(19)日本国特許庁(JP)

再 公 表 特 許(A1)

(11)国際公開番号
WO2003/104229

発行日 平成17年10月6日 (2005.10.6)

(43)国際公開日 **平成15年12月18日(2003.12.18)**

(51)Int.Cl.⁷	FI
C07D 471/04	C07D 471/04 107A
A61K 31/496	A61K 31/496
A61K 31/5025	A61K 31/5025
A61K 31/522	A61K 31/522
A61K 31/5377	A61K 31/5377

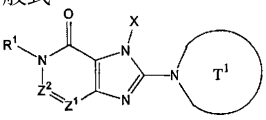
審査請求 有 予備審査請求 有 （全 235 頁） 最終頁に続く

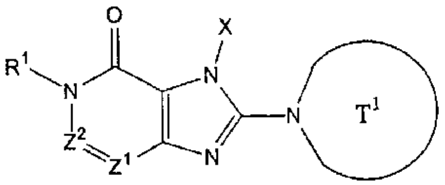
出願番号	特願2004-511299 (P2004-511299)	(71)出願人	000000217
(21)国際出願番号	PCT/JP2003/007010		エーザイ株式会社
(22)国際出願日	平成15年6月3日 (2003.6.3)		東京都文京区小石川４丁目６番１０号
(11)特許番号	特許第3675813号 (P3675813)	(74)代理人	100102978
(45)特許公報発行日	平成17年7月27日 (2005.7.27)		弁理士 清水 初志
(31)優先権主張番号	特願2002-166069 (P2002-166069)	(74)代理人	100108774
(32)優先日	平成14年6月6日 (2002.6.6)		弁理士 橋本 一憲
(33)優先権主張国	日本国 (JP)	(72)発明者	吉川 誠二
(31)優先権主張番号	特願2002-209373 (P2002-209373)		茨城県鹿島郡神栖町知手中央３－４－３０ グラシアスメルシー２０２
(32)優先日	平成14年7月18日 (2002.7.18)		
(33)優先権主張国	日本国 (JP)	(72)発明者	江守 英太
(31)優先権主張番号	特願2002-307750 (P2002-307750)		茨城県土浦市並木１－８－１９ ドルチェ・アイ２０２
(32)優先日	平成14年10月23日 (2002.10.23)		
(33)優先権主張国	日本国 (JP)	(72)発明者	松浦 史義
			茨城県つくば市松代３－２５－２－２０５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規縮合イミダゾール誘導体

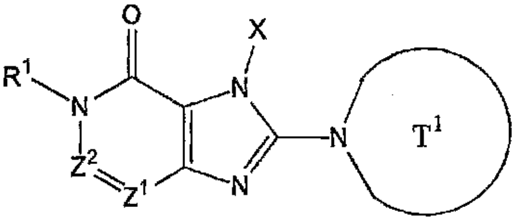
(57)【要約】
本発明は、一般式


(I)


(I)

〔式中、T^1は環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基を意味する；Xは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基などを意味する；Z^1およびZ^2はそれぞれ独立して、窒素原子または式－CR^2－で表わされる基を意味する；R^1およびR^2はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である。これらは、優れたＤＰＰＩＶ阻害作用を示す新規化合物である。

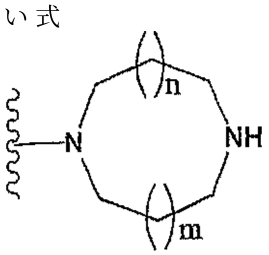
【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式



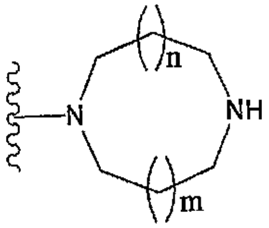
(I)

〔式中、T^1は環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基を意味する；
Ｘは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する；
Z^1およびZ^2はそれぞれ独立して、窒素原子または式－CR^2＝で表わされる基を意味する；
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、式－A^0－A^1－A^2（式中、A^0は、単結合または下記置換基Ｂ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；
A^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－NR^A－、式－ＣＯ－NR^A－、式－NR^A－ＣＯ－、式－SO_2－NR^A－または式－NR^A－SO_2－を意味する；
A^2およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、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、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{2-7}アルキルカルボニル基を意味する。
ただし、A^2およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。Z^2が式－CR^2＝である場合、R^1およびR^2が一緒になって５～７員環を形成しても良い。
ただし、▲１▼R^1が水素原子でありZ^1が窒素原子であり、かつZ^2が－ＣＨ＝である場合、▲２▼Z^1が窒素原子であり、かつZ^2が－Ｃ（ＯＨ）＝である場合を除く。
＜置換基Ｂ群＞
置換基Ｂ群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、式－SO_2－NR^{B1}－R^{B2}、式－NR^{B1}－ＣＯ－R^{B2}、式－NR^{B1}－R^{B2}（式中、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{B3}（式中、R^{B3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{B4}－R^{B5}および式－CH_2－ＣＯ－R^{B4}－R^{B5}（式中、R^{B4}は単結合、酸素原子または式－NR^{B6}－を意味し、R^{B5}およびR^{B6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環C_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２】
T^1が置換基を有していてもよい式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基または置換基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項３】
T^1が式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項４】
T^1がピペラジン－１－イル基または３－アミノピペリジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項５】
T^1がピペラジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項６】
Ｘが式$-X^1-X^2$（式中、X^1は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；X^2は置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項７】
Ｘが式$-X^{11}-X^{12}$（式中、X^{11}は単結合またはメチレン基を意味する；X^{12}はC_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項８】
置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC_{2-7}アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を２位に有していてもよいフェニル基である請求項６または７記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項９】

Ｘが３－メチル－２－ブテン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、ベンジル基または２－クロロフェニル基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１０】
Ｘが２－ブチン－１－イル基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１１】
$Ｚ^1$および$Ｚ^2$のいずれか一方のみが窒素原子である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１２】
$Ｚ^1$が窒素原子であり、$Ｚ^2$が式－$ＣＲ^2$＝（式中、$Ｒ^2$は請求項1記載の$Ｒ^2$と同意義である。）で表わされる基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１３】
$Ｚ^2$が窒素原子であり、$Ｚ^1$が式－$ＣＲ^2$＝（式中、$Ｒ^2$は請求項1記載の$Ｒ^2$と同意義である。）で表わされる基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１４】
$Ｒ^1$が水素原子または式－$Ａ^{10}$－$Ａ^{11}$－$Ａ^{12}$（式中、$Ａ^{10}$は、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基を意味する；
$Ａ^{11}$は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；
$Ａ^{12}$は、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基である、請求項１～１３のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
＜置換基Ｃ群＞
置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-6}$アルキル基、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基、$Ｃ_{1-6}$アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－$ＮＲ^{C1}$－$Ｒ^{C2}$（式中、$Ｒ^{C1}$および$Ｒ^{C2}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－$Ｒ^{C3}$－$Ｒ^{C4}$および式－$ＣＨ_2$－ＣＯ－$Ｒ^{C3}$－$Ｒ^{C4}$（式中、$Ｒ^{C3}$は単結合、酸素原子または式－$ＮＲ^{C5}$－を意味し、$Ｒ^{C4}$および$Ｒ^{C5}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。
【請求項１５】
$Ｒ^1$が、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基である、請求項１～１３のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
＜置換基Ｃ群＞
置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-6}$アルキル基、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基、$Ｃ_{1-6}$アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－$ＮＲ^{C1}$－$Ｒ^{C2}$（式中、$Ｒ^{C1}$および$Ｒ^{C2}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－$Ｒ^{C3}$－$Ｒ^{C4}$および式－$ＣＨ_2$－ＣＯ－$Ｒ^{C3}$－$Ｒ^{C4}$（式中、$Ｒ^{C3}$は単結合、酸素原子または式－$ＮＲ^{C5}$－を意味し、$Ｒ^{C4}$および$Ｒ^{C5}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項１６】
置換基Ｃ群が、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項１４または１５記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１７】
R^{1}が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、２－メトキシエチル基または４－メトキシカルボニルピリジン－２－イル基である、請求項１～１３のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１８】
R^{1}が、メチル基または２－シアノベンジル基である、請求項１～１３のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
【請求項１９】
R^{2}が、水素原子、シアノ基、または式$-A^{21}-A^{22}$（式中、A^{21}が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式$-NR^{A2}-$、式$-CO-NR^{A2}-$または式$-NR^{A2}-CO-$を意味する；A^{22}およびR^{A2}は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。ただし、A^{22}およびR^{A2}はそれぞれ独立して下記置換基Ｄ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基である請求項１～１８のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
＜置換基Ｄ群＞
置換基Ｄ群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$-NR^{D1}-R^{D2}$（式中、R^{D1}およびR^{D2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{D3}$（式中、R^{D3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式$-CO-R^{D4}-R^{D5}$（式中、R^{D4}は単結合、酸素原子または式$-NR^{D6}-$を意味し、R^{D5}およびR^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{3-8}シクロアルキル基またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。
【請求項２０】
R^{2}が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式$-CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基または式$-A^{23}-A^{24}$（式中、A^{23}が、酸素原子、硫黄原子または式$-NR^{A3}-$を意味する；A^{24}およびR^{A3}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基を意味する。）で表わされる基である請求項１～１８のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
＜置換基Ｄ１群＞
置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式$-CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。
【請求項２１】

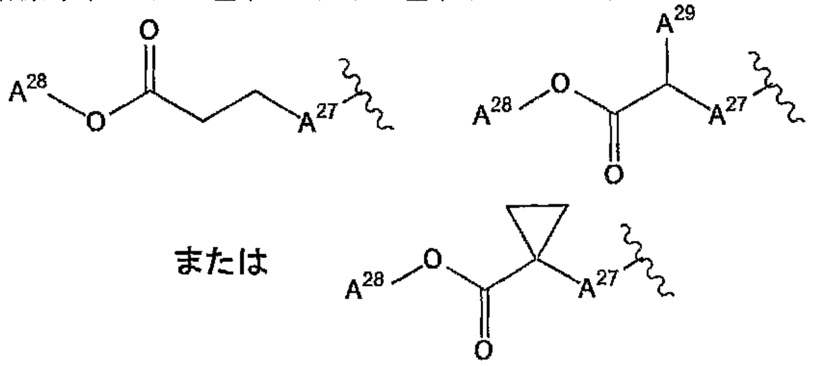
R^{2}が、水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基または式－A^{25}－A^{26}（式中、A^{25}が、酸素原子、硫黄原子または式－NR^{A4}－を意味する；A^{26}およびR^{A4}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{3-8}シクロアルキル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているフェニル基）で表わされる基である請求項１～１８のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式－CONR^{D7}R^{D8}（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項２２】

R^{2}が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



（式中、A^{27}は酸素原子、硫黄原子または－NH－を意味する；

A^{28}およびA^{29}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基である、請求項１～１８のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２３】

R^{2}が水素原子、シアノ基または２－カルバモイルフェニルオキシ基である請求項１～１８のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２４】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、

７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン、

３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン、

２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン、

２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド、

７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル、および

２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

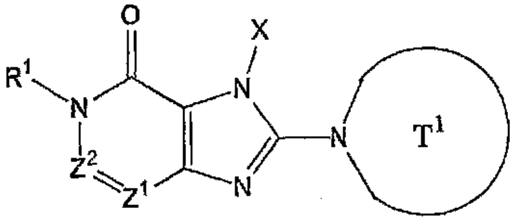
【請求項２５】

請求項１記載の化合物を含有する医薬。

【請求項２６】

請求項１記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。
【請求項２７】
請求項１記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。
【請求項２８】
請求項１記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。
【請求項２９】
請求項１記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、ＡＩＤＳ、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。
【請求項３０】
請求項１記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。
【請求項３１】
請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害が有効な疾患の治療または予防方法。
【請求項３２】
薬剤の製造のための、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
【請求項３３】
ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は、ＤＰＰＩＶ阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体およびその用途に関する。
背景技術
ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（Ｄｉｐｅｐｔｉｄｙｌ　ｐｅｐｔｉｄａｓｅ－ＩＶ：ＤＰＰＩＶ）は、ポリペプチド鎖の遊離Ｎ末端から－Ｘ－Ｐｒｏ（Ｘはいかなるアミノ酸でもよい）のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの１種である。
食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン（ＧＬＰ－１；Ｇｌｕｃａｇｏｎ－Ｌｉｋｅ　Ｐｅｐｔｉｄｅ－１　ａｎｄ　ＧＩＰ；Ｇｌｕｃｏｓｅ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　Ｉｎｓｕｌｉｎｏｔｒｏｐｉｃ　Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）は、ＤＰＰＩＶによって、速やかに分解、不活性化される。このＤＰＰＩＶによる分解を抑制することで、インクレチン（ＧＬＰ－１及びＧＩＰ）による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている（非特許文献１参照）。また、ＧＬＰ－１が食欲、摂食量抑制効果への関与、またＧＬＰ－１の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。
これらのことよりＤＰＰＩＶ阻害剤が、肥満、糖尿病などのＧＬＰ－１、ＧＩＰが関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。
さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼＩＶの関連性が報告されており、これらのことからもＤＰＰＩＶ阻害剤がそれらの治療剤となりうることが期待できる。
（１）ＡＩＤＳの予防、治療剤（非特許文献２参照）
（２）骨粗鬆症の予防、治療剤（非特許文献３参照）
（３）消化管障害（ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）の予防、治療剤（非特許文献４参照）
（４）糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤（非特許文献５，６参照）
（５）血管新生の予防、治療剤（非特許文献７参照）
（６）不妊症の予防、治療剤（特許文献１参照）
（７）炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤（非特許文献８参照

）
（８）ガンの予防、治療剤（非特許文献９、１０参照）
ＤＰＰＩＶ阻害剤としては、いくつか知られているが（特許文献２～４参照）、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有するＤＰＰＩＶ阻害剤は知られていなかった。
［非特許文献１］
Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ　１９９９　Ｎｏｖ；４２（１１）：１３２４－３１
［非特許文献２］
Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６２，２０４５－２０５０，１９９３．
［非特許文献３］
Ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３４，２４９９－２５０１，１９８８．
［非特許文献４］
Ｅｎｄｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１４１，４０１３－４０２０，２０００．
［非特許文献５］
Ｄｉａｂｅｔｅｓ，４７，１６６３－１６７０，１９９８，
［非特許文献６］
Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉ；６６（２）：９１－１０３，２０００
［非特許文献７］
Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　ａｃｔｉｏｎｓ，３２，１２５－１２７，１９９１．
［非特許文献８］
２００１，１６６，２０４１－２０４８，Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．
［非特許文献９］
Ｂｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　１９９９　Ｍａｒ；７９（７－８）：１０４２－８，
［非特許文献１０］
Ｊ　Ａｎｄｒｏｌ　２０００　Ｍａｒ－Ａｐｒ；２１（２）：２２０－６
［特許文献１］
国際公開第００／５６２９６号パンフレット
［特許文献２］
米国特許第２００２／０１６１００１号公開公報
［特許文献３］
国際公開第０３／００４４９６号パンフレット
［特許文献４］
米国特許第２００２／０１９８２０５号公開公報
上記のごとく、医薬として有用なＤＰＰＩＶ阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたＤＰＰＩＶ阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用なＤＰＰＩＶ阻害作用を有する化合物を提供することにある。
発明の開示
本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れたＤＰＰＩＶ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む。
〔１〕　一般式


(I)

〔式中、T^1は環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する；

Z^1およびZ^2はそれぞれ独立して、窒素原子または式－CR^2＝で表わされる基を意味する；

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、式－A^0－A^1－A^2（式中、A^0は、単結合または下記置換基Ｂ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；

A^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－NR^A－、式－ＣＯ－NR^A－、式－NR^A－ＣＯ－、式－SO_2－NR^A－または式－NR^A－SO_2を意味する；

A^2およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、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、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{2-7}アルキルカルボニル基を意味する。

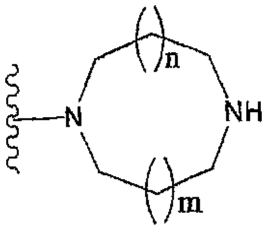
ただし、A^2およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。Z^2が式－CR^2＝である場合、R^1およびR^2が一緒になって５～７員環を形成しても良い。

ただし、▲１▼R^1が水素原子でありZ^1が窒素原子であり、かつZ^2が－ＣＨ＝である場合、▲２▼Z^1が窒素原子であり、かつZ^2が－Ｃ（ＯＨ）＝である場合を除く。

＜置換基Ｂ群＞

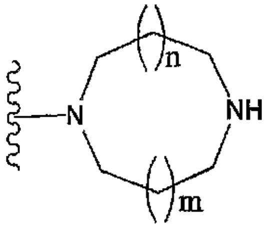
置換基Ｂ群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、式－SO_2－NR^{B1}－R^{B2}、式－NR^{B1}－ＣＯ－R^{B2}、式－NR^{B1}－R^{B2}（式中、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{B3}（式中、R^{B3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{B4}－R^{B5}および式－CH_2－ＣＯ－R^{B4}－R^{B5}（式中、R^{B4}は単結合、酸素原子または式－NR^{B6}－を意味し、R^{B5}およびR^{B6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環C_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔２〕　T^1が置換基を有していてもよい式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基または置換基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である〔１〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔３〕　T^1が式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である〔１〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔４〕　T^1がピペラジン－１－イル基または３－アミノピペリジン－１－イル基である〔１〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔５〕　T^1がピペラジン－１－イル基である〔１〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔６〕　Ｘが式$-X^1-X^2$（式中、X^1は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；X^2は置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔７〕　Ｘが式$-X^{11}-X^{12}$（式中、X^{11}は単結合またはメチレン基を意味する；X^{12}はC_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔８〕　置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC_{2-7}アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を２位に有していてもよいフェニル基である〔６〕または〔７〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔９〕　Ｘが３－メチル－２－ブテン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、ベンジル基または２－クロロフェニル基である〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔１０〕　Ｘが２－ブチン－１－イル基である〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔１１〕　Z^1およびZ^2のいずれか一方のみが窒素原子である〔１〕～〔１０〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔１２〕　Z^1が窒素原子であり、Z^2が式$-CR^2=$（式中、R^2は請求項１記載のR^2と同意義である。）で表わされる基である〔１〕～〔１０〕のいずれか１つに記載の化

合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔１３〕　Z^2が窒素原子であり、Z^1が式－CR^2＝（式中、R^2は請求項１記載のR^2と同意義である。）で表わされる基である〔１〕～〔１０〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔１４〕　R^1が水素原子または式－A^{10}－A^{11}－A^{12}（式中、A^{10}は、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；
A^{11}は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；
A^{12}は、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基である、〔１〕～〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
<置換基Ｃ群>
置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{C1}－R^{C2}（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－CO－R^{C3}－R^{C4}および式－CH_2－CO－R^{C3}－R^{C4}（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式－NR^{C5}－を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。
〔１５〕　R^1が、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基である、〔１〕～〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
<置換基Ｃ群>
置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{C1}－R^{C2}（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－CO－R^{C3}－R^{C4}および式－CH_2－CO－R^{C3}－R^{C4}（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式－NR^{C5}－を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。
〔１６〕　置換基Ｃ群が、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である〔１４〕または〔１５〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔１７〕　R^1が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、２－メトキシエチル基または４－メトキシカルボニルピリジン－２－イル基である、〔１〕～〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔１８〕　R^1が、メチル基または２－シアノベンジル基である、〔１〕～〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔１９〕　R^2が、水素原子、シアノ基、または式－A^{21}－A^{22}（式中、A^{21}が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－O－CO－、式－CO－O－、式－NR^{A2}－、式－CO－NR^{A2}－または式－NR^{A2}－CO－を意味する；A^{22}およびR^{A2}は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニ

ル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。ただし、A^{22}およびR^{A2}はそれぞれ独立して下記置換基Ｄ群から選ばれる１〜３個の基を有していてもよい。）で表わされる基である〔１〕〜〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ群＞

置換基Ｄ群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$-NR^{D1}-R^{D2}$（式中、R^{D1}およびR^{D2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{D3}$（式中、R^{D3}は４〜８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式$-CO-R^{D4}-R^{D5}$（式中、R^{D4}は単結合、酸素原子または式$-NR^{D6}-$を意味し、R^{D5}およびR^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{3-8}シクロアルキル基またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

〔２０〕　R^2が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式$-CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基または式$-A^{23}-A^{24}$（式中、A^{23}が、酸素原子、硫黄原子または式$-NR^{A3}-$を意味する；A^{24}およびR^{A3}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよい５〜１０員ヘテロアリール基を意味する。）で表わされる基である〔１〕〜〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ１群＞

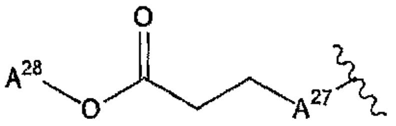
置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式$-CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。

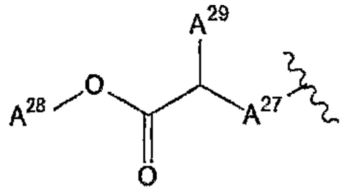
〔２１〕　R^2が、水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基または式$-A^{25}-A^{26}$（式中、A^{25}が、酸素原子、硫黄原子または式$-NR^{A4}-$を意味する；A^{26}およびR^{A4}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{3-8}シクロアルキル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているフェニル基）で表わされる基である〔１〕〜〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ１群＞

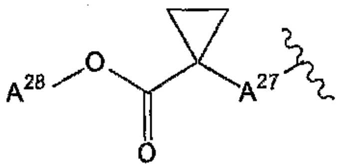
置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式$-CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。

〔２２〕　R^2が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式





または



（式中、A^{27}は酸素原子、硫黄原子または－ＮＨ－を意味する；
A^{28}およびA^{29}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基である、〔１〕～〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔２３〕　R^2が水素原子、シアノ基または２－カルバモイルフェニルオキシ基である〔１〕～〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔２４〕　前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、
７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン、
３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン、
２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン、
２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド、
７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル、および
２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、〔１〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

〔２５〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物を含有する医薬。

〔２６〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。

〔２７〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

〔２８〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

〔２９〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、ＡＩＤＳ、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。

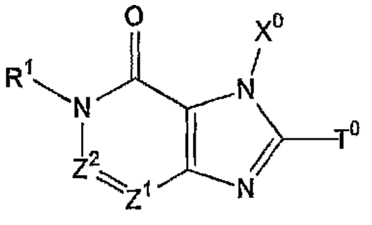
〔３０〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

〔３１〕　〔１〕～〔２４〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

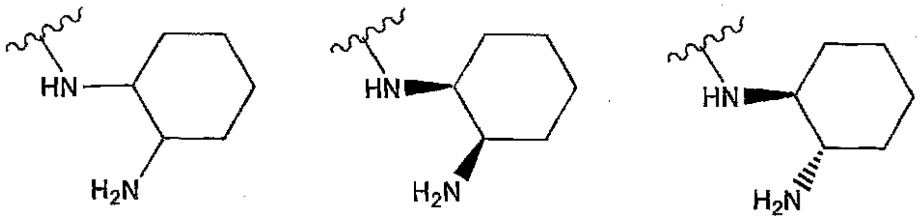
〔３２〕　薬剤の製造のための、〔１〕～〔２４〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

〔３３〕　ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、〔１〕～〔２４〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

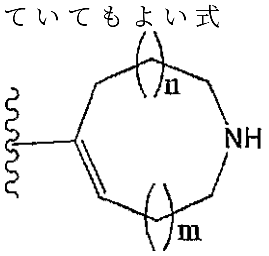
〔３４〕　一般式



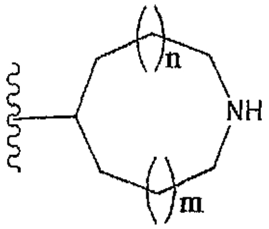
〔式中、T^0 は前記〔１〕中のT^1 で表わされる基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリジニウム基、
式



