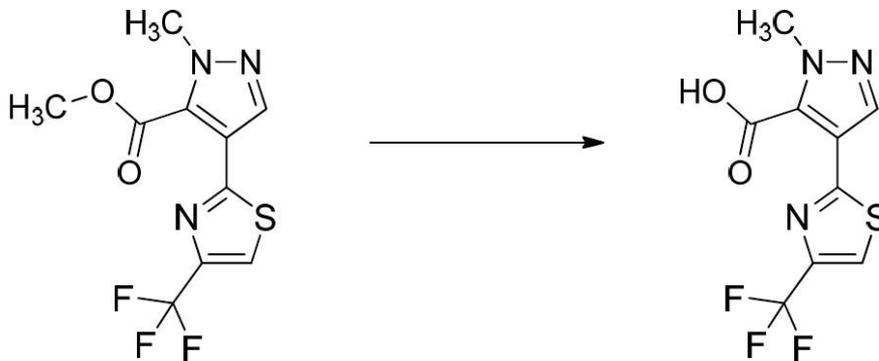
50

(物性データ) LC-MS: M = 291, RT = 1.05 (分), [M+H]⁺ = 292.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8.11 (1H, s), 7.77 - 7.76 (1H, m), 4.21 (3H, s), 3.98 (3H, s).

【0257】

<工程3> 1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリックアシッドの合成

【化113】



10

(実施例10) <工程2>で得られたメチル 1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (210 mg) を用いて、(実施例4) <工程1>と同様の方法もしくは、これに準ずる方法で1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリックアシッド (173 mg) を茶白色固体として得た。

20

【0258】

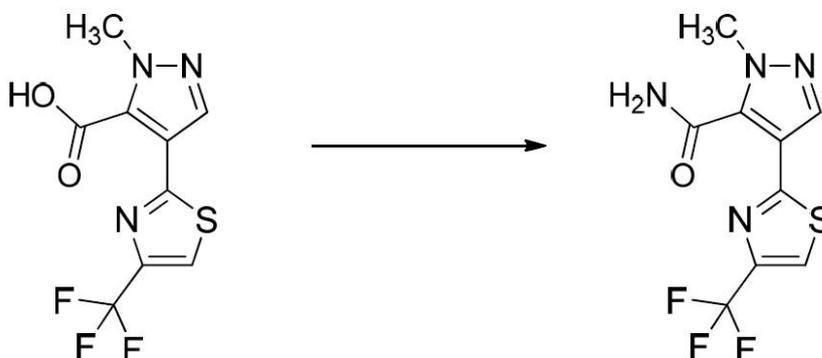
(物性データ) LC-MS: M = 277, RT = 4.98 (分), [M+H]⁺ = 278.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 8.48 - 8.46 (1H, m), 8.08 (1H, s), 4.12 (3H, s).

【0259】

<工程4> 1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

30

【化114】



40

(実施例10) <工程3>と同様な方法で合成した1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシリックアシッド (0.15 g、0.54ミリモル)、およびクロル蟻酸エチル (0.057 mL、0.6ミリモル) を用い、(実施例4) <工程2>と同様の方法により、1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (66 mg、44%) を白色固体として得た。

【0260】

(物性データ) LC-MS: M = 276, RT = 0.90 (分), [M+H]⁺ = 277

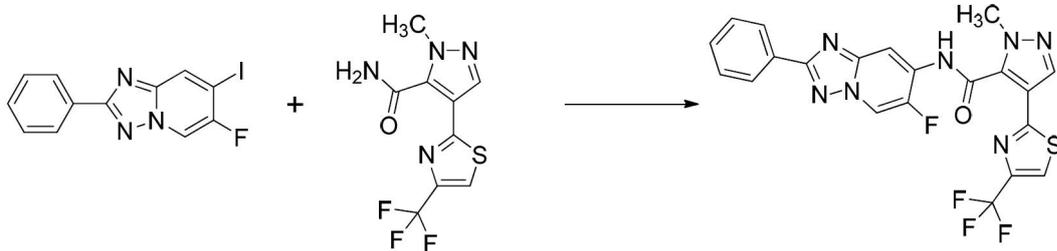
50

. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.65 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 1\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s), 8.02 (1H, s), 3.96 (3H, s).

【0261】

(実施例11) N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化115】



10

(実施例2)と同様な方法で合成した6-フルオロ-7-ヨード-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(27 mg、0.08ミリモル)、および(実施例10)で合成した1-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(20 mg、0.07ミリモル)を用いて、(実施例5)と同様な方法で合成を行った。得られた粗体を酢酸エチル/エタノール(1:1)中でリソラリーし、N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(24 mg、6.8%)を白色固体として得た。

20

【0262】

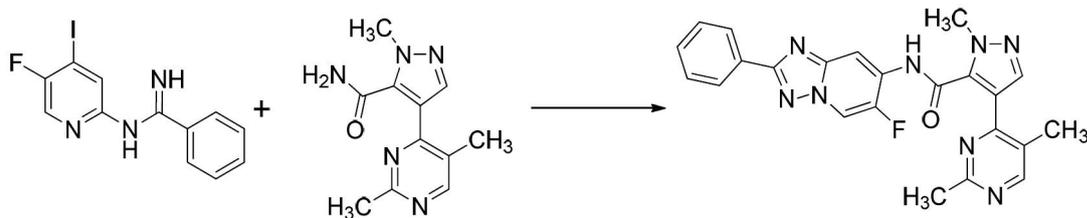
(物性データ) LC-MS: $M = 487$, $R_T = 1.25$ (分), $[M+H]^+ = 488$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 12.32 (1H, s), 8.86-8.80 (1H, m), 8.65-8.60 (1H, m), 8.30-8.22 (2H, m), 7.96-7.90 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.54-7.43 (3H, m), 4.37 (3H, s).