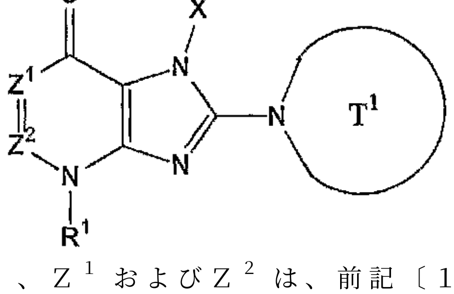
で表わされる基、置換基を有していてもよい式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、または置換基を有していてもよい式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基を意味する；
X^0 は置換基を有していてもよいC_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10} アリールC_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6} アルキル基を意味する；
R^1 、Z^1 およびZ^2 は、前記〔１〕中のR^1 、Z^1 およびZ^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔３５〕
一般式

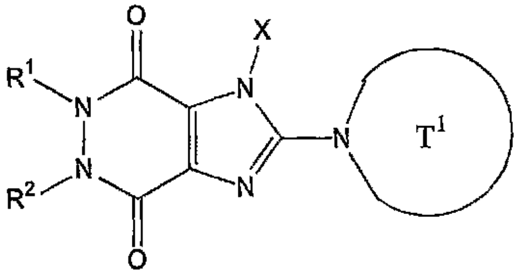


〔式中、R^1 、R^2 、T^1 、Z^1 およびZ^2 は、前記〔１〕中のR^1 、R^2 、T^1 、Z^1

およびＺ^{2}とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

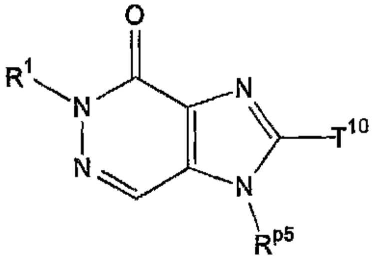
〔３６〕

一般式



〔式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｔ^1、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は、前記〔１〕中のＲ^1、Ｒ^2、Ｔ^1、Ｚ^{1}およびＺ^{2}とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔３７〕　一般式

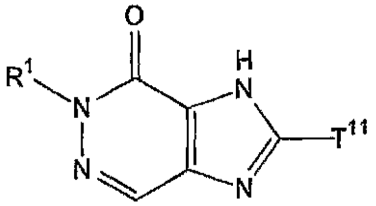


〔式中、Ｒ^{1}は、前記〔１〕中の定義と同意義である；

Ｒ^{p5}は、ｔ－ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式－SO_2NH_2を意味する；

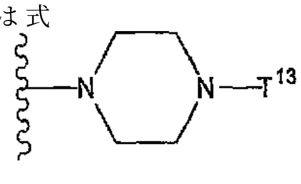
Ｔ^{10}は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔３８〕　一般式



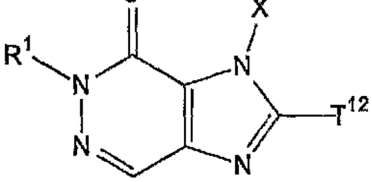
〔式中、Ｒ^{1}は、前記〔１〕中の定義と同意義である；

Ｔ^{11}は、ハロゲン原子または式

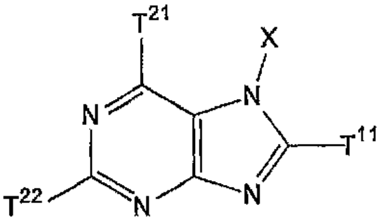


で表わされる基を意味する。Ｔ^{13}は、ｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

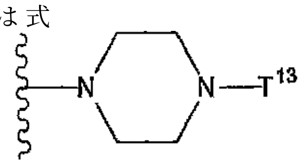
〔３９〕　一般式



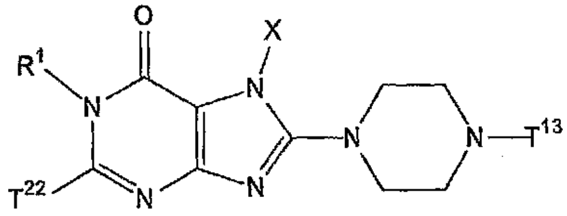
〔式中、R^{1}およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。
T^{12}は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔40〕　一般式



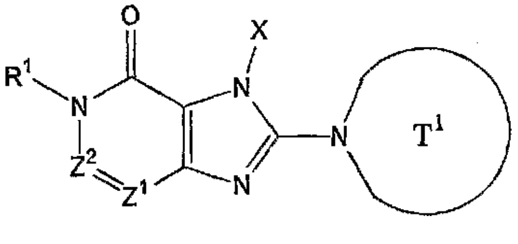
〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；
T^{21}およびT^{22}はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；
T^{11}は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T^{13}は、t－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔41〕　一般式



〔式中、XおよびR^{1}は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；
T^{22}は、ハロゲン原子を意味する；
T^{13}は、t－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
〔42〕　一般式


(I)

〔式中、T^{1}は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6～12員複素環を意味する；
Xは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する；
また、XはT^{1}中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。
Z^{1}およびZ^{2}はそれぞれ独立して、窒素原子または式－CR^{2}＝で表わされる基を意味する；
R^{1}およびR^{2}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテ

ロ環式基または式$-A^{0}-A^{1}-A^{2}$（式中、A^{0}は、単結合または下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；A^{1}は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式$-NR^{A}-$、式$-CO-NR^{A}-$、式$-NR^{A}-CO-$、式$-SO_{2}-NR^{A}-$または式$-NR^{A}-SO_{2}-$を意味する；A^{2}およびR^{A}は、それぞれ独立して水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基または４～８員ヘテロ環式基を意味する。ただし、A^{2}およびR^{A}はそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。

ただし、▲１▼R^{1}およびR^{2}がともに水素原子である場合、▲２▼R^{2}が水酸基である場合は除く。

＜置換基Ｂ群＞

置換基Ｂ群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基および式$-CO-R^{B}-^{B2}$（式中、R^{B}は単結合、酸素原子、式$-NR^{B3}-$を意味し、R^{B2}およびR^{B3}はそれぞれ独立して水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、１－ピロリジニル基、１－モルフォリニル基、１－ピペラジニル基または１－ピペリジル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

<u>発明を実施するための最良の形態</u>

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本明細書における「C_{1-6}アルキル基」とは、炭素数１～６個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される一価の基である、炭素数１～６個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、１－プロピル基、２－プロピル基、２－メチル－１－プロピル基、２－メチル－２－プロピル基、１－ブチル基、２－ブチル基、１－ペンチル基、２－ペンチル基、３－ペンチル基、２－メチル－１－ブチル基、３－メチル－１－ブチル基、２－メチル－２－ブチル基、３－メチル－２－ブチル基、２，２－ジメチル－１－プロピル基、１－ヘキシル基、２－ヘキシル基、３－ヘキシル基、２－メチル－１－ペンチル基、３－メチル－１－ペンチル基、４－メチル－１－ペンチル基、２－メチル－２－ペンチル基、３－メチル－２－ペンチル基、４－メチル－２－ペンチル基、２－メチル－３－ペンチル基、３－メチル－３－ペンチル基、２，３－ジメチル－１－ブチル基、３，３－ジメチル－１－ブチル基、２，２－ジメチル－１－ブチル基、２－エチル－１－ブチル基、３，３－ジメチル－２－ブチル基、２，３－ジメチル－２－ブチル基等があげられる。

本明細書における「C_{2-6}アルケニル基」とは、炭素数２～６個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「C_{2-6}アルキニル基」とは、炭素数２～６個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「C_{3-8}シクロアルキル基」とは、炭素数３～８個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「C_{1-6}アルキレン基」とは前記定義「C_{1-6}アルキル基」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、１，２－エチレン基、１，１－エチレン基、１，３－プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書における「C_{3-8}シクロアルキレン基」とは前記定義「C_{3-8}シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「C_{1-6}アルコキシ基」とは前記定義の「C_{1-6}アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、１－プロピルオキシ基、２－プロピルオキシ基、２－メチル－１－プロピルオキシ基、２－メチル－２－プロピルオキシ基、１－ブチルオキシ基、２－ブチルオキシ基、１－ペンチルオキシ基、２－ペンチルオキシ基、３－ペンチルオキシ基、２－メチル－１－ブチルオキシ基、３－メチル－１－ブチルオキシ基、２－メチル－２－ブチルオキシ基、３－メチル－２－ブチルオキシ基、２，２－ジメチル－１－プロピルオキシ基、１－ヘキシルオキシ基、２－ヘキシルオキシ基、３－ヘキシルオキシ基、２－メチル－１－ペンチルオキシ基、３－メチル－１－ペンチルオキシ基、４－メチル－１－ペンチルオキシ基、２－メチル－２－ペンチルオキシ基、３－メチル－２－ペンチルオキシ基、４－メチル－２－ペンチルオキシ基、２－メチル－３－ペンチルオキシ基、３－メチル－３－ペンチルオキシ基、２，３－ジメチル－１－ブチルオキシ基、３，３－ジメチル－１－ブチルオキシ基、２，２－ジメチル－１－ブチルオキシ基、２－エチル－１－ブチルオキシ基、３，３－ジメチル－２－ブチルオキシ基、２，３－ジメチル－２－ブチルオキシ基等があげられる。

本明細書における「C_{1-6}アルキルチオ基」とは前記定義の「C_{1-6}アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、１－プロピルチオ基、２－プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

本明細書における「C_{2-7}アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C_{1-6}アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、１－プロピルオキシカルボニル基、２－プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

本明細書における「C_{2-7}アルキルカルボニル基」とは前記定義の「C_{1-6}アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、１－プロピルカルボニル基、２－プロピルカルボニル基等があげられる。

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中における「C_{6-10}アリール基」とは、炭素数６～１０の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基などが挙げられる。

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

本明細書における「５～１０員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が５ないし１０であり、環を構成する原子中に１または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の

環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「５〜１０員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、１，２，４−トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

本明細書における「５〜１０員ヘテロアリール基」とは、前記「５〜１０員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を１または２個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「４〜８員ヘテロ環」とは、

▲１▼環を構成する原子の数が４ないし８であり、

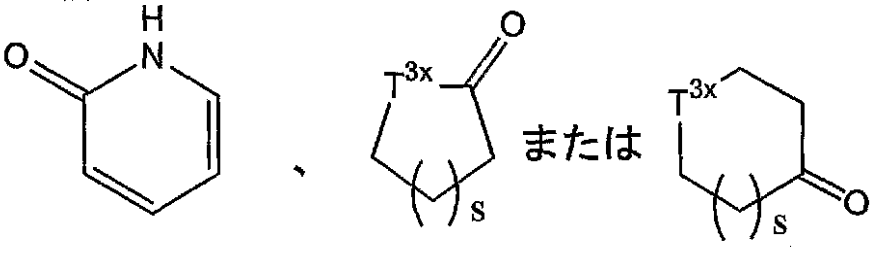
▲２▼環を構成する原子中に１〜２個のヘテロ原子を含有し、

▲３▼環中に二重結合を１〜２個含んでいてもよく、

▲４▼環中にカルボニル基を１〜３個含んでいてもよい、

▲５▼単環式である非芳香族性の環を意味する。

４〜８員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



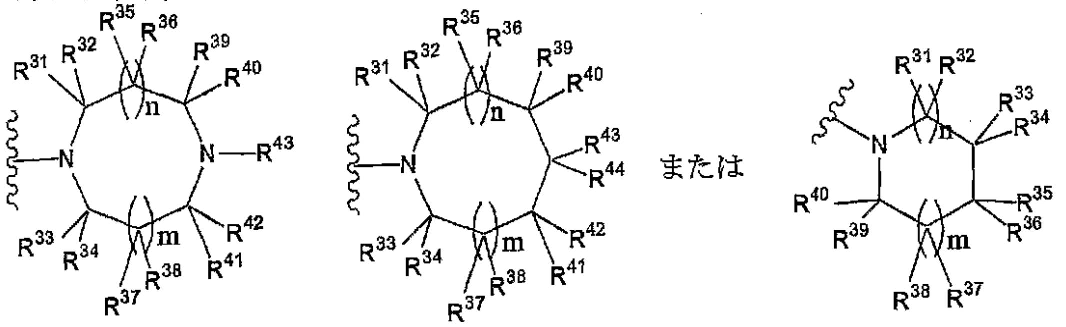
（式中、ｓは１〜３の整数を意味し、T^{3x}はメチレン基、酸素原子または式−NT^{4x}−（式中、T^{4x}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。）で表わされる環などをあげることができる。当該「４〜８員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン−２−オン環、チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「４〜８員ヘテロ環式基」とは、前記「４〜８員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を１または２個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「４〜８員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン−１−イル基、ピロリジン−１−イル基またはモルフォリン−４−イル基を意味する。

本明細書中において表わされる「C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基」とは前記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C_{6-10}アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、３−フェニル−１−プロピル基などがあげられる。

本明細書における「５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」とは前記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「５〜１０員ヘテロアリール基」で置

換した基を意味し、具体的には例えば、２－ピリジルメチル基、２－チエニルメチル基などがあげられる。
本明細書における「４～８員ヘテロ環C_{1-6}アルキル基」とは前記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「４～８員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。
本明細書における「環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、
▲１▼環式基の環を構成する原子の数が４ないし１２であり、
▲２▼環式基の環を構成する原子中に１または２個の窒素原子を含有し、
▲３▼単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。
具体的には、式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。R^{31}～R^{44}は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基（下記置換基Ｓ群）から選ばれる基または水素原子を意味する。R^{31}～R^{44}におけるいずれか２つは一緒になってC_{1-6}アルキレン基を形成してもよい。）で表わされる基を意味する。
本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて１または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基Ｓ群から選ばれる基をあげることができる。
＜置換基Ｓ群＞
（１）ハロゲン原子、
（２）水酸基、
（３）メルカプト基、
（４）ニトロ基、
（５）シアノ基、
（６）ホルミル基、
（７）カルボキシル基、
（８）トリフルオロメチル基、
（９）トリフルオロメトキシ基、
（１０）アミノ基
（１１）オキソ基
（１２）イミノ基および
（１３）式$-T^{1x}-T^{2x}$（式中、T^{1x}は単結合、C_{1-6}アルキレン基、酸素原子、式－ＣＯ－、式－Ｓ－、式－Ｓ（Ｏ）－、式$-S(O)_2-$、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式$-NR^T-$、式$-CO-NR^T-$、式$-NR^T-CO-$、式$-SO_2-NR^T-$、式$-NR^T-SO_2-$、式$-NH-CO-NR^T-$または式$-NH-CS-NR^T-$で表わされる基を意味する；
T^{2x}は水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、５～１０員ヘテロアリール基または４～８員ヘテロ環式基を意味する；R^Tは水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基またはC_{2-6}アルキニル基を意味する。

ただし、T^{2x}およびR^{T}はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基からなる群。

＜置換基T群＞

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基およびC_{2-7}アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

当該＜置換基S群＞として好ましくは、

（１）ハロゲン原子、

（２）水酸基、

（３）シアノ基、

（４）カルボキシル基、

（５）トリフルオロメチル基、

（６）トリフルオロメトキシ基、

（７）アミノ基

（８）C_{1-6}アルキル基、

（９）C_{3-8}シクロアルキル基、

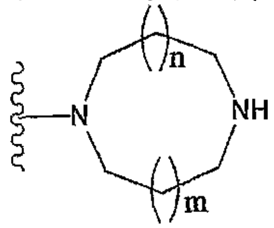
（１０）C_{2-6}アルケニル基、

（１１）C_{2-6}アルキニル基、

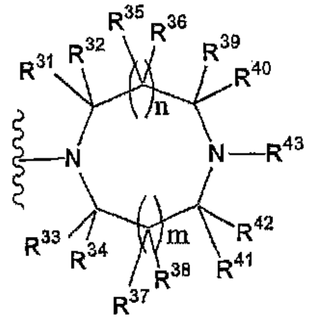
（１２）フェニル基および

（１３）C_{1-6}アルコキシ基からなる群をあげることができる。

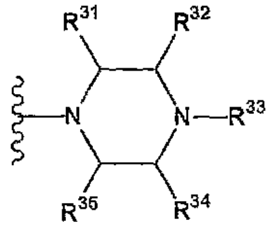
本明細書における「置換基を有していてもよい式

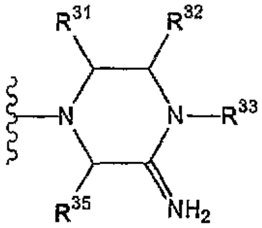


（式中、nおよびmはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基」とは、式

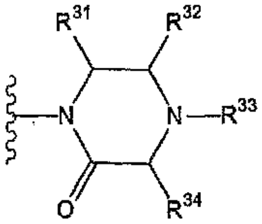


（式中、R^{31}～R^{44}は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基（上記記置換基S群）から選ばれる基または水素原子を意味し、nおよびmはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基を意味する。このうちｍ＝ｎ＝０である基が好ましい。より好ましくは、式

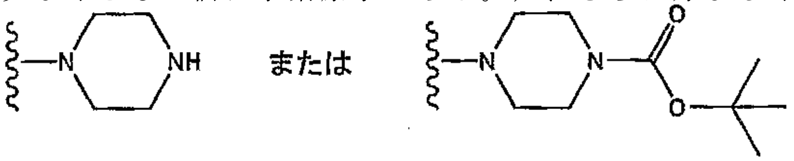




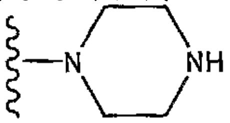
または



（式中、R３１、R３２、R３３、R３４およびR３５は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基（上記置換基Ｓ群）または水素原子を意味する。）で表わされる基を意味し（ただしR３１、R３２、R３３、R３４およびR３５のうち少なくとも３個は水素原子である。）、さらに好ましくは、式

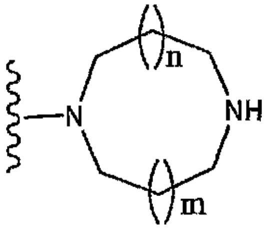


で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

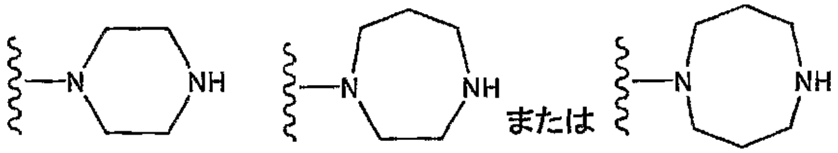


で表される基を意味する。

本明細書における「式

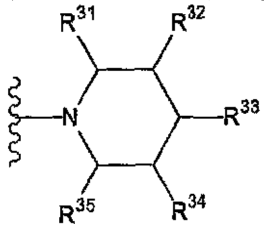


（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基」とは、下記式

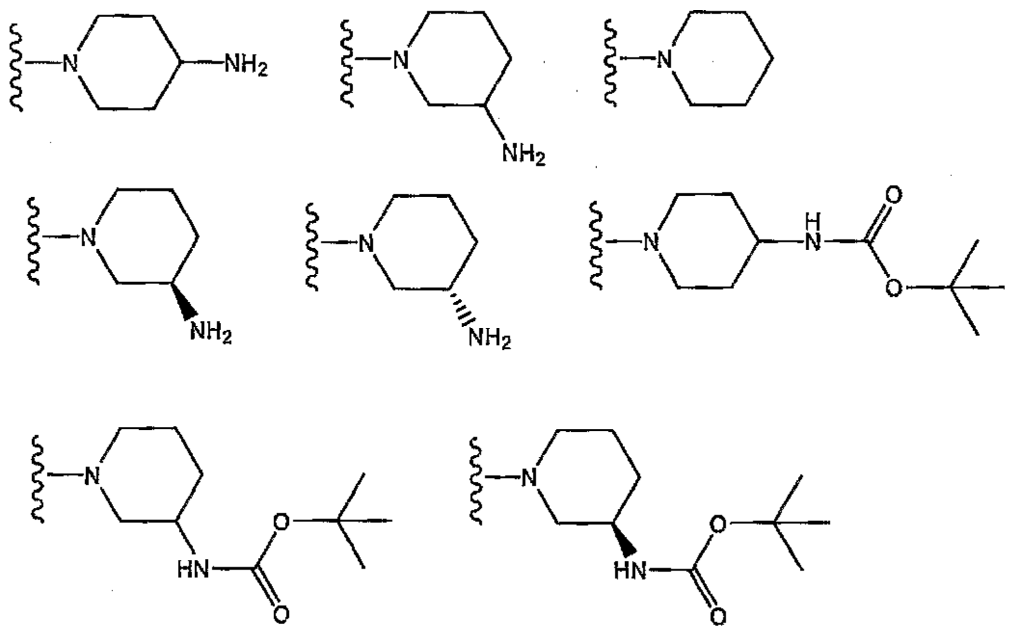


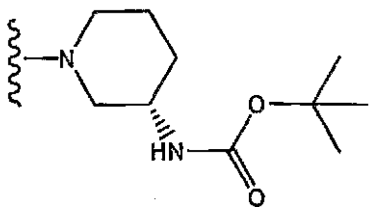
を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基（上記記置換基Ｓ群）を１または複数個有していてもよい「ピペリジン－１－イル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」において好ましくは、式

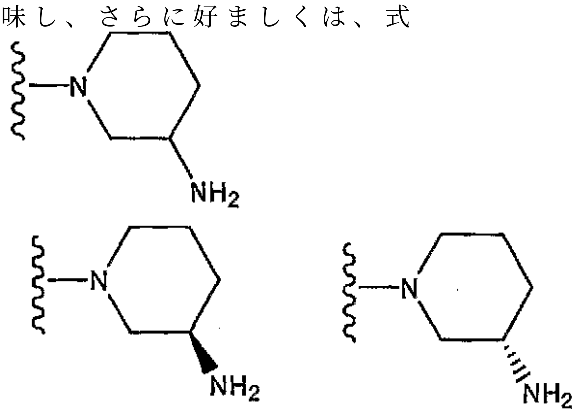


（式中、R３１、R３２、R３３、R３４およびR３５は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基（上記置換基Ｓ群）または水素原子を意味する。）で表わされる基を意味し（ただしR３１、R３２、R３３、R３４およびR３５のうち少なくとも３個は水素原子である。）、好ましくは、式



または 

で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式



で表される基を意味する。

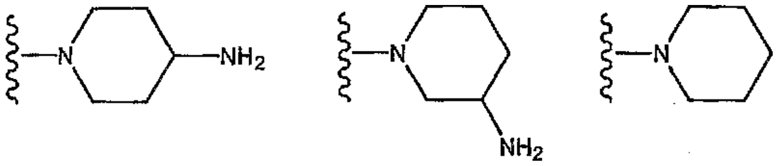
本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を１または複数個有していてもよい「アゼチジン－１－イル基」を意味する。

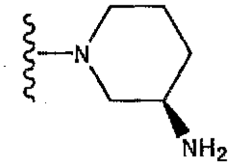
本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を１または複数個有していてもよい「ピロリジン－１－イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を１または複数個有していてもよい「ピペリジン－１－イル基」を意味する。

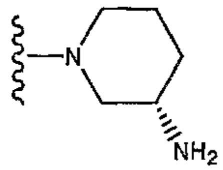
本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン－１－イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を１または複数個有していてもよい「アゼパン－１－イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を１個有していてもよい「ピペリジン－１－イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」とは、具体的には例えば、

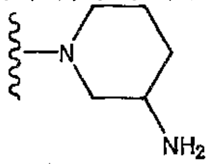


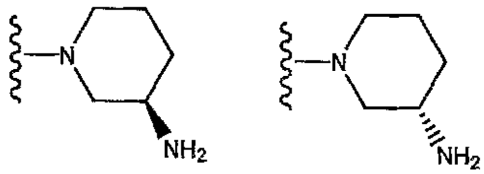


または



で表わされる基を意味し、好ましくは、





で表される基を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を１個有していてもよい「アゼチジン－１－イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を１個有していてもよい「ピロリジン－１－イル基」を意味する。

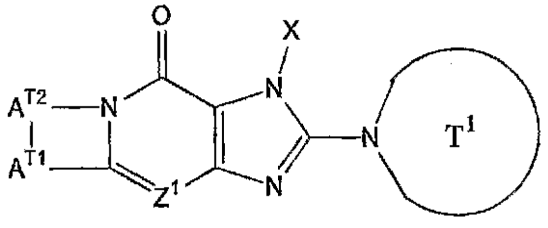
本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を１個有していてもよい「ピペリジン－１－イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を１個有していてもよい「アゼパン－１－イル基」を意味する。

本明細書中、上記置換基Ｂ群における「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を１または複数個有していてもよい「C_{1-6}アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、式$-NR^{3T}COR^{4T}$、式$-CONR^{3T}R^{4T}$（式中、R^{3T}およびR^{4T}は、それぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群から選ばれる１から２個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基を意味する。

前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、R^1およびR^2は、それぞれ独立して、式$-A^0-A^1-A^2$（式中、A^0、A^1およびA^2は、それぞれ前記定義と同意義である。）で表わされる基を意味するが、A^0およびA^1がともに単結合である場合は「$-A^0-A^1-$」で１つの結合を意味する。

前記式（Ｉ）において、「Z^2が式$-CR^2=$である場合、R^1およびR^2が一緒になって５～７員環を形成しても良い」とは、前記一般式（Ｉ）で表わされる化合物において、式



(II)

（式中、Z^1、ＸおよびT^1は前記定義と同意義である；A^{T1}は、酸素原子、硫黄原子

、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A^{T2}は、置換基を有していても良いC_{2-6}アルキレン基を意味する。）で表わされる化合物（ＩＩ）を含むことを意味する。該式（ＩＩ）において、A^{T1}は、酸素原子が好ましい。また、A^{T2}は、好ましくはC_{2-4}アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を１個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、２－シアノベンジル基、３－シアノベンジル基、または４－シアノベンジル基を意味する。

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を１個およびシアノ基を１個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、２－シアノ－４－フルオロベンジル基、２－シアノ－６－フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式$-CONH_2$を１個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、２－カルバモイルフェノキシ基、３－カルバモイルフェノキシ基または４－カルバモイルフェノキシ基を意味する。

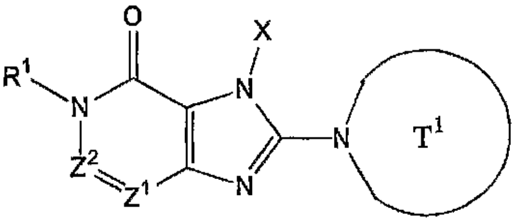
本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

本発明は下記一般式（Ｉ）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。



(I)

〔式中、T^1は環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基を意味する；

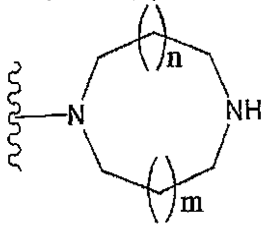
Ｘは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する；

Z^1およびZ^2はそれぞれ独立して、窒素原子または式$-CR^2=$で表わされる基を意味する；

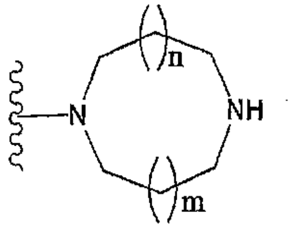
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、式$-A^0-A^1-A^2$（式中、A^0は、単結合または下記置換基Ｂ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；

A^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、

式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－ＮＲ^{A}－、式－ＣＯ－ＮＲ^{A}－、式－ＮＲ^{A}－ＣＯ－、式－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{A}－または式－ＮＲ^{A}－ＳＯ$_{2}$－を意味する；
Ａ^{2}およびＲ^{A}は、それぞれ独立して水素原子、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、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{6-10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基またはＣ$_{2-7}$アルキルカルボニル基を意味する。
ただし、Ａ^{2}およびＲ^{A}はそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。Ｚ^{2}が式－ＣＲ^{2}＝である場合、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が一緒になって５～７員環を形成しても良い。
ただし、▲１▼Ｒ^{1}が水素原子でありＺ^{1}が窒素原子であり、かつＺ^{2}が－ＣＨ＝である場合、▲２▼Ｚ^{1}が窒素原子であり、かつＺ^{2}が－Ｃ（ＯＨ）＝である場合を除く。
＜置換基Ｂ群＞
置換基Ｂ群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{6-10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基、式－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ^{B1}－Ｒ^{B2}、式－ＮＲ^{B1}－ＣＯ－Ｒ^{B2}、式－ＮＲ^{B1}－Ｒ^{B2}（式中、Ｒ^{B1}およびＲ^{B2}はそれぞれ独立して水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－Ｒ^{B3}（式中、Ｒ^{B3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－Ｒ^{B4}－Ｒ^{B5}および式－ＣＨ$_{2}$－ＣＯ－Ｒ^{B4}－Ｒ^{B5}（式中、Ｒ^{B4}は単結合、酸素原子または式－ＮＲ^{B6}－を意味し、Ｒ^{B5}およびＲ^{B6}はそれぞれ独立して水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{6-10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基または５～１０員ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
このような一般式（Ｉ）で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、たとえば、下記の化合物が挙げられる。
（１）Ｚ^{1}およびＺ^{2}のいずれか一方のみが窒素原子である化合物。
（２）Ｚ^{1}が窒素原子であり、Ｚ^{2}が式－ＣＲ^{2}＝（式中、Ｒ^{2}は前記Ｒ^{2}と同意義である。）で表わされる基である化合物。
（３）Ｚ^{2}が窒素原子であり、Ｚ^{1}が式－ＣＲ^{2}＝（式中、Ｒ^{2}は前記Ｒ^{2}と同意義である。）で表わされる基である化合物。
（４）Ｔ^{1}が置換基を有していてもよい式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基または置換基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である化合物。
（５）Ｔ^{1}が式



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である化合物。

（６）$Ｔ^{1}$がピペラジン－１－イル基または３－アミノピペリジン－１－イル基である化合物。

（７）$Ｔ^{1}$がピペラジン－１－イル基である化合物。

（８）Ｘが式$－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}$（式中、$Ｘ^{1}$は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；$Ｘ^{2}$は置換基を有していてもよい$Ｃ_{2-6}$アルケニル基、置換基を有していてもよい$Ｃ_{2-6}$アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である化合物。

（９）Ｘが式$－Ｘ^{11}－Ｘ^{12}$（式中、$Ｘ^{11}$は単結合またはメチレン基を意味する；$Ｘ^{12}$は$Ｃ_{2-6}$アルケニル基、$Ｃ_{2-6}$アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である化合物。

（１０）前記式$－Ｘ^{11}－Ｘ^{12}$で表されるＸにおいて、置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および$Ｃ_{2-7}$アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を２位に有していてもよいフェニル基である化合物。

（１１）Ｘが３－メチル－２－ブテン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、ベンジル基または２－クロロフェニル基である化合物。

（１２）Ｘが２－ブチン－１－イル基である化合物。

（１３）$Ｒ^{1}$が水素原子または式$－Ａ^{10}－Ａ^{11}－Ａ^{12}$で表わされる基である化合物。該式中、$Ａ^{10}$は、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキレン基を意味する；

$Ａ^{11}$は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$Ａ^{12}$は、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-6}$アルキル基、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基、$Ｃ_{1-6}$アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$－ＮＲ^{C1}－Ｒ^{C2}$（式中、$Ｒ^{C1}$および$Ｒ^{C2}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$－ＣＯ－Ｒ^{C3}－Ｒ^{C4}$および式$－ＣＨ_{2}－ＣＯ－Ｒ^{C3}－Ｒ^{C4}$（式中、$Ｒ^{C3}$は単結合、酸素原子または式$－ＮＲ^{C5}－$を意味し、$Ｒ^{C4}$および$Ｒ^{C5}$はそれぞれ独立して水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

（１４）$Ｒ^{1}$が、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール$Ｃ_{1-6}$アルキル基である化合物。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{C1}－R^{C2}（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{C3}－R^{C4}および式－CH_2－ＣＯ－R^{C3}－R^{C4}（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式－NR^{C5}－を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

（１５）R^1を表す式－A^{10}－A^{11}－A^{12}で表される基において、前記置換基Ｃ群が、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である化合物。

（１６）R^1が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、２－メトキシエチル基または４－メトキシカルボニル－ピリジン－２－イル基である化合物。

（１７）R^1が、メチル基または２－シアノベンジル基である化合物。

（１８）R^2が、水素原子、シアノ基、または式－A^{21}－A^{22}で表わされる基である化合物。

該式中、A^{21}が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－NR^{A2}－、式－ＣＯ－NR^{A2}－または式－NR^{A2}－ＣＯ－を意味する；A^{22}およびR^{A2}は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。ただし、A^{22}およびR^{A2}はそれぞれ独立して下記置換基Ｄ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。

＜置換基Ｄ群＞

置換基Ｄ群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{D1}－R^{D2}（式中、R^{D1}およびR^{D2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{D3}（式中、R^{D3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式－ＣＯ－R^{D4}－R^{D5}（式中、R^{D4}は単結合、酸素原子または式－NR^{D6}－を意味し、R^{D5}およびR^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{3-8}シクロアルキル基またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

（１９）R^2が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式－$CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基または式－A^{23}－A^{24}（式中、A^{23}が、酸素原子、硫黄原子または式－NR^{A3}－を意味する；A^{24}およびR^{A3}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基を意味する。）で表わされる基である化合物。

＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式－$CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。

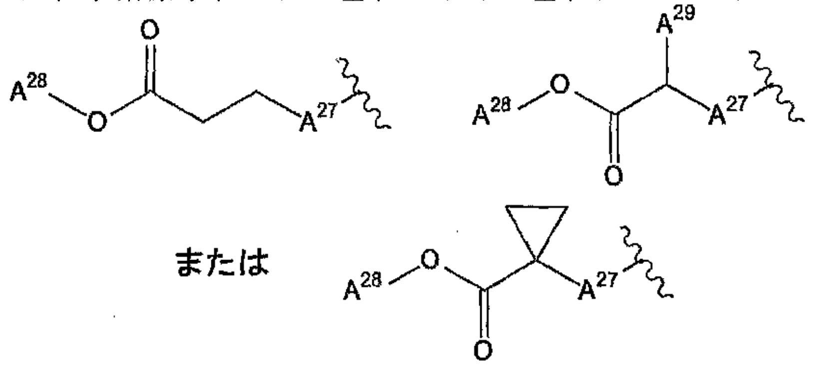
（２０）R^2が、水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基または式－A^{25}－A^{26}

（式中、A^{25}が、酸素原子、硫黄原子または式－NR^{A4}－を意味する；A^{26}およびR^{A4}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているC_{3-8}シクロアルキル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているフェニル基）で表わされる基である化合物。

＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、式－$CONR^{D7}R^{D8}$（式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基からなる群を意味する。

（２１）R^2が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



（式中、A^{27}は酸素原子、硫黄原子または－ＮＨ－を意味する；

A^{28}およびA^{29}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基である化合物。

（２２）R^2が水素原子、シアノ基または２－カルバモイルフェニルオキシ基である化合物。

このうち、Z^1およびZ^2に関しては、（１）～（３）の順で、（３）がより好ましい。T^1に関しては、（４）～（７）の順で、（７）がより好ましい。Ｘに関しては、（８）～（１２）の順で、（１２）がより好ましい。R^1に関しては（１３）～（１７）の順で、（１７）がより好ましい。R^2に関しては（１８）～（２２）の順で、（２２）がより好ましい。

さらに、前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、（１）～（３）、（４）～（７）、（８）～（１２）、（１３）～（１７）、（１８）～（２２）からなる群から２～５の態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を挙げることができる。

より具体的な組み合わせとして、好ましくは、たとえば下記の組み合わせの化合物を挙げることができる。

（ｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（１）、（４）、（８）、（１３）、（１８）である化合物。

（ｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１１）、（１６）、（１９）である化合物。

（ｉｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１１）、（１６）、（２０）である化合物。

（ｉｖ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１１）、（１６）、（２１）である化合物。

（ｖ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１１）、（１６）、（２２）である化合物。

（ｖｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1

、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１２）、（１７）、（１９）である化合物。

（ｖｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１２）、（１７）、（２０）である化合物。

（ｖｉｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１２）、（１７）、（２１）である化合物。

（ｉｘ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（２）、（６）、（１２）、（１７）、（２２）である化合物。

（ｘ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１１）、（１６）、（１９）である化合物。

（ｘｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１１）、（１６）、（２０）である化合物。

（ｘｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１１）、（１６）、（２１）である化合物。

（ｘｉｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１１）、（１６）、（２２）である化合物。

（ｘｉｖ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１２）、（１７）、（１９）である化合物。

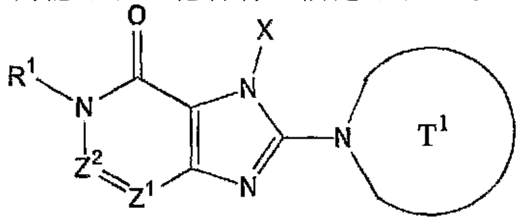
（ｘｖ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１２）、（１７）、（２０）である化合物。

（ｘｖｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１２）、（１７）、（２１）である化合物。

（ｘｖｉｉ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物において、Z^1およびZ^2、T^1、Ｘ、R^1、R^2が、それぞれ、前記（３）、（６）、（１２）、（１７）、（２２）である化合物。

これらのうち、（ｉｉ）～（ｉｘ）については、（ｉｉ）～（ｉｘ）の順でより好ましい。また、（ｘ）～（ｘｖｉｉ）については、（ｘ）～（ｘｖｉｉ）の順でより好ましい。

以下、一般式（Ｉ）で表される具体的な化合物について、下記表に挙げることができるが、本発明は、以下に列記された化合物に限定されるものではない。



(I)

表中の略号は下記を意味する。

Ｐ１：ピペラジン－１－イル基、Ｐ２：３－アミノ－ピペリジン－１－イル基、２Ｂｔｙｎ：２－ブチン－１－イル基、３Ｍｅ２Ｂｔｅｎ：３－メチル－２－ブテン－１－イル基、Ｍｅ：メチル基、Ｅｔ：エチル基、２－ＣＮＢｅｎ：２－シアノベンジル基、６Ｆ２ＣＮＢｅｎ：６－フルオロ－２－シアノベンジル基、Ｐｈｅｎｅｔｈｙｌ：２－フェニルエチル基、２Ｐｈ２ＯｘＥｔ：２－フェニル－２－オキソエチル基、－ＣＲ２＝：－CR^2

=

	Z^1	Z^2	T^1	X	R^1	R^2
1	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-H
2	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-CN
3	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-OMe
4	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et$
5	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$-O-CH_2-CO_2Et$
6	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et$
7	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$-S-CH_2-CO_2Me$
8	N	−CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
9	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
10	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
11	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
12	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et$
13	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-O-CH_2-CO_2Et$
14	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et$
15	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-S-CH_2-CO_2Me$
16	N	−CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
17	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
18	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
19	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
20	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et$
21	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-O-CH_2-CO_2Et$
22	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et$
23	N	−CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-S-CH_2-CO_2Me$

24	N	−CR2＝	P1	2Btyn	6F2CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
25	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
26	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
27	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe
28	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
29	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH_2-CO_2Et
30	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
31	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH_2-CO_2Me
32	N	−CR2＝	P1	2Btyn	Phenethyl	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
33	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
34	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
35	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
36	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
37	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH_2-CO_2Et
38	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
39	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH_2-CO_2Me
40	N	−CR2＝	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
41	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-H
42	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-CN
43	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-OMe
44	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
45	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-O-CH_2-CO_2Et
46	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
47	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	-S-CH_2-CO_2Me
48	N	−CR2＝	P2	2Btyn	-CH_3	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
49	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

50	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
51	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
52	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
53	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH_2-CO_2Et
54	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
55	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH_2-CO_2Me
56	N	—CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
57	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
58	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
59	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
60	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
61	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH_2-CO_2Et
62	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
63	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH_2-CO_2Me
64	N	—CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
65	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
66	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
67	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
68	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
69	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH_2-CO_2Et
70	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
71	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH_2-CO_2Me
72	N	—CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
73	N	—CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
74	N	—CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
75	N	—CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe

76	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C_2H_4-1-CO_2Et
77	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH_2-CO_2Et
78	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC_3H_4-1-CO_2Et
79	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH_2-CO_2Me
80	N	−CR2＝	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	-H
82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	-CN
83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	-OMe
84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	-$CONH_2$
85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	-O-CH_2-CO_2Et
86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH_3	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-$CONH_2$
91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH_2-CO_2Et
92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-$CONH_2$
97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH_2-CO_2Et
98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
101	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe

102	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-$CONH_2$
103	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH_2-CO_2Et
104	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
105	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-$CONH_2$
109	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH_2-CO_2Et
110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
111	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	-H
112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	-CN
113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	-OMe
114	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	-$CONH_2$
115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	-O-CH_2-CO_2Et
116	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH_3	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-$CONH_2$
121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH_2-CO_2Et
122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
125	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-$CONH_2$
127	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH_2-CO_2Et

128	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
129	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
130	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
131	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
132	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	$-CONH_2$
133	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	$-O-CH_2-CO_2Et$
134	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
135	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
136	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
137	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
138	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-CONH_2$
139	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-O-CH_2-CO_2Et$
140	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
141	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
142	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-CN
143	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-OMe
144	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	$-CONH_2$
145	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	$-O-CH_2-CO_2Et$
146	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
147	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
148	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
149	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
150	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	$-CONH_2$
151	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	$-O-CH_2-CO_2Et$
152	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
153	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H

154	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
155	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe
156	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	$-CONH_2$
157	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	$-O-CH_2-CO_2Et$
158	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
159	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
160	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
161	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-OMe
162	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	$-CONH_2$
163	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	$-O-CH_2-CO_2Et$
164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe
168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	$-CONH_2$
169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	$-O-CH_2-CO_2Et$
170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	ｶﾙﾊﾞﾓｲﾙﾌｪﾆﾙｵｷｼ基
171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-H
172	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	-CN
173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	$-CH_3$	$-CO_2Me$
174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
175	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
176	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	$-CO_2Me$
177	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
178	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
179	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-CO_2Me$

180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	$-CO_2Me$
183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$
186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	$-CH_3$	-CN
188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	$-CH_3$	$-CO_2Me$
189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	$-CO_2Me$
192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	$-CO_2Me$
195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H
196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	$-CO_2Me$
198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$
201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	-H
202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	-CN
203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	$-CH_3$	$-CO_2Me$
204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN

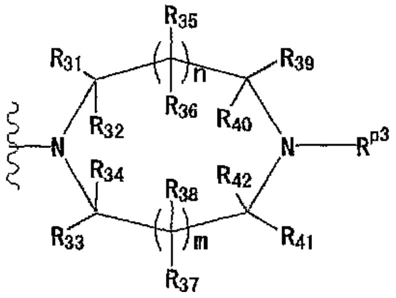
206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	$-CO_2Me$
207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	$-CO_2Me$
210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	$-CO_2Me$
213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$
216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-H
217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	-CN
218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	$-CH_3$	$-CO_2Me$
219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	$-CO_2Me$
222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	$-CO_2Me$
225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	$-CO_2Me$
228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	$-CO_2Me$

これらの例示化合物のうち、好ましくは、上記例示化合物番号１、２、４、６、７、８、１０、１３、１６、４１、４２、４４、５０、５３、８１、８５、８６、８７、１１１、１４１、１８３の化合物が挙げられ、さらに好ましくは例示化合物番号２、４、８、１０、８１、８７、１１１の化合物が挙げられる。

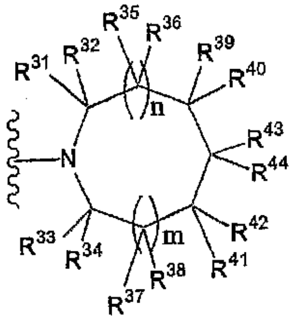
［一般合成方法］

本発明にかかる前記式（Ｉ）で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。以下、製造方法における各記号の意味について説明する。R^{31}～R^{42}、ｎ、ｍ、R^{1}

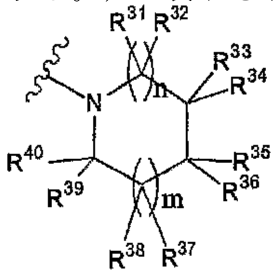
、R^2、X、A^0、A^1、A^2、R^AおよびT^1は、前記定義と同意義を意味する。
U^1およびU^3はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p−トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。
R^{p1}、R^{p2}およびR^{p3}は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの−NHの保護基を示す。
R^{p4}はt−ブチルジメチルシリル基、t−ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。
R^{p5}はN，N−ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、t−ブトキシカルボニル等のNH保護基を示す。
U^2およびU^4は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p−トルエンスルフォニルオキシ基、式−B（OH）$_2$、４，４，５，５−テトラメチル−１，３，２−ジオキサボラン−２−イル基、式−Sn（R^z）$_3$（式中、R^zはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。
R^{x2}は、式−O−A^2で表わされる基、式−S−A^2で表わされる基、式−N（R^A）A^2で表わされる基、置換基を有していても良い４〜８ヘテロ環式基（例えば１−ピロリジニル基、１−モルフォリニル基、１−ピペラジニル基または１−ピペリジル基など）などを意味する。
R^{x3}は、シアノ基、置換基を有していても良いC_{1-6}アルキル基、置換基を有していても良いC_{3-8}シクロアルキル基、置換基を有していても良いC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していても良いC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していても良いC_{6-10}アリール基などの式−A^0−A^1−A^2で表わされる基を意味する。
A^{2COOR}はエステル基を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
A^{2COOH}はカルボン酸を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
A^{2NO2}はニトロ基を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
A^{2NH2}はアミノ基を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
A^{2CN}はニトリル基を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
A^{CONH2}はカルボン酸アミド基を含有する、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５〜１０員ヘテロアリール基、４〜８員ヘテロ環式基、５〜１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
Mは、−MgCl、−MgBr、−Sn（R^z）$_3$（式中、R^zは前記定義と同意義を意味する。）などを意味する。
「室温」とは、２０〜３０℃程度の温度を意味する。
T^{1a}はT^1で表わされる基と同意義、または式



で表わされる基、式



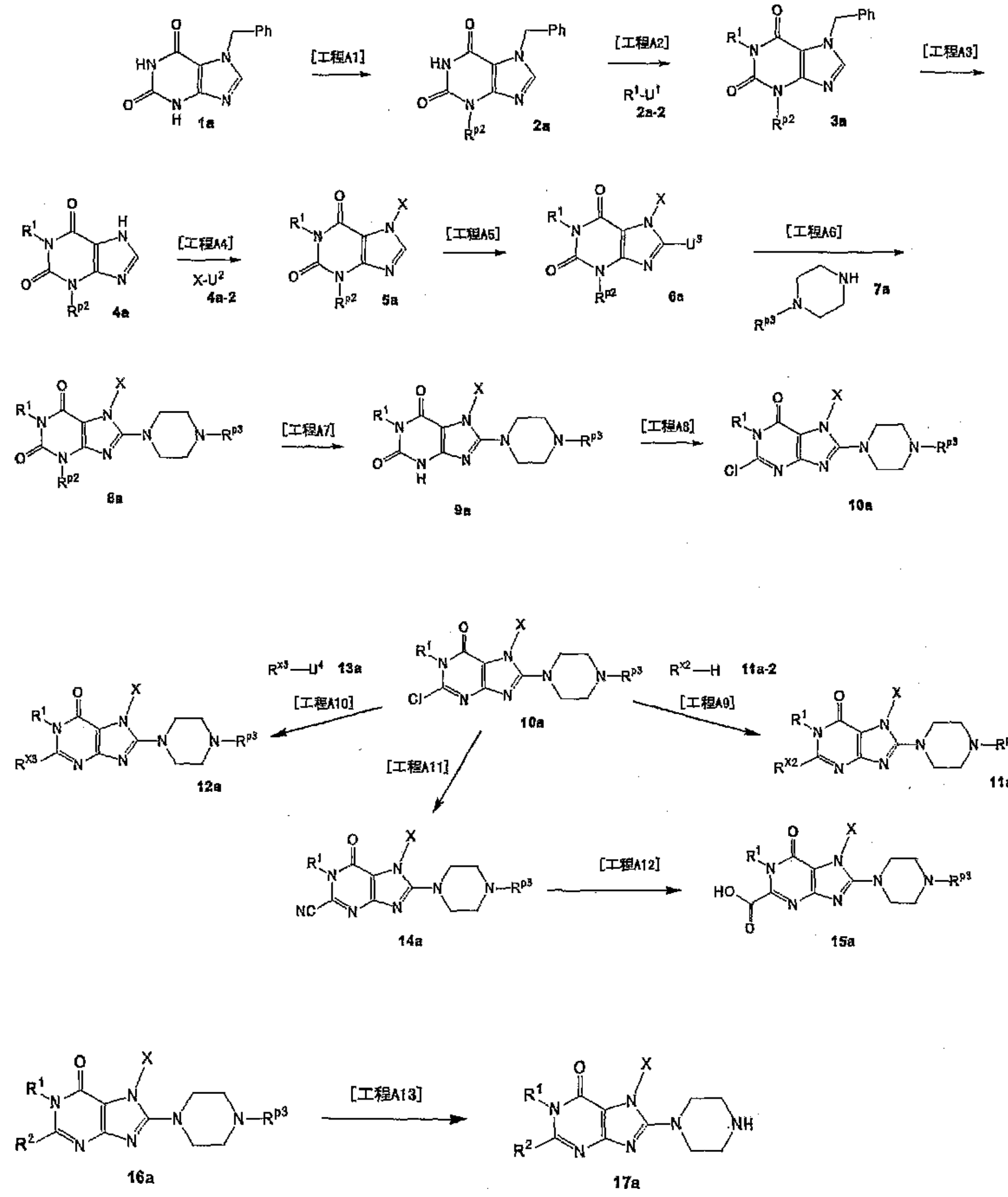
（式中Ｒ^{31}～Ｒ^{44}は前記定義と同意義を意味するが、Ｒ^{31}～Ｒ^{44}のうちいずれか１つは式－ＮＨ－Ｒ^{p3}を意味する。）で表わされる基または式