30

【0263】

(実施例12) 4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-(6-フルオロ-2-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの別途合成

【化116】



40

(実施例2) <工程1>で合成したN-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)ベンズイミダミド(50 mg、0.15ミリモル)、(実施例3)もしくは(実施例4)で合成した4-(2,5-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(34 mg、0.15ミリモル)と塩化銅(CuCl)(2.9 mg、0.03ミリモル)をピリジン(0.4 mL)中に混合し、100の油浴中で7時間加熱した。炭酸セシウム(96 mg、0.29ミリモル)と塩化銅(CuCl)(2.9 mg、0.03ミリモル)を加え、100の油浴中で終夜加熱した後、ピリジン(0.4 mL)、塩化銅(CuCl)(2.9 mg、0.03ミリモル)と炭酸セシウ

50

ム (48 mg、0.15 ミリモル) を追加した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、析出した固体をろ取り、水洗した後、乾燥し、6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (25 mg、50%) を黄土色固体として得た。続いて、ろ液から析出した固体をろ取り、水洗した後、乾燥して、4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (14 mg、22%) を褐色固体として得た。6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンのデータは、(実施例 2) < 工程 2 > で得られた 6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンのデータと一致し、また、4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドのデータは、(実施例 5) で得られた 4 - (2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - イル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドのデータと一致した。

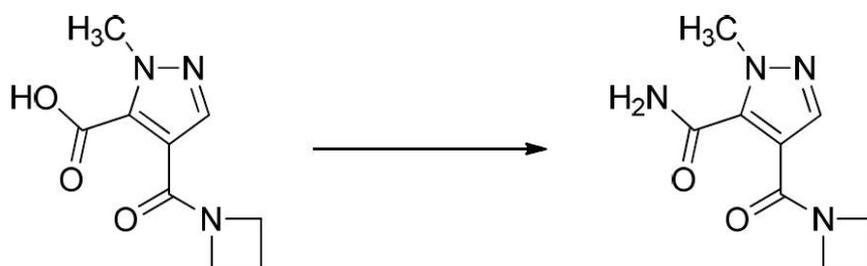
10

【 0 2 6 4 】

(実施例 1 3) 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

【 化 1 1 7 】

20



【 0 2 6 5 】

30

国際公開 2011/117264 号パンフレット (p 103 - 104) 等に記載された合成法に準じて得られた、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.30 g、1.4 ミリモル)、およびクロル蟻酸エチル (0.15 mL、1.6 ミリモル) を用いて、(実施例 4) < 工程 2 > と同様の合成方法にて、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (0.14 g、47%) を灰白色固体として得た。

【 0 2 6 6 】

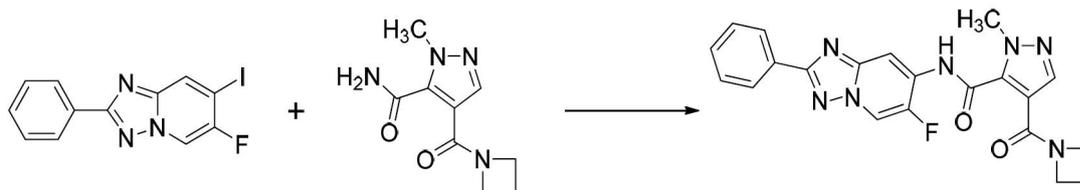
(物性データ) LC - MS : M = 208, RT = 0.58 (分), [M + Na]⁺ = 231. ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆, ppm) : 9.45 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 4.33 (2 H, t, J = 8 Hz), 4.04 (3 H, s), 4.02 (2 H, t, J = 8 Hz), 2.24 (2 H, quintet, J = 8 Hz).

40

【 0 2 6 7 】

(実施例 1 4) 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドの合成

【化 1 1 8】



【 0 2 6 8 】

(実施例 2)と同様の方法で合成した 6 - フルオロ - 7 - ヨード - 2 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (9 0 m g 、 0 . 2 6 ミリモル) 、 および (実施例 1 3) で合成した 4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 2 4 ミリモル) を用いて、 (実施例 5) と同様な方法で合成を行った。得られた粗体を酢酸エチル中でリスラリーし、4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - N - (6 - フルオロ - 2 - フェニル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (7 8 m g 、 7 7 %) をベージュ色固体として得た。

10

【 0 2 6 9 】

(物性データ) LC - MS : M = 4 1 9 , R T = 1 . 1 5 (分) , [M + H] ⁺ = 4 2 0

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m) : 1 3 . 5 (1 H , s) , 8 . 9 5 (1 H , d , J = 7 H z) , 8 . 5 4 (1 H , d , J = 5 H z) , 8 . 2 6 - 8 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 6 6 (1 H , s) , 7 . 4 9 - 7 . 2 5 (3 H , m) , 4 . 4 6 (2 H , t , J = 8 H z) , 4 . 3 3 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , t , J = 8 H z) , 2 . 4 2 (2 H , q u i n t e t , J = 8 H z) .

20

【産業上の利用可能性】

【 0 2 7 0 】

本発明によれば、式 (I) で表される化合物を、短工程、かつ工業的生産に適した製造方法が提供される。また、当該製造方法における有用な合成中間体が提供される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/18

(72)発明者 岩間 哲男
東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2013-544859(JP,A)
国際公開第2016/017711(WO,A1)
国際公開第2014/177493(WO,A1)
国際公開第2013/041472(WO,A1)
国際公開第2013/117610(WO,A1)
特許第5642323(JP,B2)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D 471/04
A61K 31/437
A61K 31/506
CAplus/REGISTRY(STN)