（式中Ｒ^{31}～Ｒ^{40}は前記定義と同意義を意味するが、Ｒ^{31}～Ｒ^{40}のうちいずれか１つは式－ＮＨ－Ｒ^{p3}を意味する。）で表わされる基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量（当量、質量％、重量比）は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

製造方法Ａ



［工程Ａ１］

化合物（１ａ）［ＣＡＳ　Ｎｏ．５６１６０－６４－６］に、－ＮＨ－の保護試薬を反応させ、化合物（２ａ）を得る工程である。反応条件は、用いる－ＮＨ－の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。－ＮＨ－の保護試薬としては、一般的に－ＮＨ－の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は１～２当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩基は１～５当量用いることが好ましい。反応温度は、０℃から１５０℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

［工程Ａ２］

化合物（２ａ）と化合物（２ａ－２）を反応させ、化合物（３ａ）を得る工程である。
化合物（２ａ－２）としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、１－ブロモ－２－ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、１～２当量用いることが好ましい。
反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。
反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は１～２当量用いることが好ましい。反応温度は、０℃から１５０℃で反応を行うことができる。
［工程Ａ３］
化合物（３ａ）の７位のベンジル基を脱離して化合物（４ａ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物（３ａ）から化合物（４ａ）を得ることができる。
反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は０．５～５０質量％用いることが好ましい。水素気圧は１～５気圧であることが好ましく、反応温度は、０℃から１５０℃で反応を行うことができる。
［工程Ａ４］
化合物（４ａ）と化合物（４ａ－２）を反応させ、化合物（５ａ）を得る工程である。
化合物（４ａ－２）としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、１－ブロモ－２－ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化物は、１～２当量用いることが好ましい。
反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。
反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を１～４当量用いることが好ましい。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。
銅触媒および塩基存在下、化合物（４ａ）と化合物（４ａ－２）を反応させ、化合物（５ａ）を得ることもできる。この場合、銅触媒を０．１～２当量、塩基を１～１０当量用いることが好ましい。
化合物（４ａ－２）としては、Ｘが置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基であり、U^2が、$-B(OH)_2$などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うこ

とができる。この場合、化合物（４ａ－２）を１～３当量用いることが好ましい。
この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドンなどを用いることができる。
塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅（ＩＩ）、トリフルオロ酢酸銅（ＩＩ）、塩化銅（ＩＩ）、よう化銅（ＩＩ）等を用いることができる。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。
［工程Ａ５］
化合物（５ａ）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（６ａ）を得る工程である。
ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、Ｎ－クロロこはく酸イミド、Ｎ－ブロモこはく酸イミド、Ｎ－ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は１～４当量用いることが好ましい。
反応溶媒としては、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。
［工程Ａ６］
化合物（６ａ）に化合物（７ａ）を反応させて、化合物（８ａ）を得る工程である。この場合、化合物（７ａ）は１～４当量用いることが好ましい。
反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、メタノール、エタノール、１，４－ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は０℃から２００℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は１～４当量用いることが好ましい。
［工程Ａ７］
化合物（８ａ）の３位の－ＮＨ－の保護基を脱保護により、化合物（９ａ）を得る工程である。反応条件は、脱離させる－ＮＨ－の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。
例えば$Ｒ^{ｐ２}$がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセン等の塩基を０℃から１５０℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は０．１～２当量用いることが好ましい。
また、$Ｒ^{ｐ２}$がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を０℃から１５０℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は１～５当量用いることが好ましい。
［工程Ａ８］
化合物（９ａ）をクロル化して、化合物（１０ａ）を得る工程である。
反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で１０～２００倍の量を用いることが好ましい。
なお、$Ｒ^{ｐ３}$がｔ－ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。
保護の条件としては特に制限されるものではないが、ｔ－ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ－ｔ－ブチル等の－ＮＨ－の保護試薬を０℃から１５０℃の温度で作用させて得られる。

［工程Ａ９］

化合物（１０ａ）に化合物（１１ａ－２）を反応させ、化合物（１１ａ）を得る工程である。

化合物（１１ａ－２）としては、$Ａ^{２}$－ＯＨで表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、$Ａ^{２}$（$Ｒ^{Ａ}$）ＮＨ等で表わされるアミン化合物、$Ａ^{２}$－ＳＨで表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物（１１ａ－２）は１～１０倍当量または重量比で５～１００倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は１～１０当量用いることが好ましい。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。

［工程Ａ１０］

化合物（１０ａ）と化合物（１３ａ）を、金属触媒存在下反応させ、化合物（１２ａ）を得る工程である。この場合、化合物（１３ａ）は１～５０当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は０．０１～２当量用いることが好ましい。

反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して１～５当量用いることが好ましい。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は０℃から１５０℃で、反応を行うことができる。

［工程Ａ１１］

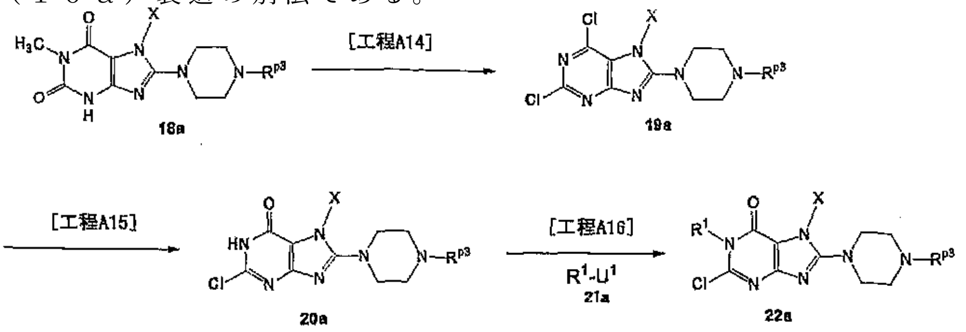
化合物（１０ａ）をシアノ化試薬と反応させ、化合物（１４ａ）を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は１～２０当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。

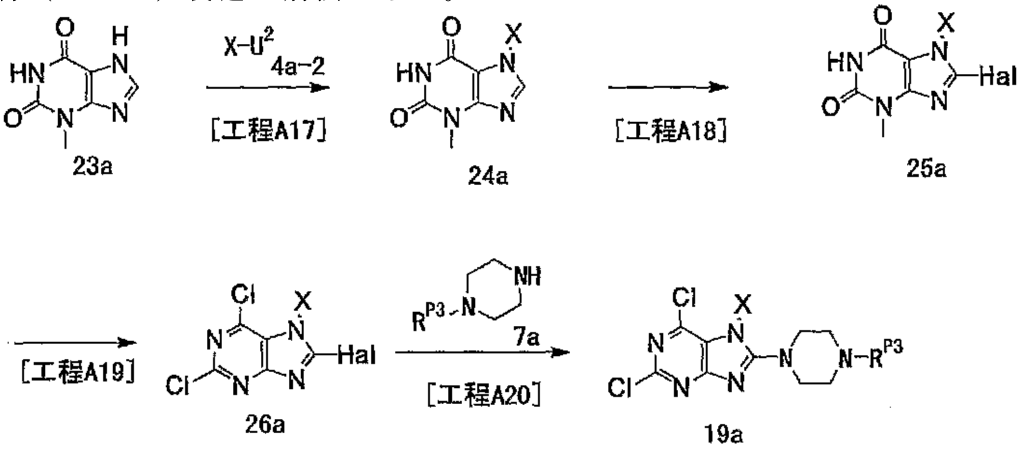
［工程Ａ１２］

化合物（１４ａ）のシアノ基を加水分解して、化合物（１５ａ）を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。
反応溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。
反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水（好ましくは３０％過酸化水素水）を加えて行うことができる。
反応温度は、０℃から１５０℃の温度で作用させて反応を行うことができる。
［工程Ａ１３］
化合物（１６ａ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（１７ａ）を得る工程である。化合物（１６ａ）として、化合物（１１ａ）、（１２ａ）、（１４ａ）、（１５ａ）などを用いることができる。
R^{p3}の脱保護反応の条件については、－ＮＨ－の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。
例えばR^{p3}がｔ－ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。
化合物（１０ａ）製造の別法である。

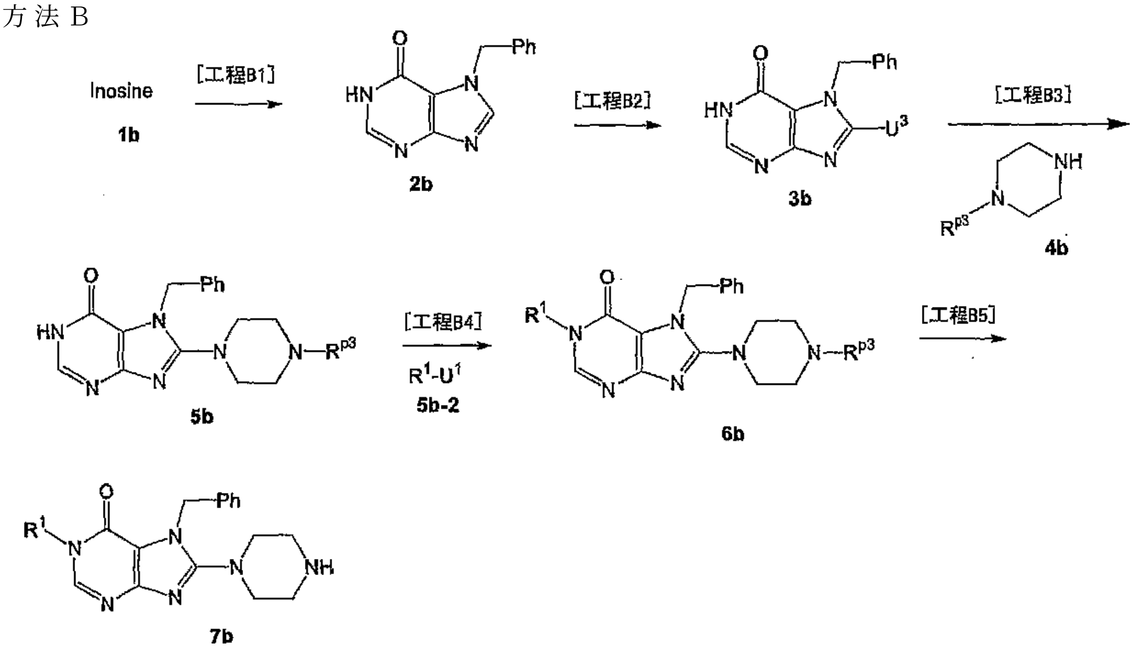


［工程Ａ１４］
化合物（１８ａ）をクロル化して、化合物（１９ａ）を得る工程である。
反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で１０～２００倍用いることが好ましい。
なお、R^{p3}がｔ－ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。
保護の条件としては特に制限されるものではないが、ｔ－ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、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、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ－ｔ－ブチル等の－ＮＨ－の保護試薬を０℃から１５０℃の温度で作用させて得られる。
［工程Ａ１５］
化合物（１９ａ）を部分加水分解して化合物（２０ａ）を得る工程である。
反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は１～１０当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒

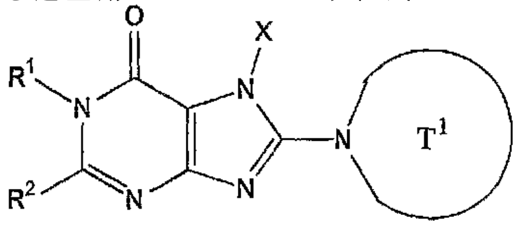
を用いることができる。反応温度は０℃から１００℃で反応を行うことができる。
［工程Ａ１６］
化合物（２０ａ）と化合物（２１ａ）を反応させ、化合物（２２ａ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
化合物（１９ａ）製造の別法である。



［工程Ａ１７］
化合物（２３ａ）［ＣＡＳ　Ｎｏ．１０７６−２２−８］と化合物（４ａ−２）を置換反応させることにより、化合物（２４ａ）を得る工程である。
製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ａ１８］
化合物（２４ａ）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（２５ａ）を得る工程である。
製造方法Ａの［工程Ａ５］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ａ１９］
化合物（２５ａ）をクロル化して、化合物（２６ａ）を得る工程である。
反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物（２５ａ）およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。
［工程Ａ２０］
化合物（２６ａ）と化合物（７ａ）を反応させて化合物（１９ａ）を得る工程である
製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の反応条件で反応を行うことができる。
製造方法Ｂ

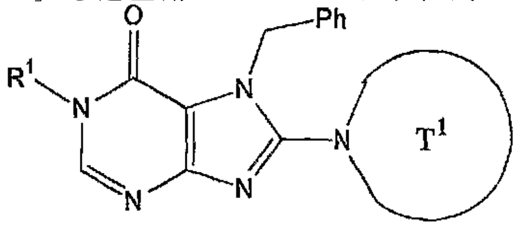


［工程Ｂ１］
化合物（１ｂ）をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物（２ｂ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを０℃から１５０℃の温度で作用させ、その後、３～１０当量の塩酸を加えて、０℃から１５０℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルブロマイドは１～３当量用いることが好ましい。
［工程Ｂ２］
化合物（２ｂ）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（３ｂ）を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Ａの［工程Ａ５］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｂ３］
化合物（３ｂ）に化合物（４ｂ）を反応させ、化合物（５ｂ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｂ４］
化合物（５ｂ）と化合物（５ｂ－２）を反応させ、化合物（６ｂ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｂ５］
化合物（６ｂ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（７ｂ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
製造方法Ｂ－２
上記製造方法Ａの［工程Ａ６］において、化合物（７ａ）のかわりに、$H-T^{1a}$で表わされる化合物（８ｂ）を、［工程Ａ６］と同様の条件下で反応させ、さらに上記［工程Ａ７］～［工程Ａ１３］を適宜用いることにより、式



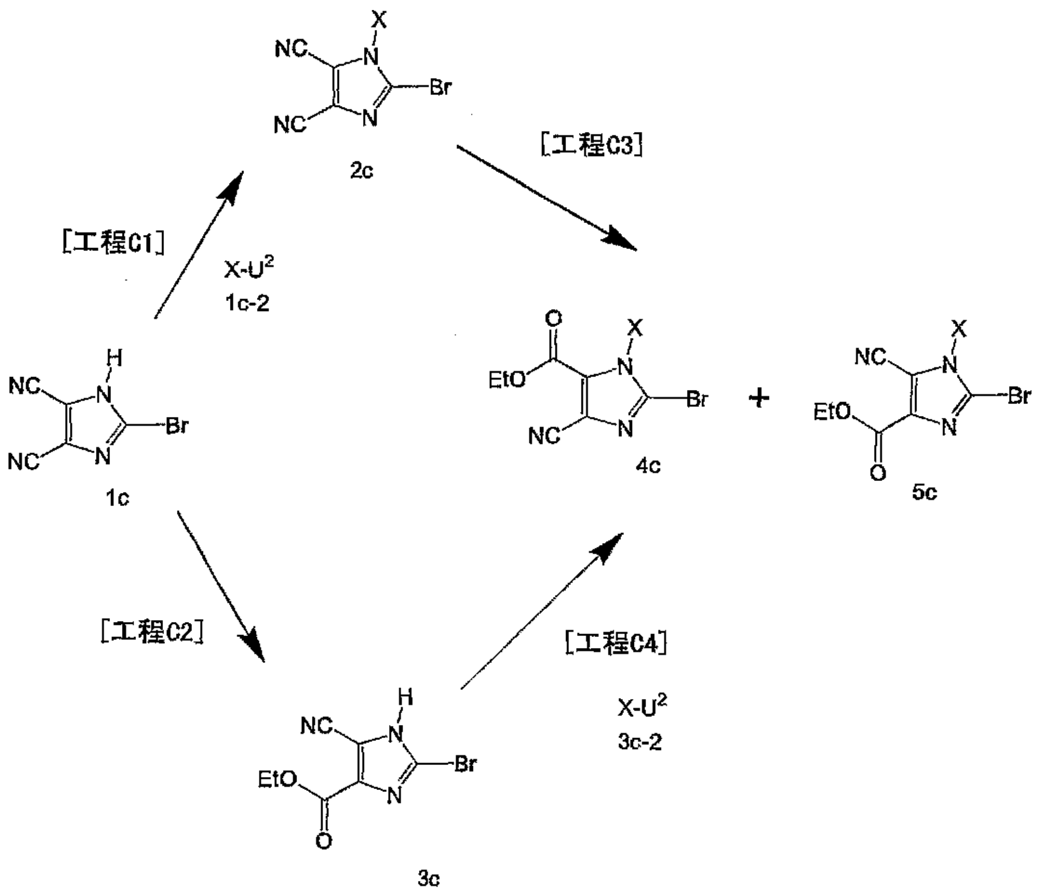
9b

で表わされる化合物（９ｂ）を得ることができる。
また、上記製造方法Ｂの［工程Ｂ３］において、化合物（３ｂ）のかわりに、$H-T^{1a}$で表わされる化合物（８ｂ）を、［工程Ｂ３］と同様の条件下で反応させ、さらに上記［工程Ｂ４］～［工程Ｂ６］を適宜用いることにより、式

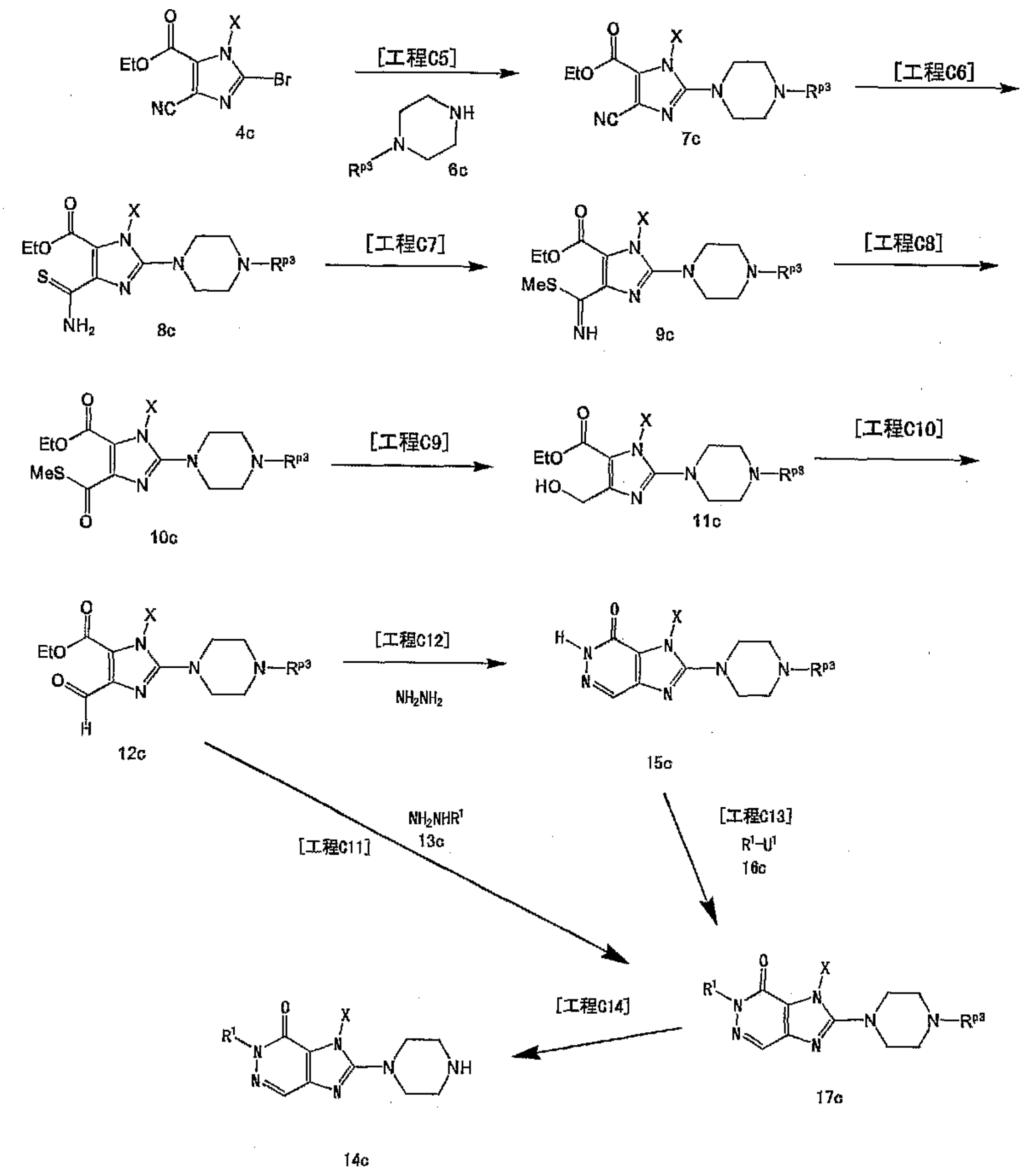


10b

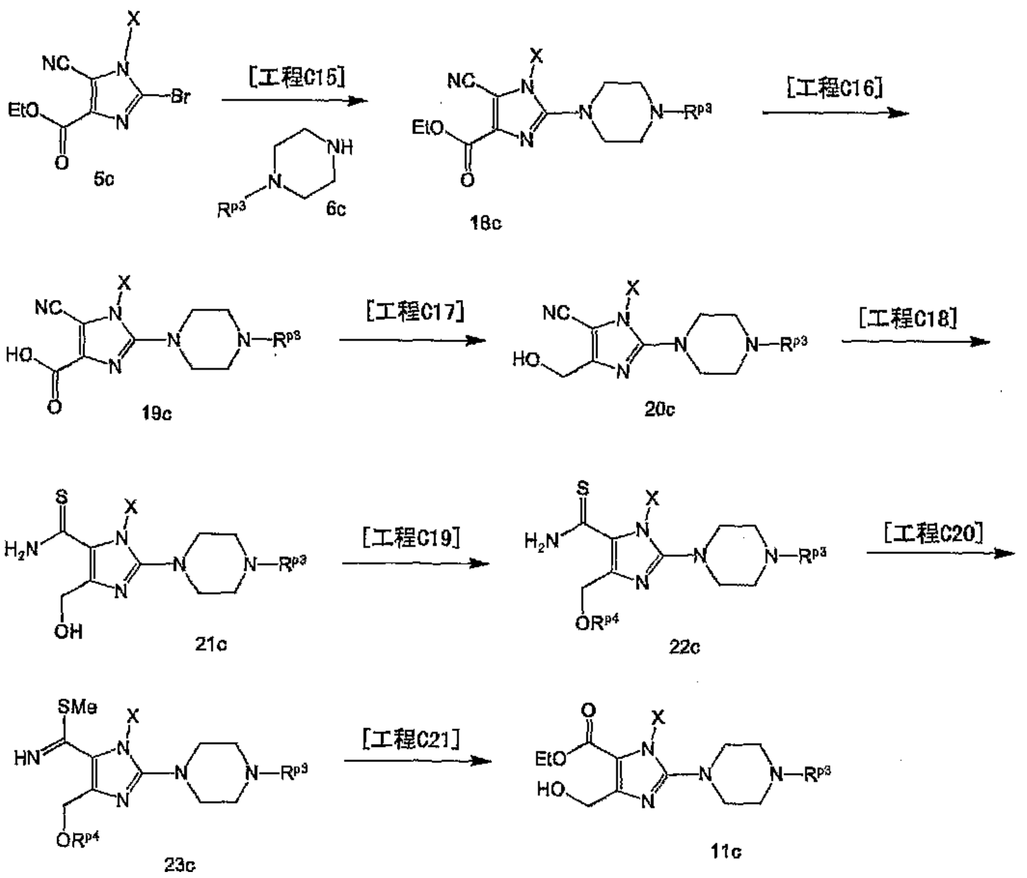
で表わされる化合物（１０ｂ）を得ることができる。化合物（８ｂ）として好ましくは、ピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステルなどをあげることができる。
製造方法Ｃ



X
NC
N
Br
NC
N
2c
[工程C3]
[工程C1]
X-U2
1c-2
H
NC
N
Br
NC
N
1c
O
X
EtO
N
Br
NC
N
4c
+
X
NC
N
Br
EtO
N
O
5c
[工程C2]
[工程C4]
X-U2
3c-2
H
NC
N
Br
EtO
N
O
3c



EtO
NC
X
Br
4c
[工程C5]
NH
Rp3
6c
7c
[工程C6]
S
NH2
8c
[工程C7]
MeS
NH
9c
[工程C8]
10c
[工程C9]
HO
11c
[工程C10]
H
12c
[工程C12]
NH2NH2
15c
NH2NHR1
13c
[工程C11]
[工程C13]
R1-U1
16c
R1
17c
[工程C14]
14c



［工程Ｃ１］
化合物（１ｃ）と化合物（１ｃ－２）を反応させ、化合物（２ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ２］
化合物（１ｃ）にエタノールを作用させ、化合物（３ｃ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物（２ｃ）のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物（３ｃ）を得ることができる。この場合、酸は１～２当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ３］
化合物（２ｃ）にエタノールを反応させ、化合物（４ｃ）および（５ｃ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ４］
化合物（３ｃ）と化合物（３ｃ－２）を反応させ、化合物（４ｃ）および（５ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの「工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ５］
化合物（４ｃ）に化合物（６ｃ）を反応させ、化合物（７ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ６］
化合物（７ｃ）のチオアミド化反応により、化合物（８ｃ）を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は２～１０当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は０℃から１５０℃で反応を行うことができる。
［工程Ｃ７］

化合物（８ｃ）のメチル化試薬を反応させ、化合物（９ｃ）を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜燐酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は１．０～１．５当量用いることが好ましい。
メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、０℃から５０℃の温度で反応を行い、化合物（９ｃ）を得ることができる。
メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜燐酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物（９ｃ）を得ることができる。この場合、塩基は１．０～１．５当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は０℃から１００℃で反応を行うことができる。
［工程Ｃ８］
化合物（９ｃ）を加水分解することにより、化合物（１０ｃ）を得る工程である。
加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の酸の存在下、０℃から８０℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は５～５０当量用いることが好ましい。
なお、$Ｒ^{ｐ３}$がｔ－ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、ｔ－ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、４－アミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、０℃から８０℃の温度で、二炭酸－ｔ－ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は２～３当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ９］
化合物（１０ｃ）に還元剤と反応させ、化合物（１１ｃ）を得る工程である。
還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、２－プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、０℃から５０℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、２－メチル－２－プロパノールの溶媒、もしくは水－テトラヒドロフランの混合溶媒中、０℃から５０℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、２－メチル－２－プロパノール等の溶媒中、０℃から５０℃の温度で、１～５当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は２～３当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ１０］
化合物（１１ｃ）を酸化反応に付すことにより、化合物（１２ｃ）を得る工程である。
酸化反応が、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、２０℃から８０℃の温度で反応を行い、化合物（１２ｃ）を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物（１２ｃ）を得ることができる。酸化剤は５～２０当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ１１］
化合物（１２ｃ）に化合物（１３ｃ）を反応させ、化合物（１７ｃ）を得る工程である。
この場合、化合物（１３ｃ）は２～１０当量用いることが好ましい。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、１－メチル－２－ピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、（１２ｃ）および（１３ｃ）を混合し、２０℃から１５０℃の温度で反応を行い、化合物（１７ｃ）を得ることができる。

［工程Ｃ１２］
化合物（１２ｃ）にヒドラジンを反応させ、化合物（１５ｃ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ１１］と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラジンは２～１０当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ１３］
化合物（１５ｃ）と化合物（１６ｃ）を置換反応させることにより、化合物（１７ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。化合物（１６ｃ）は１～３当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ１４］
化合物（１７ｃ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（１４ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ１５］
化合物（５ｃ）に化合物（６ｃ）を反応させ、化合物（１８ｃ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ１６］
化合物（１８ｃ）の加水分解反応により、化合物（１９ｃ）を得る工程である。
加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物（１８ｃ）を塩基存在下、０℃から１００℃の温度で反応を行い、化合物（１９ｃ）を得ることができる。
反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は１～２当量用いることが好ましい。
［工程Ｃ１７］
化合物（１９ｃ）に還元剤を反応させ、化合物（２０ｃ）を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。
還元剤としては、ボラン－テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。還元剤は５～３０当量用いることが好ましい。
還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、－７８℃から３５℃で反応を行い、化合物（２０ｃ）を得ることができる。
または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物（１９ｃ）とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と－７８℃から２０℃の温度で反応を行う。次いで－７８℃から３５℃の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物（２０ｃ）を得ることができる。反応溶媒として１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。
［工程Ｃ１８］
化合物（２０ｃ）のチオアミド化反応により、化合物（２１ｃ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｃ１９］
化合物（２１ｃ）を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物（２２ｃ）を得る工程である。
反応溶媒としては、ジクロロメタン、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、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としてはｔ－ブチルジメチルクロロシラン、ｔ－ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は１．０～１．５当量、シリル化剤は１．０～１．５当量用いることが好ましい。反応温度は０℃から８０℃で反応を行うことができる。

［工程Ｃ２０］

化合物（２２ｃ）のメチル化により、化合物（２３ｃ）を得る工程である。

製造方法Ｃの［工程Ｃ７］と同様の条件で反応を行うことができる。

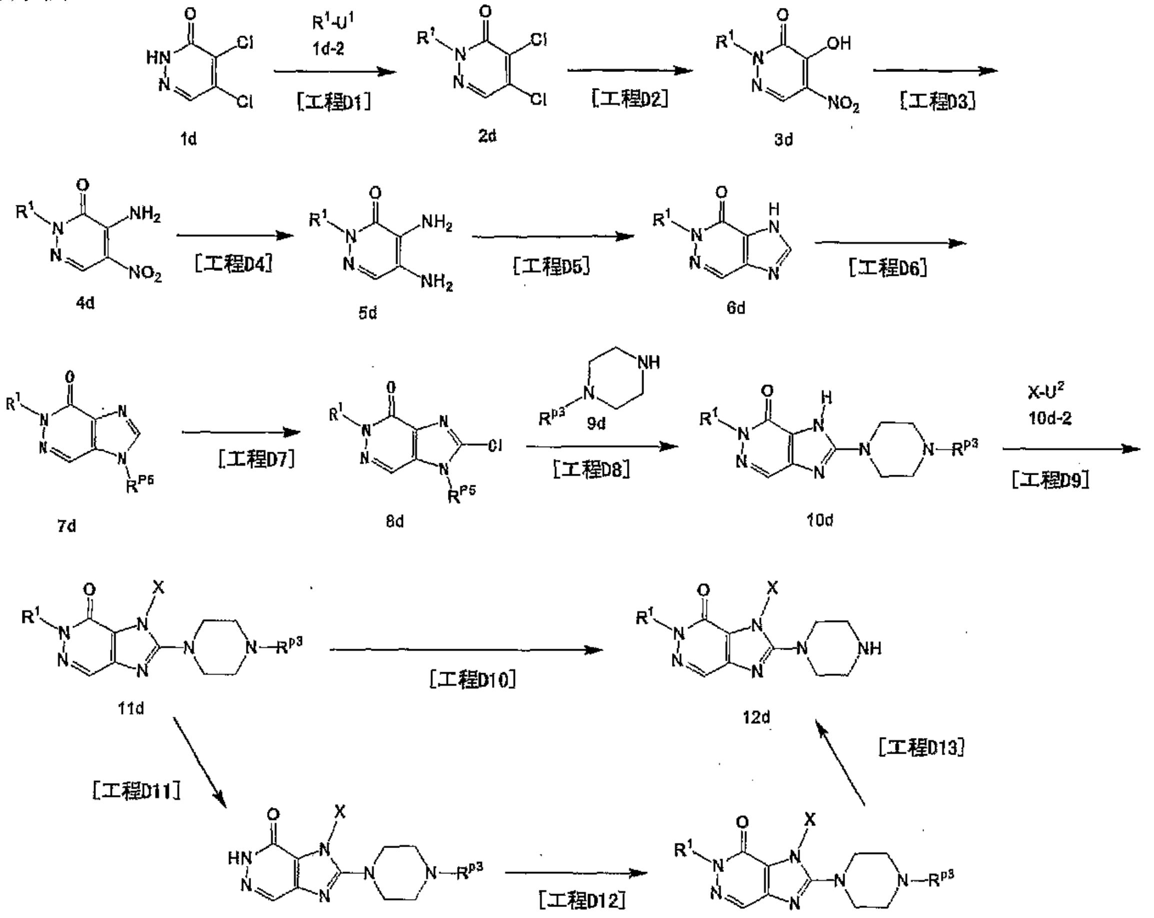
［工程Ｃ２１］

化合物（２３ｃ）を加水分解することにより、化合物（２４ｃ）を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、ｐ－トルエンスルホン酸などの酸の存在下、５０℃から１００℃の温度で反応を行い、化合物（２４ｃ）を得ることができる。

こうした反応条件が－Ｒ^{p3}の脱保護を伴う場合、－ＮＨ－を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、Ｒ^{p3}がｔ－ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、４－アミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、０℃から８０℃の温度で、二炭酸－ｔ－ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法Ｄ



［工程Ｄ１］

化合物（１ｄ）と化合物（１ｄ－２）を反応させることにより、化合物（２ｄ）を得る工程である。

化合物（１ｄ－２）としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、２－ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、１－ブロモ－２－ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物（１ｄ－２）は１～１．５当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、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、ジクロロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩基を１～１．５当量用いることが好ましい。反応温度は０℃から１５０℃で反応を行うことができる。

［工程Ｄ２］

化合物（２ｄ）に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物（３ｄ）を得る工程である。

反応溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は３～５当量用いることが好ましい。反応温度は２０℃から１２０℃で反応を行うことができる。

［工程Ｄ３］

化合物（３ｄ）とアンモニアを反応させることにより、化合物（４ｄ）を得る工程である。アンモニアは１０～２０当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、１，４－ジオキサン等の溶媒中、２０℃から２００℃の温度で、反応を行うことができる。

［工程Ｄ４］

化合物（４ｄ）を水素雰囲気下あるいは２～３当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物（５ｄ）を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、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、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で０．５～１０％の量を用いることが好ましい。反応温度は０℃から１５０℃の温度で反応を行うことができる。

［工程Ｄ５］

化合物（５ｄ）にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物（６ｄ）を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で１～２０倍の量、カルボン酸無水物は３～１０当量用いることが好ましい。反応温度は２０℃から２００℃で行うことができる

［工程Ｄ６］

化合物（６ｄ）の１位のＮＨ基を保護し、化合物（７ｄ）を得る工程である。

保護剤としてはＮ，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ－ｔ－ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は１～１．５当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。

塩基としては、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常１．２当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ－ｔ－ブチルの場合０．００５～０．１当量の４－ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。反応温度は２０℃から２００℃で反応を行うことができる。

［工程Ｄ７］

化合物（７ｄ）のクロル化により、化合物（８ｄ）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物（７ｄ）を－１００℃から２０℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物（８ｄ）を得ることができる。またクロル化試薬の存在下で塩基を反応させ、化合

物（８ｄ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等を用いることができる。塩基としてはｎ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。塩基は１～１．５当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、Ｎ－クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は１～３当量用いることが好ましい。

［工程Ｄ８］

化合物（８ｄ）に化合物（９ｄ）を反応させ、化合物（１０ｄ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｄ９］

化合物（１０ｄ）と化合物（１０ｄ－２）を置換反応させることにより、化合物（１１ｄ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｄ１０］

化合物（１１ｄ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（１２ｄ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｄ１１］

化合物（１１ｄ）の５位置換の脱アルキル化反応により、化合物（１３ｄ）を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

Ｒ^{1}がベンジルオキシメチルの場合、化合物（１１ｄ）のジクロロメタン等の溶液中、－１００℃から２０℃の温度で、３～１０当量の三臭化ほう素または三塩化ほう素等を反応させて、化合物（１３ｄ）を得ることができる。

こうした反応条件がＲ^{p3}の脱保護を伴う場合、－ＮＨ－を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、Ｒ^{p3}がｔ－ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、４－アミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、０℃から８０℃の温度で、二炭酸ジ－ｔ－ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

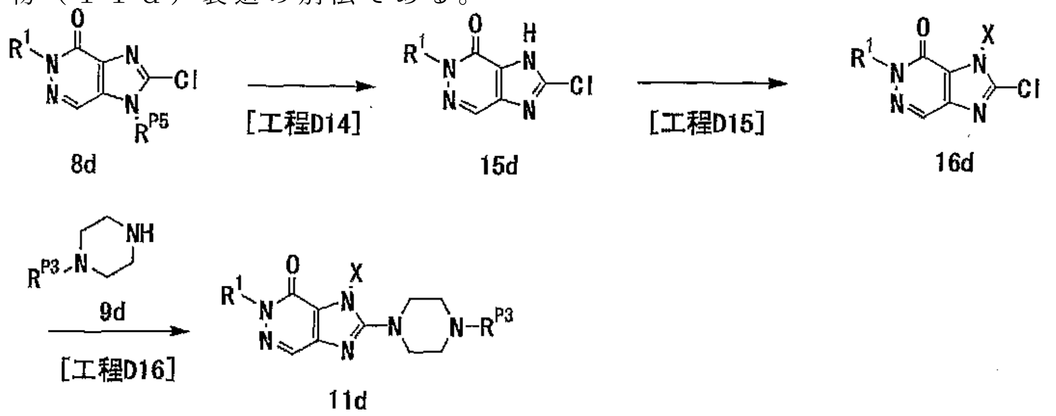
［工程Ｄ１２］

化合物（１３ｄ）と化合物（１３ｄ－２）を反応させることにより、化合物（１４ｄ）を得る工程である。製造方法Ｄの［工程Ｄ１］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｄ１３］

化合物（１４ｄ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（１２ｄ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物（１１ｄ）製造の別法である。



［工程Ｄ１４］

化合物（８ｄ）を脱保護して、化合物（１５ｄ）を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えばｔ－ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、０℃から１００℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物（８ｄ）を単離することなく脱保護することもできる。

［工程Ｄ１５］

化合物（１５ｄ）にＸを導入して化合物（１６ｄ）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様に$Ｘ－Ｕ^{2}$を反応させることができる。

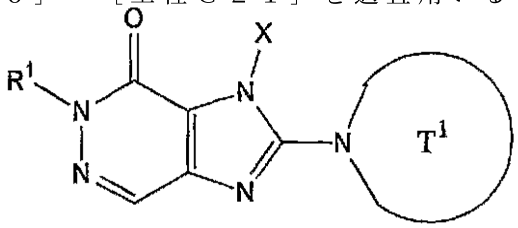
またアルコール（Ｘ－ＯＨ）を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール（Ｘ－ＯＨ）とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを－７０度から５０度で反応させることにより化合物（１６ｄ）を得ることができる。

［工程Ｄ１６］

化合物（１６ｄ）と化合物（９ｄ）を反応させて、化合物（１１ｄ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で行うことができる。

製造方法Ｅ

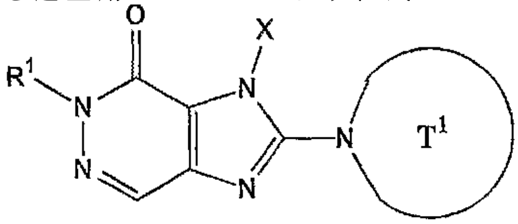
上記製造方法Ｃの［工程Ｃ５］または［工程Ｃ１５］において、化合物（６ｃ）のかわりに、$Ｈ－Ｔ^{1a}$で表わされる化合物（８ｂ）を、［工程Ｃ５］と同様の条件下で反応させ、さらに上記［工程Ｃ６］～［工程Ｃ２１］を適宜用いることにより、式



1e

で表わされる化合物（１ｅ）を得ることができる。

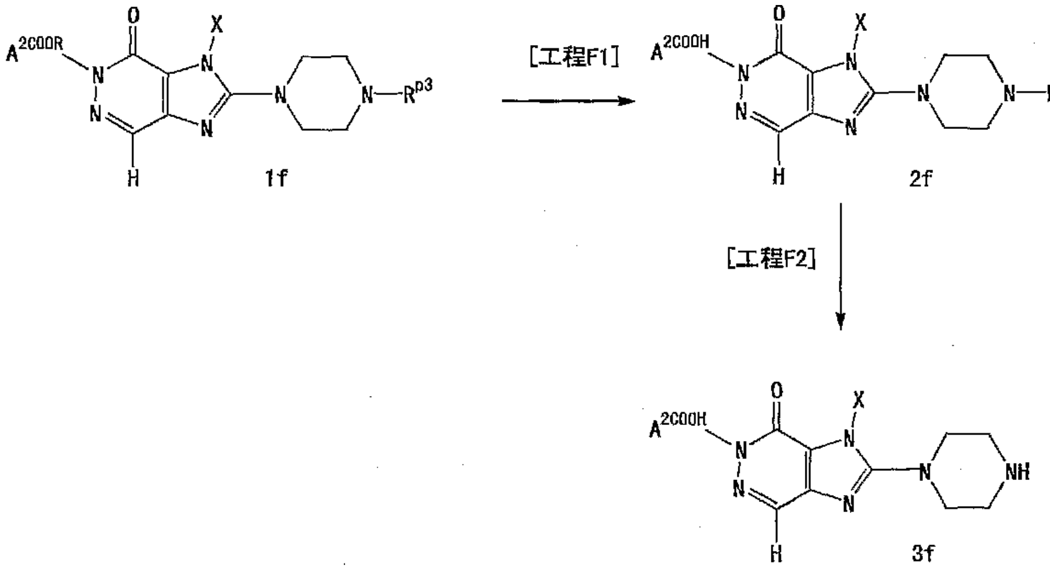
上記製造方法Ｄの［工程Ｄ８］において、化合物（９ｄ）のかわりに、$Ｈ－Ｔ^{1a}$で表わされる化合物（８ｂ）を、［工程Ｄ８］と同様の条件下で反応させ、さらに上記［工程Ｄ９］～［工程Ｄ１３］を適宜用いることにより、式



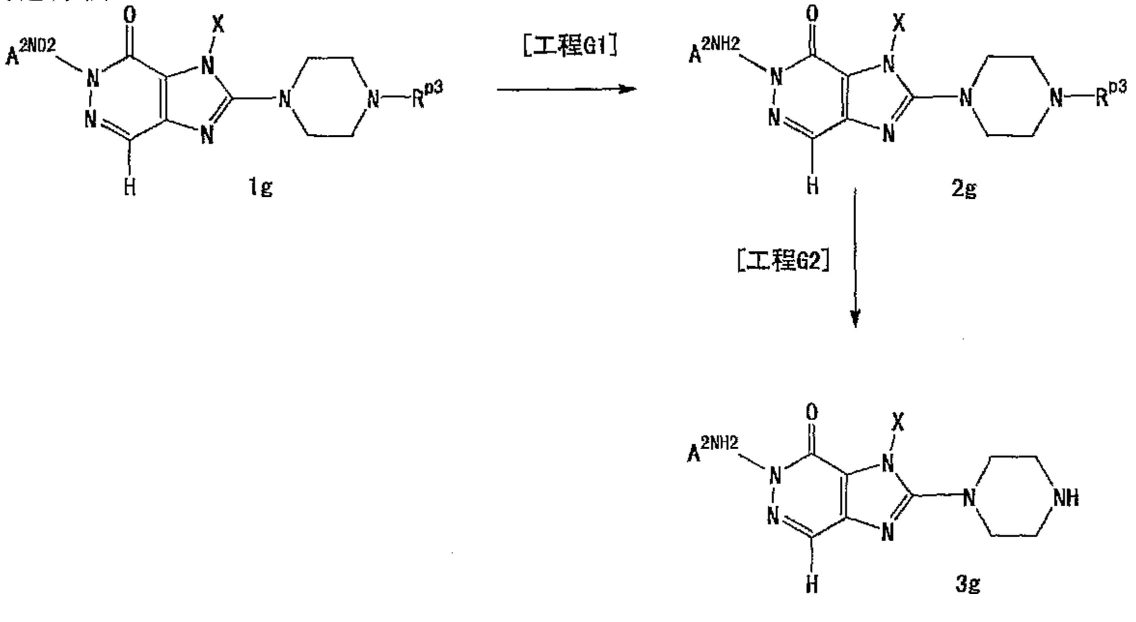
1e

で表わされる化合物（１ｅ）を得ることができる。

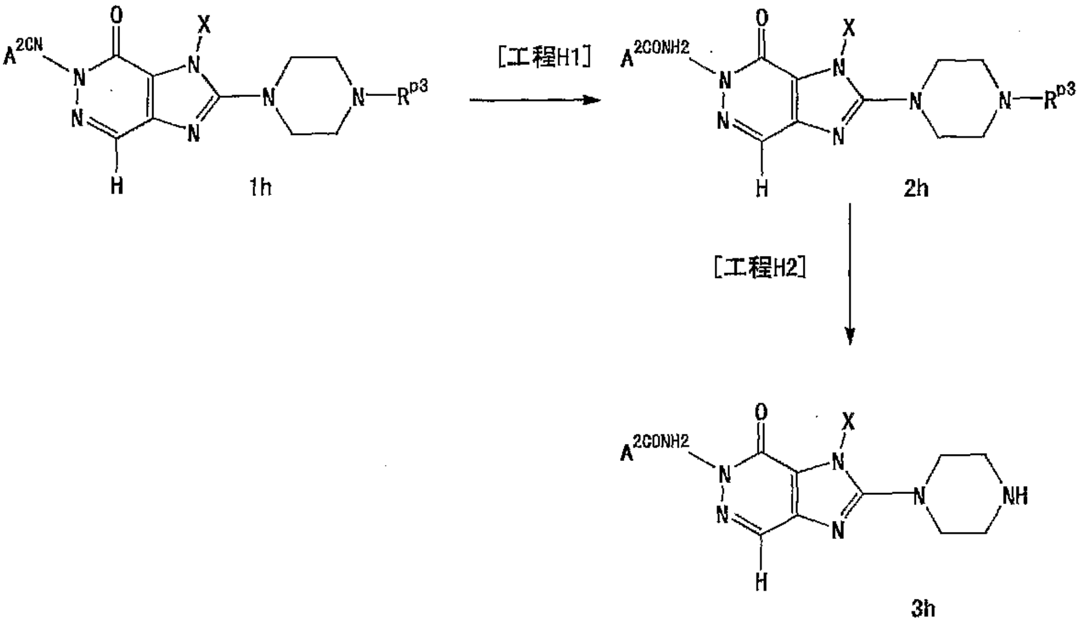
製造方法Ｆ



［工程Ｆ１］
化合物（１ｆ）のエステル基を加水分解して、化合物（２ｆ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ１６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｆ２］
化合物（２ｆ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（３ｆ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
製造方法Ｇ



［工程Ｇ１］
化合物（１ｇ）のニトロ基を還元して、化合物（２ｇ）を得る工程である。
反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は２０℃から１２０℃で反応を行うことができる。
［工程Ｇ２］
化合物（２ｇ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（３ｇ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
製造方法Ｈ



［工程Ｈ１］

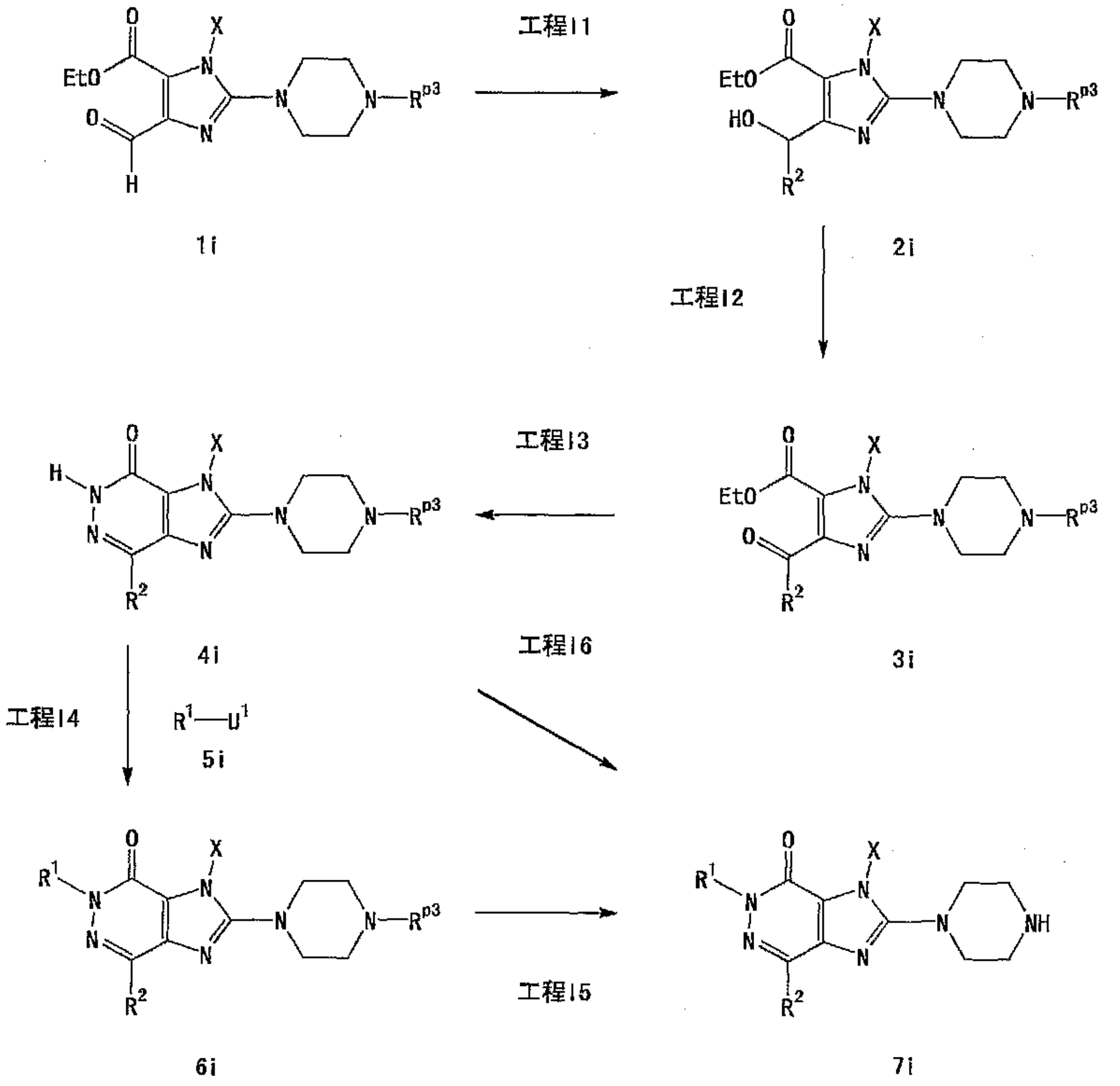
化合物（１ｈ）のニトリル基を加水分解して、化合物（２ｈ）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物（１ｈ）を－２０℃から５０℃の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物（２ｈ）を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。

［工程Ｈ２］

化合物（２ｈ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（３ｈ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｉ



［工程Ｉ１］

化合物（１ｉ）にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物（２ｉ）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物（１ｉ）に－１００℃から１００℃の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、０℃から５０℃の温度で、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１－メチル－２－ピロリドン等の溶媒中、アリキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。

［工程Ｉ２］

化合物（２ｉ）を酸化して化合物（３ｉ）を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、２０℃から１００℃までの温度で、二酸化マンガンを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、２０℃から１００℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、－５０℃から５０℃の温度で、デス－マーチン　パーヨーディナン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ　ｐｅｒｉｏｄｉｎａｎｅ）を用いることができる。

［工程Ｉ３］

化合物（３ｉ）にヒドラジンを反応させ、化合物（４ｉ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ１２］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｉ４］

化合物（４ｉ）と化合物（５ｉ）を置換反応させることにより、化合物（６ｉ）を得る工程である。製造方法［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。

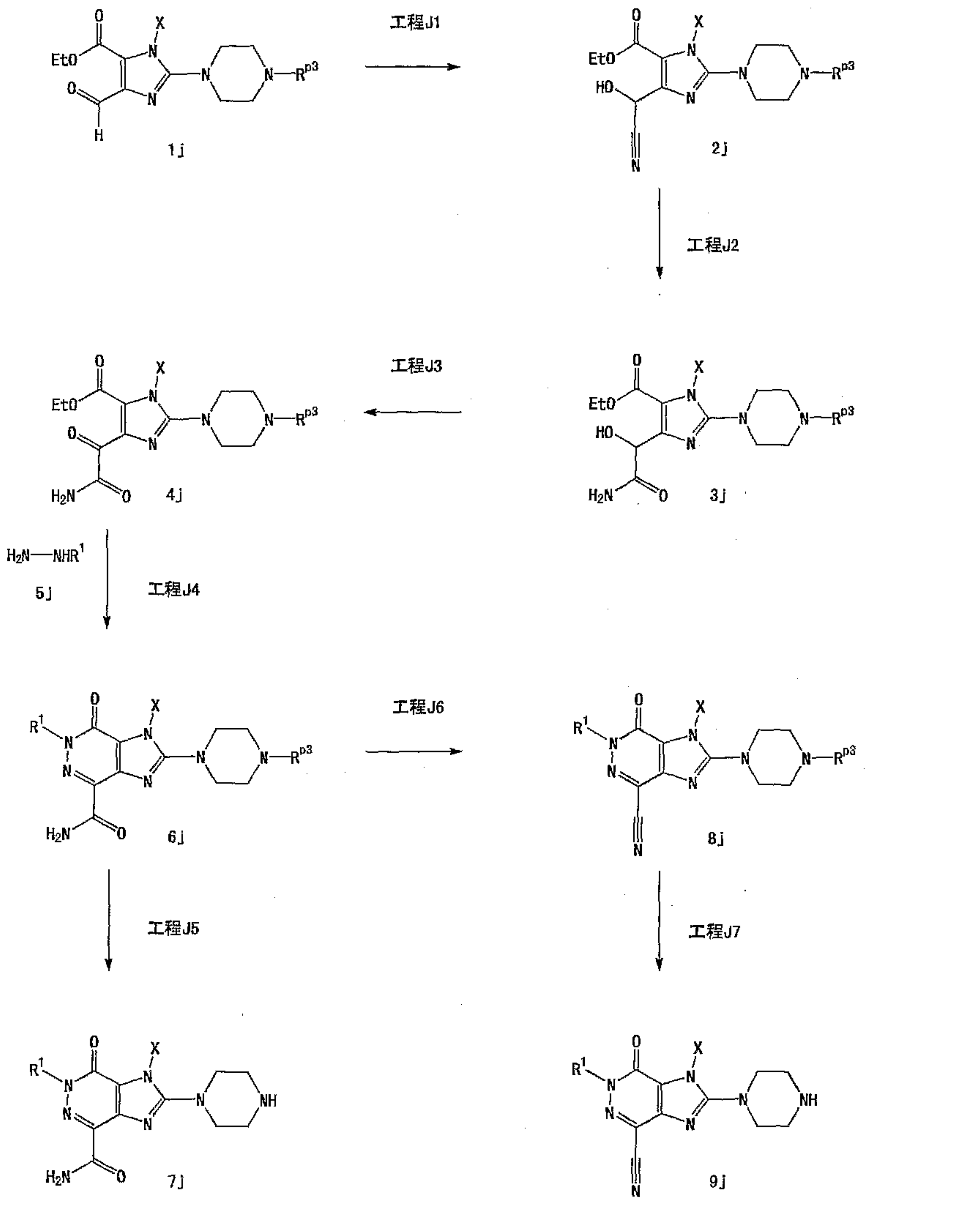
［工程Ｉ５］

化合物（６ｉ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（７ｉ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｉ６］

式中の化合物（７ｉ）のＲ^{1}がＨの場合、化合物（４ｉ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（７ｉ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｊ



［工程Ｊ１］
触媒の存在下、化合物（１ｊ）にシアノ化剤を反応させ、化合物（２ｊ）を得る工程である。
シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は０℃から１００℃で反応を行うことができる。
［工程Ｊ２］
化合物（２ｊ）のニトリル基を加水分解して、化合物（３ｊ）を得る工程である。製造方法Ｈの［工程Ｈ１］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｊ３］

化合物（３ｊ）の水酸基を酸化して、化合物（４ｊ）を得る工程である。製造方法Ｉの［工程Ｉ２］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｊ４］

化合物（４ｊ）に化合物（５ｊ）を反応させ、化合物（６ｊ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ１１］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｊ５］

化合物（６ｊ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（７ｊ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｊ６］

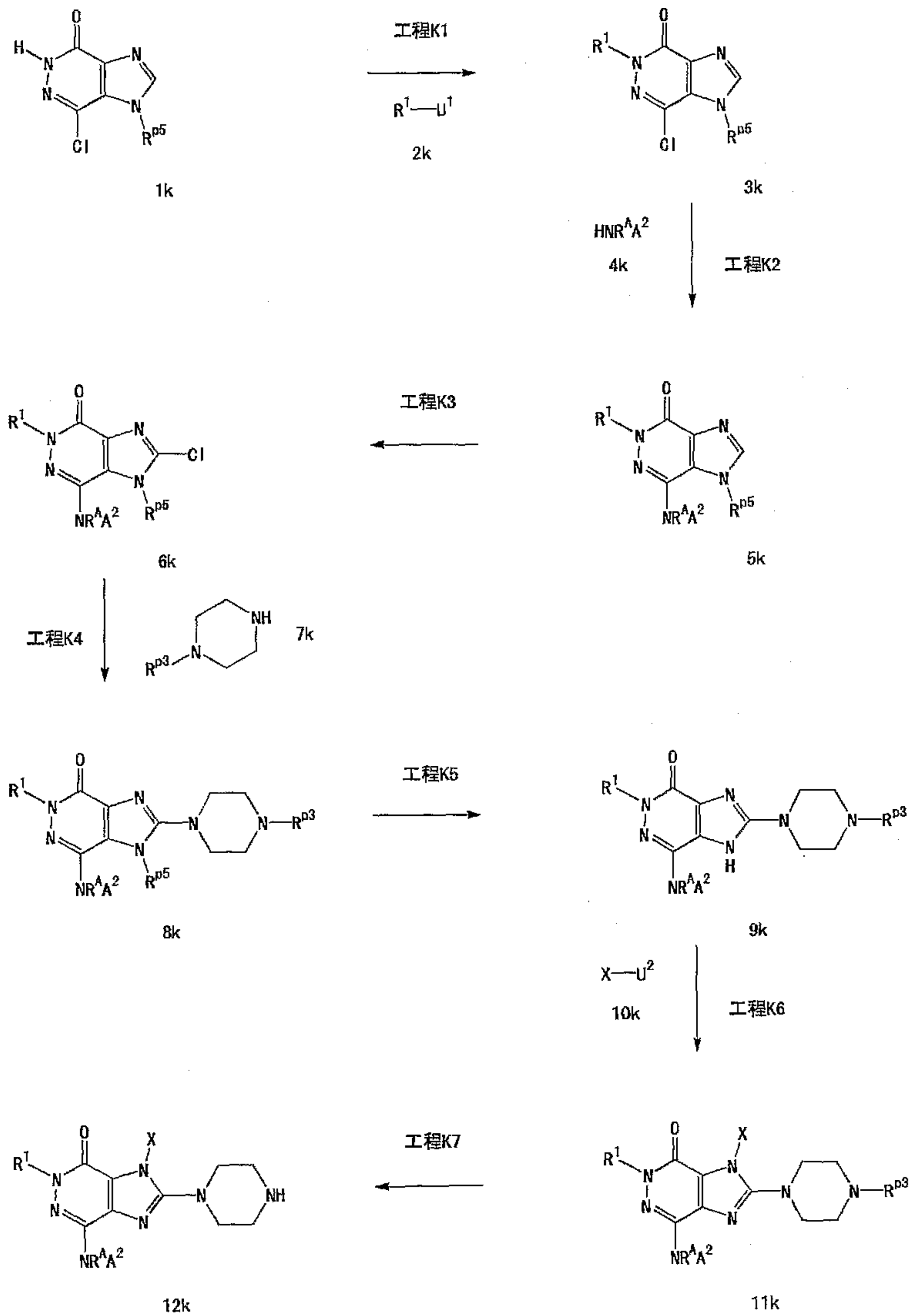
化合物（６ｊ）のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物（８ｊ）を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、０℃から１００℃で反応を行うことができる。

［工程Ｊ７］

化合物（８ｊ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（９ｊ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｋ



［工程Ｋ１］
化合物（１ｋ）と化合物（２ｋ）を置換反応させることにより、化合物（３ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｋ２］
化合物（３ｋ）と化合物（４ｋ）を置換反応させることにより、化合物（５ｋ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、１－メチ

ルー２－ピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、（３ｋ）および（４ｋ）を混合し、２０℃から２００℃の温度で反応を行い、化合物（５ｋ）を得ることができる。

［工程Ｋ３］

化合物（５ｋ）のクロル化により、化合物（６ｋ）を得る工程である。製造方法Ｄの［工程Ｄ７］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｋ４］

化合物（６ｋ）に化合物（７ｋ）を反応させ、化合物（８ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｋ５］

化合物（８ｋ）のＲ^{p5}を脱保護して、化合物（９ｋ）を得る工程である。

Ｒ^{p5}の脱保護反応の条件としては、ＮＨ基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、Ｒ^{p5}がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、－７８℃から－３０℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

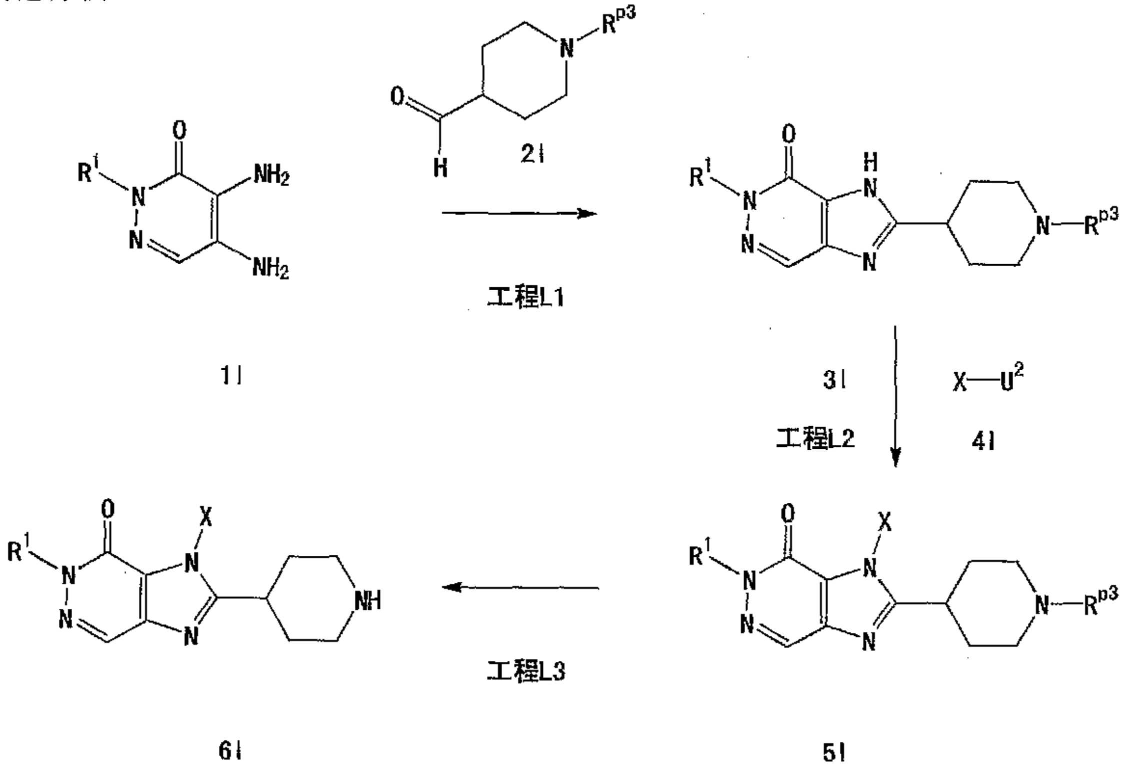
［工程Ｋ６］

化合物（９ｋ）と化合物（１０ｋ）を置換反応させ、化合物（１１ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｋ７］

化合物（１１ｋ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（１２ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｌ



［工程Ｌ１］

化合物（１１）と化合物（２１）を酸化剤の存在下で反応させ、化合物（３１）を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄（ＩＩＩ）等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は２０℃から１００℃で反応を行うことができる。

こうした反応条件がＮ－Ｒ^{p3}の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Ｐｒｏ３がｔ－ブトキシカル

ボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、４－アミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、０℃から８０℃の温度で、二炭酸ジ－ｔ－ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

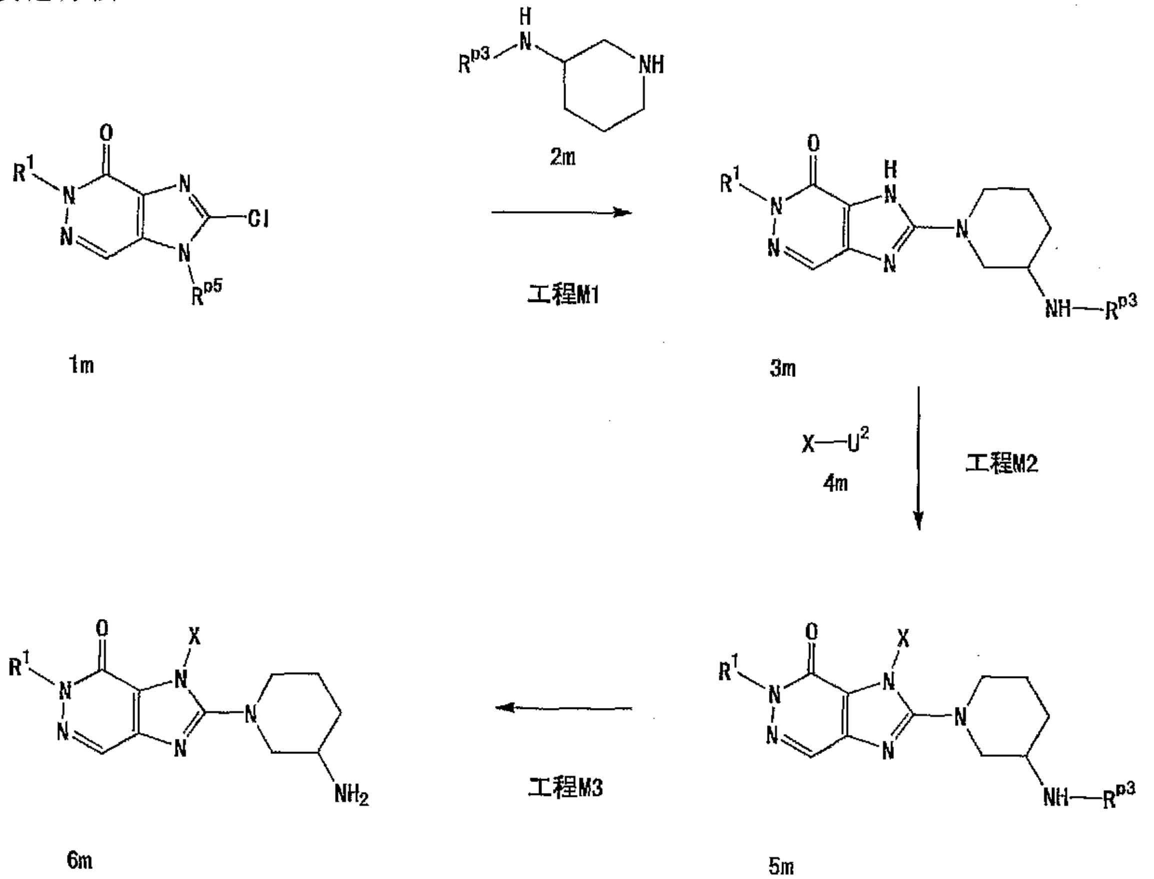
［工程Ｌ２］

化合物（３ｌ）と化合物（４ｌ）を反応させ、化合物（５ｌ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｌ３］

化合物（５ｌ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（６ｌ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｍ



［工程Ｍ１］

化合物（１ｍ）に化合物（２ｍ）を反応させ、化合物（３ｍ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で行うことができる。

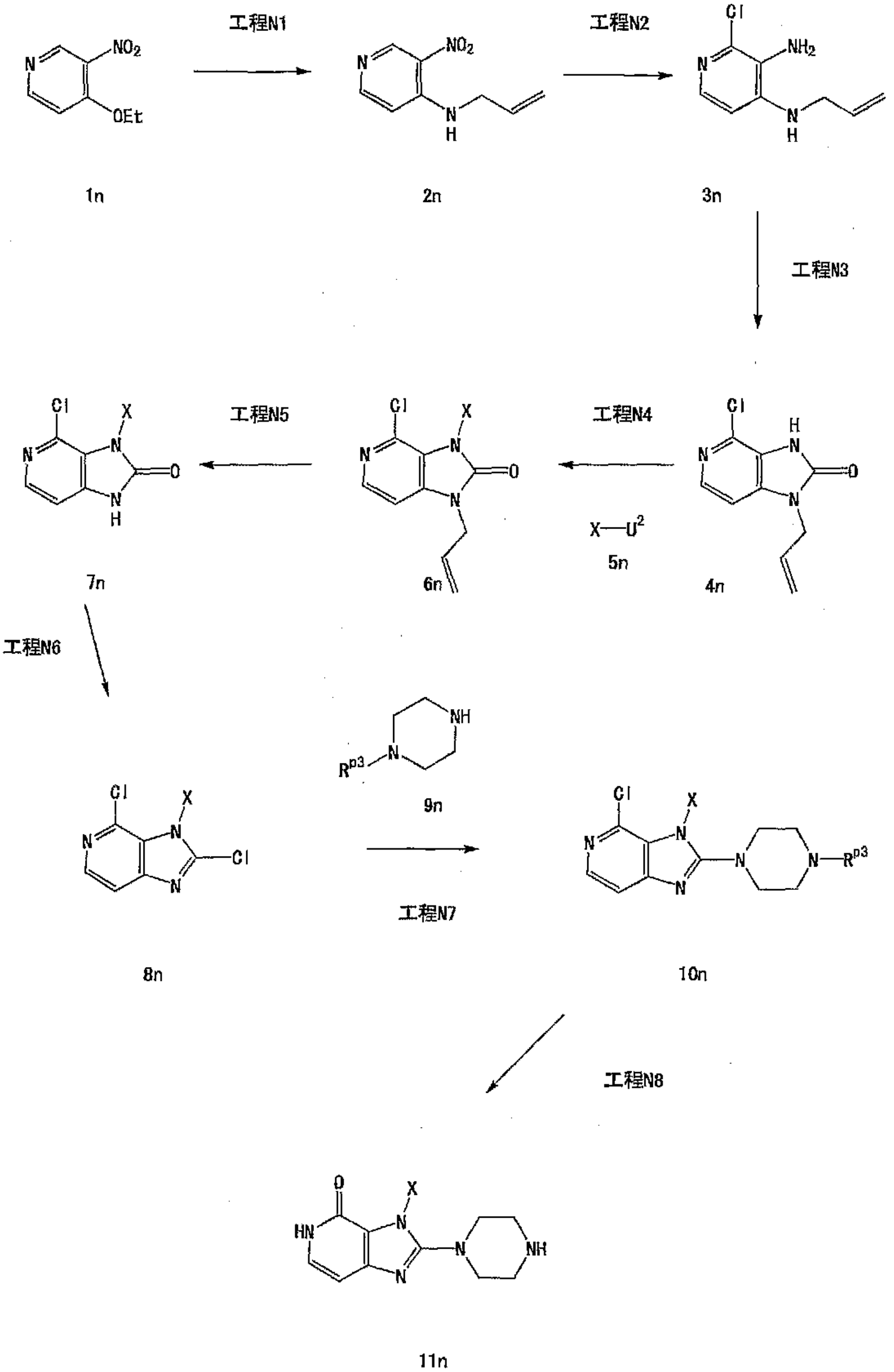
［工程Ｍ２］

化合物（３ｍ）と化合物（４ｍ）を反応させ、化合物（５ｍ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｍ３］

化合物（５ｍ）のＲ^{p3}を脱保護して、化合物（６ｍ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｎ



［工程Ｎ１］

化合物（１ｎ）にアリルアミンを反応させ、化合物（２ｎ）を得る工程である。

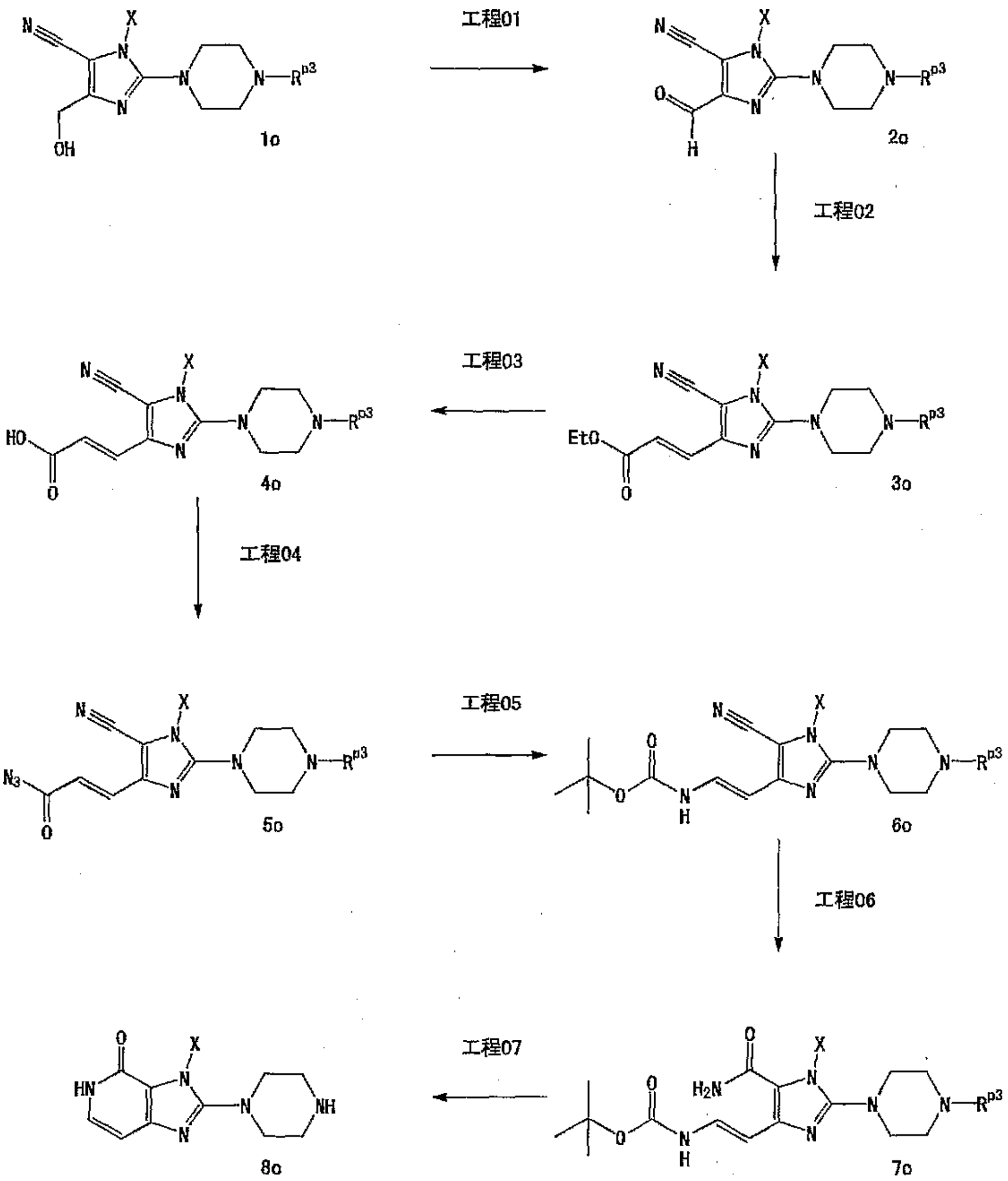
反応温度は２０℃から１５０℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

［工程Ｎ２］

化合物（２ｎ）をクロル化しながら、還元することにより、化合物（３ｎ）を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いるこ

とができる。反応温度は２０℃から１５０℃で反応を行うことができる。
［工程Ｎ３］
化合物（３ｎ）に炭酸Ｎ，Ｎ′－ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物（４ｎ）を得る工程である。
反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、２０℃から１００℃で行うことができる。
［工程Ｎ４］
化合物（４ｎ）と化合物（５ｎ）を反応させ、化合物（６ｎ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ４］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｎ５］
化合物（６ｎ）のアリル基を脱離させて化合物（７ｎ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、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、水等の溶媒中、２０℃から１００℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物（７ｎ）を得ることができる。
［工程Ｎ６］
化合物（７ｎ）をクロル化して、化合物（８ｎ）を得る工程である。
反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、五塩化リンの試薬を、０℃から１５０℃の温度で作用させて、化合物（８ｎ）を得ることができる。
［工程Ｎ７］
化合物（８ｎ）に化合物（９ｎ）を反応させることにより、化合物（１０ｎ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ６］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｎ８］
化合物（１０ｎ）の$Ｒ^{ｐ３}$を脱保護して、化合物（１１ｎ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
製造方法Ｏ



［工程Ｏ１］

化合物（１ｏ）の水酸基を酸化して、化合物（２ｏ）を得る工程である。製造方法Ｉの［工程Ｉ２］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｏ２］

化合物（２ｏ）とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物（３ｏ）を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、０℃から１００℃で反応を行うことができる。

［工程Ｏ３］

化合物（３ｏ）のエステルを加水分解して、化合物（４ｏ）を得る工程である。製造方法Ｃの［工程Ｃ１６］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｏ４］

化合物（４ｏ）に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物（５ｏ）を得る工程である。

反応溶媒としては、トルエン、ｔ－ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン

等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、－５０℃から５０℃で反応を行うことができる。

［工程Ｏ５］

化合物（５ｏ）を転位させ、化合物（６ｏ）を得る工程である。

反応条件としては、ｔ－ブタノール中で５０℃から１００℃で行うことができる。

［工程Ｏ６］

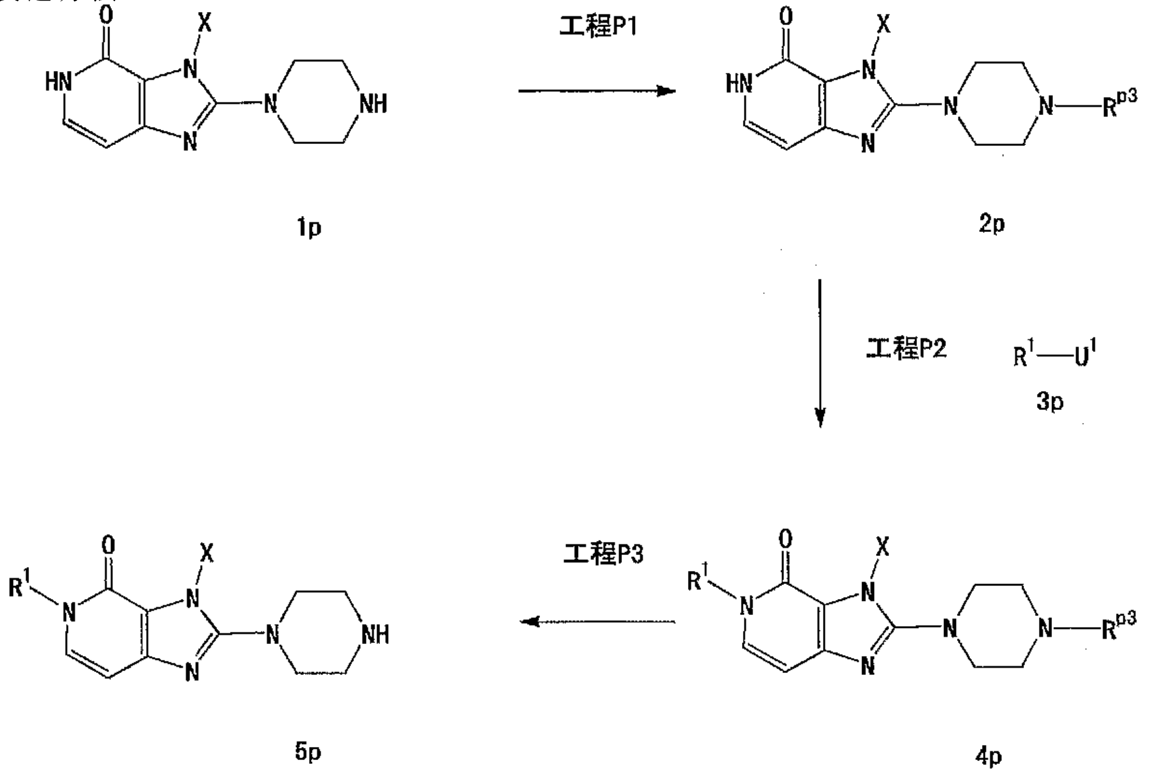
化合物（６ｏ）のニトリル基を加水分解して、化合物（７ｏ）を得る工程である。製造方法Ｈの［工程Ｈ１］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｏ７］

化合物（７ｏ）に酸を作用させ、化合物（８ｏ）を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、１，４－ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、０℃から５０℃で反応を行うことができる。

製造方法Ｐ



［工程Ｐ１］

化合物（１ｐ）を保護して、化合物（２ｐ）を得る工程である。

ＮＨ基保護試薬としては、一般的にＮＨ基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、R^{p3}がｔ－ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、４－アミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、０℃から８０℃の温度で、二炭酸ジ－ｔ－ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

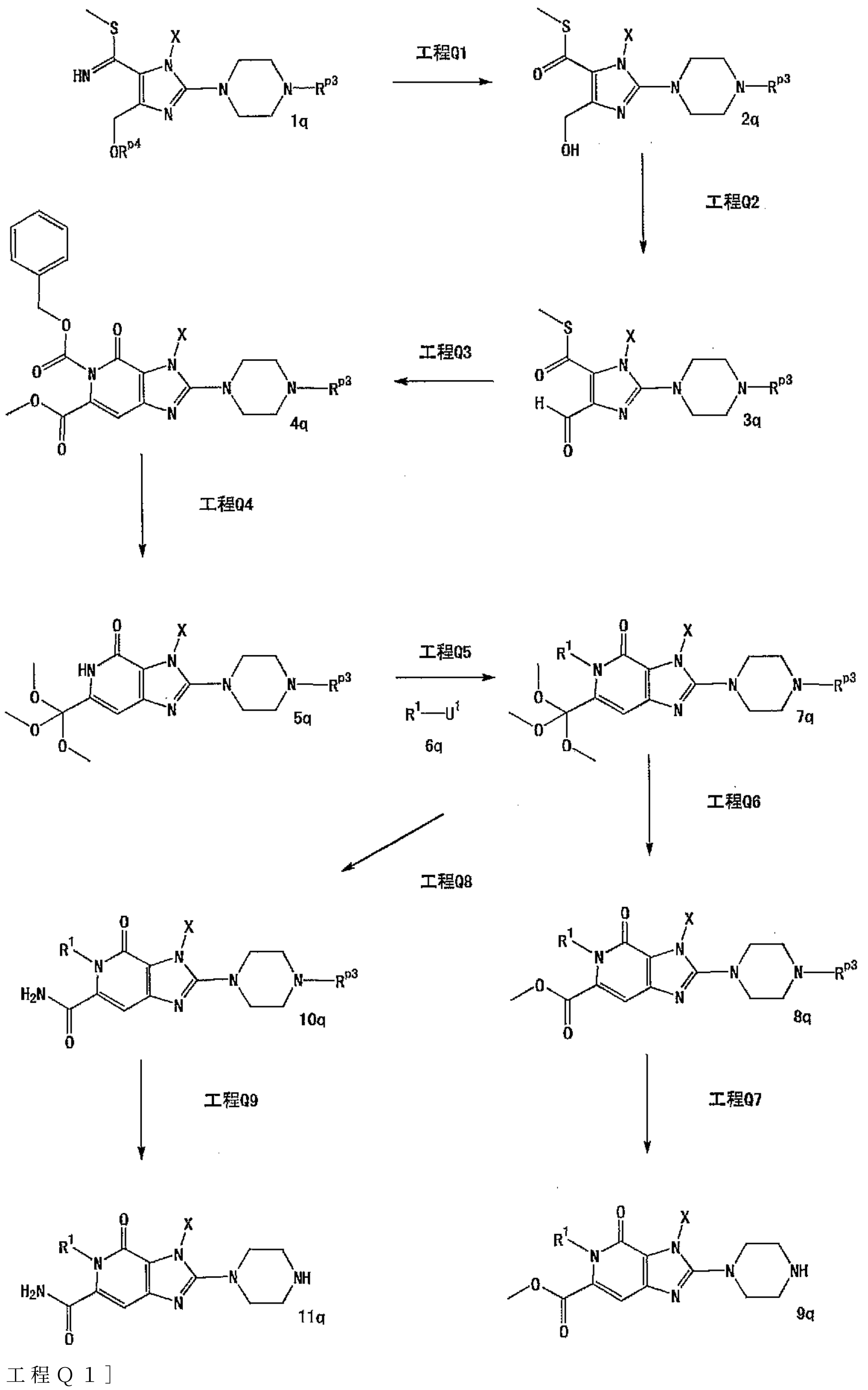
［工程Ｐ２］

化合物（２ｐ）と化合物（３ｐ）を反応させ、化合物（４ｐ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。

［工程Ｐ３］

化合物（４ｐ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（５ｐ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Ｑ

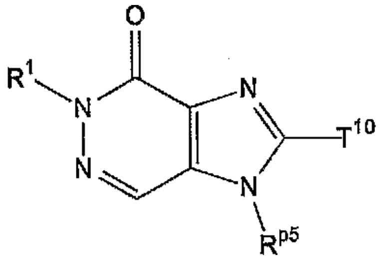


［工程Ｑ１］

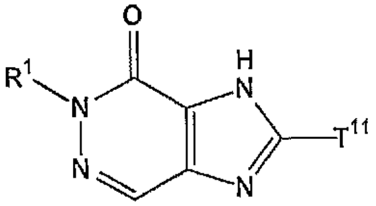
化合物（１ｑ）を加水分解して、（２ｑ）を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、０℃から１００℃で反応を行うことができる。

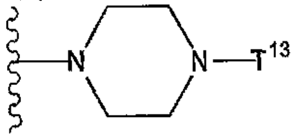
［工程Ｑ２］
化合物（２ｑ）の水酸基を酸化して、化合物（３ｑ）を得る工程である。製造方法Ｉの［工程Ｉ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｑ３］
化合物（３ｑ）に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー（ジメトキシホスホリル）ー酢酸　メチルエステルを反応させ、化合物（４ｑ）を得る工程である。
塩基としては、水素化ナトリウム、ｔーブトキシカリウム、８ージアザビシクロ［５．４．０］ー７ーウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎージメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、０℃から１００℃で反応を行うことができる。
［工程Ｑ４］
化合物（４ｑ）にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物（５ｑ）を得る工程である。
溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、０℃から８０℃で反応を行うことができる。
［工程Ｑ５］
化合物（５ｑ）と化合物（６ｑ）を反応させ、化合物（７ｑ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ２］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｑ６］
化合物（７ｑ）に酸を作用させ、化合物（８ｑ）を得る工程である。製造方法Ｏの［工程Ｏ７］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｑ７］
化合物（８ｑ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（９ｑ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
［工程Ｑ８］
化合物（７ｑ）をアンモニアと反応させ、化合物（１０ｑ）を得る工程である。
反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、２０℃から１５０℃で反応を行うことができる。
［工程Ｑ９］
化合物（１０ｑ）のR^{p3}を脱保護して、化合物（１１ｑ）を得る工程である。製造方法Ａの［工程Ａ１３］と同様の条件で反応を行うことができる。
下記の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物（Ｉ）の合成中間体として、極めて有用である。
下記一般式



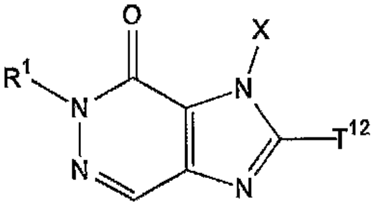
〔式中、R^1は、前記〔１〕中の定義と同意義である；
R^{p5}は、ｔーブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式$-SO_2NH_2$を意味する；
T^{10}は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
下記一般式



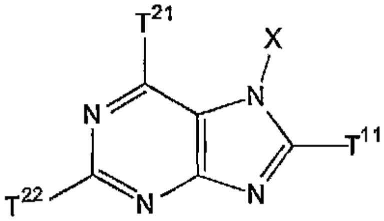
〔式中、R^{1}は、前記〔1〕中の定義と同意義である；
T^{11}は、ハロゲン原子または式



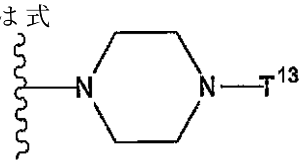
で表わされる基を意味する。T^{13}は、t－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
下記一般式



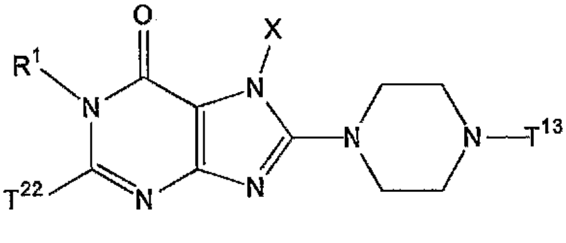
〔式中、R^{1}およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。
T^{12}は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
下記一般式



〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；
T^{21}およびT^{22}はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；
T^{11}は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T^{13}は、t－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
下記一般式



〔式中、XおよびR^{1}は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；
T^{22}は、ハロゲン原子を意味する；
T^{13}は、t－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

以上が本発明にかかる化合物（Ｉ）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

本発明に係る化合物（Ｉ）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（Ｉ）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物（Ｉ）が化合物（Ｉ）の塩または化合物（Ｉ）の水和物として得られる場合、前記の化合物（Ｉ）のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物（Ｉ）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、

竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にｐＨ調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、ｐＨ調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として１日あたり、約０．０３－１０００ｍｇ、好ましくは０．１－５００ｍｇ、さらに好ましくは０．１－１００ｍｇを１日１－数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約１μｇ／ｋｇ－３０００μｇ／ｋｇであり、好ましくは約３μｇ／ｋｇ－１０００μｇ／ｋｇである。

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

［製造例］

製造例１．　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

ａ）５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン１．０ｇ、４－ジメチルアミノピリジン１６ｍｇ、二炭酸ジ－ｔ－ブチル１．６ｇ、テトラヒドロフラン５ｍｌの混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ－ｔ－ブチル３００ｍｇのテトラヒドロフラン０．５ｍｌ溶液を加え室温で３時間攪拌した。反応液に、ｔ－ブチルメチルエーテル５ｍｌを加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物１．６３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．７２（ｓ，９Ｈ）３．９３（ｓ，３Ｈ）８．３８（ｓ，１Ｈ）８．５４（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

０℃で窒素の雰囲気下、５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．６８ｇおよびヘキサクロロエタン４．１５ｇのテトラヒドロフラン３００ｍｌ溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド８．４ｍｌ（１．０モルテトラヒドロフラン溶液）を１時間かけて滴下し、３０分攪拌した。２Ｎアンモニア水を加え、３時間攪拌した後、反応液を５０ｍｌまで濃縮し、ｔ－ブ

チルメチルエーテル２０ｍｌで洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水１０ｍｌとｔ－ブチルメチルエーテル１０ｍｌで順次洗浄し、標記化合物１．０３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．４５（ｓ，９Ｈ）３．７２（ｓ，３Ｈ）８．３３（ｓ，１Ｈ）

ｃ）　３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

窒素の雰囲気下、２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン７．７２ｇをテトラヒドロフラン４００ｍｌに懸濁させ、トリフェニルホスフィン１４．２２ｇおよび２－ブチン－１－オール３．８５ｇを加え、０℃まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ－ｔ－ブチル１２．５５ｇのテトラヒドロフラン１００ｍｌ溶液を滴下し、３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン５０ｍｌおよびトリフルオロ酢酸５０ｍｌを加え、１５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル４００ｍｌに溶解し、水酸化ナトリウム５Ｎ水溶液２００ｍｌで洗浄した。水層を酢酸エチル１００ｍｌで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（４：１）溶出分画より、標記化合物８．７８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．８７（ｓ，３Ｈ）５．３２（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１９（ｓ，１Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素の雰囲気下、３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン１．１８３ｇ、炭酸カリウム０．８２９ｇとピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．３９５ｇに１－メチル－２－ピロリドン５ｍｌを加え、１３０℃で６時間加熱した。反応液を冷却し、水５０ｍｌを加え、酢酸エチル１００ｍｌで抽出した。有機層を水５０ｍｌで２回、塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１：４）溶出分画より、標記化合物１．９１６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５２（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３８－３．４２（ｍ，４Ｈ）３．６１－３．６４（ｍ，４Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）５．０９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１３（ｓ，１Ｈ）

製造例２．　４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

ａ）７－（２－ブチニル）－３－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオン

３－メチルキサンチン［ＣＡＳ　Ｎｏ．１０７６－２２－８］１００ｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０００ｍｌの混合物に、１－ブロモ－２－ブチン５５．３ｍｌ、無水炭酸カリウム８４．９ｇを加え、室温にて１８時間攪拌した。反応液に１０００ｍｌの水を加え、室温で１時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ｔ－ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を１１２ｇ得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）３．３４（ｓ，３Ｈ）５．０６（ｑ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）８．１２（ｓ，１Ｈ）１１．１６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）７－（２－ブチニル）－８－クロロ－３－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオン

７－（２－ブチニル）－３－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオン１１２ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２２００ｍｌに溶解し、Ｎ－クロロコハク酸イミド７５．３ｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に２２００ｍｌの水を加え、室温で１．５時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ｔ－ブチルメチルエーテルに

て洗浄し、標記化合物を１１７ｇ得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．７８（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）３．３０（ｓ，３Ｈ）５．０６（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ）１１．３４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｃ）　７－（２－ブチニル）－２，６，８－トリクロロ－７Ｈ－プリン

７－（２－ブチニル）－８－クロロ－３－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオン２．５２ｇ、オキシ塩化リン１００ｍｌの混合物を１２０℃にて１４時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン４．１５グラムを加え、１２０℃にて２４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）にて精製し、標記化合物を２．４０ｇ得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）５．２１（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）

ｄ）　４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

７－（２－ブチニル）－２，６，８－トリクロロ－７Ｈ－プリン２．４ｇ、炭酸水素ナトリウム１．４６ｇ、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２．４３ｇ、アセトニトリル４５ｍｌの混合物を室温で２時間２０分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム０．７３ｇ、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．２１ｇを加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を１Ｎ塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテルで洗い、白色の固体として標記化合物３．０ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．４２（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．４８－３．５５（ｍ，４Ｈ）３．５７－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．８９（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

［実施例］

実施例１．　［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

７－ベンジルキサンチン８．６６ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３００ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム１．５７ｇ、クロロメチルピバレート７．７ｍｌを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、１Ｎ－塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル１：１溶出分画より、標記化合物２．６６ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　１．１８（ｓ，９Ｈ）５．４５（ｓ，２Ｈ）６．０６（ｓ，２Ｈ）７．３４－７．３９（ｍ，５Ｈ）７．５８（ｓ，１Ｈ）８．１８（ｓ，１Ｈ）．

ｂ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル２．６６ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１．６ｇ、ヨウ化メチル１ｍｌを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、１Ｎ－塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物２．１６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．１８（ｓ，９Ｈ）３．４１（ｓ，３Ｈ）５．４９（ｓ，２Ｈ）６．１１（ｓ，２Ｈ）７．２６－７．３９（ｍ，５Ｈ）７．５７（ｓ，１Ｈ）．

ｃ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル２．３４９ｇを酢酸１００ｍｌに溶解し、１０％パラジウム炭素１ｇを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物１．８７１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．１９（ｓ，９Ｈ）３．４８（ｓ，３Ｈ）６．１７（ｓ，２Ｈ）７．８３（ｓ，１Ｈ）．

ｄ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル１．６０ｇ、２－クロロフェニルボロン酸１．８３ｇ、酢酸銅（ＩＩ）１．５ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｌに懸濁し、ピリジン３ｍｌを加え、室温にて３日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を１Ｎ－塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、標記化合物７２４ｍｇを得た。

ｅ）　４－［７－（２－クロロフェニル）－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル７２４ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１５ｍｌに懸濁し、Ｎ－クロロコハク酸イミド７６０ｍｇを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、１Ｎ－塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、２，２－ジメチルプロピオン酸　［８－クロロ－７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３イル］メチルエステル７６４ｍｇを得た。このものをピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル４ｇと混合し、１５０°Ｃに加熱した。３時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を１Ｎ－塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、標記化合物７２４ｍｇを得た。

ｆ）　４－［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－クロロフェニル）－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルをメタノール１０ｍｌ、テトラヒドロフラン２０ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム２００ｍｇを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物４５０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ^{6}）
δ　１．３５（ｓ，９Ｈ）３．０４（ｓ，３Ｈ）３．０６－３．１２（ｍ，４Ｈ）３．１７－３．２２（ｍ，４Ｈ）７．４８（ｄｔ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．５３（

ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ）．

ｇ）　４－［２－クロロ－７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（ｇ－１）、および

４－［２，６－ジクロロ－７－（２－クロロフェニル）－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（ｇ－２）

４－［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７８ｍｇをオキシ塩化リン３ｍｌに溶解し、１２０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン１ｍｌに溶解した。このものを二炭酸ジ－ｔ－ブチル５０ｍｇ、テトラヒドロフラン１ｍｌ、炭酸水素ナトリウム１００ｍｇ、水０．５ｍｌの懸濁液中に注ぎ、室温にて３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、４－［２，６－ジクロロ－７－（２－クロロフェニル）－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１６ｍｇを、ヘキサン－酢酸エチル（１：９）溶出分画より、４－［２－クロロ－７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇ得た。

ｈ）　［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［２－クロロ－７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇ、グリコール酸エチルエステル１０ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．２ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム１０ｍｇを加え、室温にて２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、１Ｎ－塩酸で洗浄し、４－［７－（２－クロロフェニル）－２－エトキシカルボニルメトキシ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２４ｍｇを得た。このもの８ｍｇをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．１１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４７（$\mathrm{MH^+-CF_3COOH}$）

実施例２．　［７－（２－クロロフェニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－クロロフェニル）－２－エトキシカルボニルメトキシ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１６ｍｇをメタノール０．４ｍｌ、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．１ｍｌを加え、室温にて２時間放置した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．４５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１９（$\mathrm{MH^+-CF_3COOH}$）

実施例３．　７－（２－クロロフェニル）－２－シクロブチルオキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン

ａ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステル

７－ベンジルキサンチン９．５４ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２５０ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１７ｇ、クロロメチルピバレート１４．２ｍｌを加え、５０°Ｃで終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、１Ｎ－塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル３：２溶出分画より、標記化合物１２．８ｇを得た。

ｂ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステルを用いて実施例１ｃ）と同様に処理し、標記化合物を得た。

ｃ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－クロロフェニル）－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステルを用いて、実施例１ｄ）と同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．１６（ｓ，９Ｈ）１．２２（ｓ，９Ｈ）５．９９（ｓ，２Ｈ）６．１９（ｓ，２Ｈ）７．４２－７．５２（ｍ，３Ｈ）７．５８－７．６１（ｍ，１Ｈ）７．７３（ｓ，１Ｈ）

ｄ）　４－［７－（２－クロロフェニル）－１，３－ビス－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－クロロフェニル）－３－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロプリン－１－イル］メチルエステルを用いて実施例１ｅ）と同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．１６（ｓ，９Ｈ）１．２３（ｓ，９Ｈ）１．４４（ｓ，９Ｈ）３．２０－３．３５（ｍ，４Ｈ）３．３２－３．３７（ｍ，４Ｈ）５．９２（ｓ，２Ｈ）６．０９（ｓ，２Ｈ）７．４１－７．４９（ｍ，２Ｈ）７．５２－７．５７（ｍ，２Ｈ）

ｅ）　４－［７－（２－クロロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－クロロフェニル）－１，３－ビス－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル）］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２．２２７ｇをテトラヒドロフラン１０ｍｌ、メタノール２０ｍｌに溶解し、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデカ－７－エン０．５１８ｍｌを加え、室温にて終夜攪拌した。１Ｎ－塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物１．０２５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．１６（ｓ，９Ｈ）１．４４（ｓ，９Ｈ）３．２２－３．２４（ｍ，４Ｈ）３．３３－３．３５（ｍ，４Ｈ）５．９０（ｓ，２Ｈ）７．４３－７．４７（ｍ，２Ｈ）７．５１－７．５７（ｍ，２Ｈ）８．７１（ｂｒ，１Ｈ）

ｆ）　７－（２－クロロフェニル）－２－シクロブチルオキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン

４－［７－（２－クロロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシメチル）－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０

．３ｍｌに溶解し、ブロモシクロブタン０．０５ｍｌ、炭酸カリウム２０ｍｇを加え、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム５ｍｇを加え、室温にて３時間攪拌した。反応液を１Ｎ－塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．８９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例４．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル酢酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル１．８７１ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１．５ｇ、２－ブチニルブロマイド０．７ｍｌを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、１Ｎ－塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、標記化合物２．１２ｇを得た。

ｂ）　７－（２－ブチニル）－１－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオン

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステルを用いて、実施例１ｆ）と同様に処理し、標記化合物を得た．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．９１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．３９（ｓ，３Ｈ）５．１０（ｓ，２Ｈ）７．９３（ｓ，１Ｈ）１０．６２（ｓ，１Ｈ）．

ｃ）　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

７－（２－ブチニル）－１－メチル－３，７－ジヒドロプリン－２，６－ジオンを用いて、実施例１ｅ）と同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．３７（ｓ，３Ｈ）３．３７－３．３９（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．８７（ｓ，２Ｈ）９．６８（ｓ，１Ｈ）．

ｄ）　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル酢酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステル１０ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．２ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、１Ｎ－塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．０７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例５．　７－（２－ブチニル）－２－シクロヘキシルオキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例４ｄ）において、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにヨードシクロヘキサンを用いて実施例４と同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８５（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例６．　７－（２－ブチニル）－２－（２－ブトキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例４ｄ）において、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに２－ブロモブタンを用いて実施例４と同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５９（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例７．　７－（２－ブチニル）－２－シクロペンチルオキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例４ｄ）において、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにブロモシクロペンタンを用いて実施例４と同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７１（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例８．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ブタン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩
実施例４ｄ）において、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに２－ブロモブタン酸エチルを用いて実施例４と同様に処理し、標記化合物を得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１７（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例９．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］プロピオン酸エチルエステル
実施例４ｄ）において、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに２－ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例４と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをＮＨ－シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製　ＮＨ－ＤＭ２０３５）を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル－メタノール（２０：１）溶出分画より標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０４（$ＭＨ^{+}$）
実施例１０．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩
４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、２－ブロモプロピオン酸エチルエステル１０ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．２ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、１Ｎ－塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し，４－［７－（２－ブチニル）－２－（１－カルボキシエトキシ）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを得た。このものをエタノール０．４ｍｌに溶解し、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．１ｍｌを加え、室温にて3時間攪拌した。１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．３７ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７５（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１１．　７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩ａ）　４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（ａ－１）、および４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（ａ－２）

４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－２，６－ジオキソ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５．１２７ｇをオキシ塩化リン７５ｍｌに溶解し、１２０℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン５０ｍｌに溶解した。このものを二炭酸ジ－ｔ－ブチル７ｇ、テトラヒドロフラン５０ｍｌ、炭酸水素ナトリウム１００ｇ、水２００ｍｌの懸濁液中に注ぎ、室温にて１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１：１）溶出分画より、４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．３４８ｇ［^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８７（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．６４（ｍ，８Ｈ）４．８１（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）］を、ヘキサン－酢酸エチル（１：９）溶出分画より、４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル［^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４２－３．４４（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６２（ｍ，４Ｈ）３．７３（ｓ，３Ｈ）４．９３（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）］１．２３８ｇ得た。

ｂ）　７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをメタノール０．２ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム１０ｍｇを加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．７２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２．　７－（２－ブチニル）－２－エトキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン

実施例１１ｂ）でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例１１と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをＮＨ－シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル－メタノール（２０：１）溶出分画より標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０２－３．０６（ｍ，４Ｈ）３．４０－３．４２（ｍ，４Ｈ）３．４６（ｓ，３Ｈ）４．５１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．９０（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）．

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３１（ＭＨ$^{+}$）

実施例１３．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル

実施例１４．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例１１と同様に処理し、［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩と、［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸　トリフルオロ酢酸塩［ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）］を得た。［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒ

ドロー１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩は、ＮＨ－シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル－メタノール（２０：１）溶出分画より［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸エチルエステル［^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０２－３．０６（ｍ，４Ｈ）３．３８－３．４１（ｍ，４Ｈ）３．５５（ｓ，３Ｈ）４．２２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．９０（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）５．０３（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８９（ＭＨ$^{+}$）］を得た。

実施例１５．　７－（２－ブチニル）－２－（２－メトキシエトキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１３において、２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに２－メトキシエタノールを用いて実施例１３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例１３において、２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに１－ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例１３と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをＮＨ－シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル－メタノール（２０：１）溶出分画より標記化合物を得た。

１Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．３９－１．４２（ｍ，２Ｈ）１．６７－１．７１（ｍ，２Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０２－３．０５（ｍ，４Ｈ）３．３７－３．４０（ｍ，４Ｈ）３．４９（ｓ，３Ｈ）４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．９０（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１５（ＭＨ$^{+}$）

実施例１７．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］シクロプロパンカルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２０ｍｇ、１－ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル２０ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．２ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム１０ｍｇを加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、４－［７－（２－ブチニル）－２－（１－エトキシカルボニルシクロプロピルオキシ）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６３ｍｇを得た。このものをエタノール０．４ｍｌ、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．１ｍｌに溶解し、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、４－［７－（２－ブチニル）－２－（１－カルボキシシクロプロピルオキシ）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２２ｍｇを得た。このもの１１ｍｇをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．６４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］シクロプロパンカルボン酸アミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－（１－カルボキシシクロプロピルオキシ）－１－メチ

ル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１１ｍｇをテトラヒドロフラン１ｍｌに溶解し、トリエチルアミン０．０５ｍｌ、クロロ炭酸エチル０．０５ｍｌを加え室温にて１５分攪拌した。２０％アンモニア水０．１ｍｌを加え、室温にて１５分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．１８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（２－オキソテトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１３において、２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに３－ヒドロキシジヒドロフラン－２－オンを用いて実施例１３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－フェノキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１３において、２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例１３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例１３において、２－ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに２－（ｔ－ブトキシカルボニル）酢酸エチルエステルを用いて実施例１３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２２．　７－（２－ブチニル）－１，２－ジメチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム２ｍｇをジオキサン０．２ｍｌに溶解し、メチルジンククロリド（１．５モルテトラヒドロフラン溶液）０．２ｍｌを加え、５０℃にて０．５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．５６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－ブチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム２ｍｇをジオキサン０．２ｍｌに溶解し、ブチルマグネシウムクロリド０．５ｍｌ（２．０モルジエチルエーテル溶液）と塩化亜鉛２ｍｌ（０．５モルテトラヒドロフラン溶液）をあらかじめ混合した溶液０．３ｍｌを加え、５０°Ｃにて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．３８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２４．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－ベンジル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

ベンジルマグネシウムクロリド０．５ｍｌ（２．０モルジエチルエーテル溶液）と塩化亜鉛２ｍｌ（０．５モルテトラヒドロフラン溶液）をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例２３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

フェネチルマグネシウムクロリド０．５ｍｌ（２．０モルジエチルエーテル溶液）と塩化亜鉛２ｍｌ（０．５モルテトラヒドロフラン溶液）をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例２３と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－フェニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム２ｍｇ、フェニルトリブチルスズ２０ｍｇをジオキサン０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．６２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２７．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－アミノ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを２０％アンモニア水溶液０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．８２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２８．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－メチルアミノ－（８－ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを４０％メチルアミン水溶液０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物６．９５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－ジメチルアミノ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを４０％ジメチルアミン水溶液０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物６．９５ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）２．８３（ｓ，６Ｈ）３．０２－３．０５（ｍ，４Ｈ）３．３９－３．４２（ｍ，４Ｈ）３．５６（ｓ，３Ｈ）４．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３０（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３０．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、グリシンエチルエステル　塩酸塩１５ｍｇ、トリエチルアミン５０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物７．６０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］酢酸トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、グリシンｔ－ブチルエステル　塩酸塩１５ｍｇ、トリエチルアミン５０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．３６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６０（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３２　［Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］メチルアミノ］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＮ－メチルグリシンエチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物２．０６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３３．　（Ｓ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピロリジン－２－カルボン酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＬ－プロリンメチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物１．３５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３４．　［Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］メチルアミノ］酢酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＮ－メチルグリシンｔ－ブチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物３．１６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７４（MH^+ CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３５．　（Ｒ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピロリジン－２－カルボン酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＤ－プロリンメ

チルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物０．７４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１４（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例３６．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］プロピオン酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＤＬ－アラニンメチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物１．２０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例３７．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］－２－メチルプロピオン酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりに２－アミノイソブチル酸メチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物１．１８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０２（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例３８．　（Ｓ）－２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］プロピオン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＬ－アラニンエチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物２．３８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０２（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例３９．　（Ｓ）－２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＬ－アラニンｔ－ブチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物０．７６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７４（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例４０．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］プロピオン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例３０において、グリシンエチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにβ－アラニンエチルエステル　塩酸塩を用いて実施例３０と同様に処理し、標記化合物０．８５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０２（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例４１．　７－（２－ブチニル）－２－（２－エトキシエチルアミノ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、２－エトキシエチルアミン２０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物６．９５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７４（MH^{+}－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例４２．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－８

－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにモルホリンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物７．３１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４３．　２－ベンジルアミノ－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにベンジルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物８．４０ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４４．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにイソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物７．４３ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４５．　２－（Ｎ－ベンジルメチルアミノ）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オントリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにＮ－メチルベンジルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．３８ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４６．　７－（２－ブチニル）－２－（４－クロロベンジルアミノ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オントリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりに４－クロロベンジルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．８４ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２６（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４７．　７－（２－ブチニル）－２－（４－メトキシベンジルアミノ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
４－メトキシベンジルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物３．７７ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４８．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（２－フェニルエチルアミノ）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オントリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにフェネチルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．７０ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例４９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－［Ｎ－（２－フェニルエチル）メチルアミノ］－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにＮ－メチルフェネチルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．１７ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２０（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）
実施例５０．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩
実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．９３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５１．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチルアミノ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりに２－アミノメチルピリジンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物１．６２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５２．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－２－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物０．９７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５３．　（Ｓ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピロリジン－２－カルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにＬ－プロリンｔ－ブチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物４．０７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４００（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５４．　７－（２－ブチニル）－２－ジエチルアミノ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにジエチルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．２４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５８（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５５．　７－（２－ブチニル）－２－（Ｎ－エチルメチルアミノ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにＮ－エチルメチルアミンを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物３．２７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５６．　（Ｒ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりに（Ｒ）－ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物０．８７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５７．　（Ｓ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりに（Ｌ）－ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物２．９４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５８．　［Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］メチルアミノ］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

実施例４１において、２－エトキシエチルアミンを用いる代わりにメチルアミノアセトニトリルを用いて実施例４１と同様に処理し、標記化合物１．００ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５５（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例５９．　７－（２－ブチニル）－２－イソプロピルアミノ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、イソプロピルアミン５０μｌを加えた。６０℃にて５時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．２８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４４（MH^+-CF_3COOH）

実施例６０．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリジン－２－イルアミノ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オントリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、２－アミノピリジン５０μｌを加えた。１１０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．１０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７９（MH^+-CF_3COOH）

実施例６１．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－フェニルアミノ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、アニリン１００μｌを加えた。１１０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．２３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７８（MH^+-CF_3COOH）

実施例６２．　１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピペリジン－３－カルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、ニペコチン酸エチルエステル２０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール０．２０ｍｌ、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．２０ｍｌに溶解した。室温にて５時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．９２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１４（MH^+-CF_3COOH）

実施例６３．　（Ｒ）－１－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］ピロリジン－２－カルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、Ｄ－プロリンメチルエステル　塩酸塩１５ｍｇ、トリエチルアミン５０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール０．２０ｍｌ、５Ｎ－水酸化

ナトリウム水溶液０．２０ｍｌに溶解した。室温にて５時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．４２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４００（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例６４．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例６３において、Ｄ－プロリンメチルエステル　塩酸塩を用いる代わりにＤＬ－アラニンメチルエステル　塩酸塩を用いて実施例６３と同様に処理し、標記化合物１．１２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７４（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例６５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリジン－２－イルメチルオキシ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、ピリジン－２－イルメタノール２５μｌ、水素化ナトリウム５ｍｇを加えた。室温にて５時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．５８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９４（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例６６．　７－（２－ブチニル）－２－イソプロポキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、イソプロパノール０．１０ｍｌ、水素化ナトリウム５ｍｇを加えた。室温にて５時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．６８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４５（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例６７．　７－（２－ブチニル）－２－（２－ブチニルオキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６６において、イソプロパノールを用いる代わりに２－ブチン－１－オールを用いて実施例６６と同様に処理し、標記化合物３．４０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５５（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例６８．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ

グラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．８３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９１（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例６９．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］プロピオン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに２－メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物４．３０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１９（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７０．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］プロピオン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに３－メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物３．７５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１９（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７１．　７－（２－ブチニル）－２－エチルスルファニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにエタンチオールを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物４．７０ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４７（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７２．　７－（２－ブチニル）－２－（２－ヒドロキシエチルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに２－メルカプトエタノールを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物３．５７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６３（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリジン－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに２－メルカプトピリジンを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物４．６６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９６（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７４．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－メチルスルファニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにメチルメルカプタン（３０％、メタノール溶液）を用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物４．０８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３３（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７５．　７－（２－ブチニル）－２－シクロヘキシルスルファニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例６８において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにシクロヘキサンチオールを用いて実施例６８と同様に処理し、標記化合物４．１３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０１（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例７６．　７－（２－ブチニル）－２－イソプロピルスルファニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを

１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、プロパン－２－チオール　ナトリウム塩１５ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．５６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６１（$\mathrm{MH^{+}-CF_{3}COOH}$）

実施例７７．　２－ｔ－ブチルスルファニル－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例７６において、プロパン－２－チオール　ナトリウム塩を用いる代わりに２－メチル－２－プロパンチオール　ナトリウム塩を用いて実施例７６と同様に処理し、標記化合物２．５８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７５（$\mathrm{MH^{+}-CF_{3}COOH}$）

実施例７８．　７－（２－ブチニル）－２－メルカプト－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例７９．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加えた。室温にて５時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール０．２０ｍｌ、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．２０ｍｌに溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、７－（２－ブチニル）－２－メルカプト－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩［ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１９（$\mathrm{MH^{+}-CF_{3}COOH}$）］を０．９６ｍｇ、［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸　トリフルオロ酢酸塩［ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７（$\mathrm{MH^{+}-CF_{3}COOH}$）］を０．６１ｍｇ得た。

実施例８０．　７－（２－ブチニル）－２－エタンスルフィニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、エタンチオール２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン０．３０ｍｌに溶解し、－７８℃に冷却した。これにｍ－クロロ過安息香酸５ｍｇを加え、－７８℃にて１５分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．２１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６３（$\mathrm{MH^{+}-CF_{3}COOH}$）

実施例８１．　７－（２－ブチニル）－２－エタンスルホニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ

－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、エタンチオール２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン０．３ｍｌに溶解し、－７８℃に冷却した。これにｍ－クロロ過安息香酸１０ｍｇを加え、－７８℃にて１５分、続いて０℃にて１５分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．１９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

<u>実施例８２．　７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩</u>

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．２ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウム１０ｍｇを加え、５０℃にて１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、４－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１４ｍｇを得た。このもの５ｍｇをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．１２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

<u>実施例８３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボキサミド</u>

<u>ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－カルバモイル－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル</u>

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１７６ｍｇをＮ－メチルピロリドン２ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウム１００ｍｇを加え、５０℃にて０．５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、４－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１７０ｍｇを得た。このもの９８ｍｇをテトラヒドロフラン３ｍｌ、メタノール２ｍｌに溶解し、２０％アンモニア水溶液０．５ｍｌ、３０％過酸化水素水０．５ｍｌを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－メタノール溶出分画より、標記化合物７７ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ）３．４２－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６５（ｍ，４Ｈ）３．９５（ｓ，３Ｈ）５．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）５．５４（ｂｒ，１Ｈ）７．６１（ｂｒ，１Ｈ）

<u>ｂ）７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボキサミド</u>

４－［７－（２－ブチニル）－２－カルバモイル－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７７ｍｇをトリフルオロ酢酸１ｍｌに溶解し、濃縮した。残渣をＮＨ－シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル－メタノール（５：１）溶出分画より標記化合物４９ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０５－３．０７（ｍ，４Ｈ）３．４５－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．９４（ｓ，３Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）５．５７（ｂｒ，１Ｈ）７．６５（ｂｒ，１Ｈ）

実施例８４．　７－（２－ブチニル）－２－カルボキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例８５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－カルバモイル－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２．５ｍｇをテトラヒドロフラン０．３ｍｌ、メタノール０．２ｍｌに溶解し、２Ｎ－水酸化ナトリウム０．０５ｍｌを加え、５０℃にて２時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、７－（２－ブチニル）－２－カルボキシ－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩［ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）］０．４４ｍｇ、７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩［^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．５４（ｂｒ，４Ｈ）３．６３（ｓ，３Ｈ）３．８３（ｂｒ，４Ｈ）５．０２（ｓ，２Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）］６．４ｍｇを得た。

実施例８６．　７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

ａ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－２，６－ジオキソ－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル５００ｍｇ、２－ブロモエチルベンゼン０．３８ｍｌ、無水炭酸カリウム３９０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍｌの混合物を５０℃の油浴中２時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル－ヘキサンで結晶化し、標記化合物５４０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
δ　１．１９（ｓ，９Ｈ）２．９２－２．９８（ｍ，２Ｈ）４．１９－４．２５（ｍ，２Ｈ）５．４８（ｓ，２Ｈ）６．１１（ｓ，２Ｈ）７．１７－７．４０（ｍ，１０Ｈ）７．５４（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－ブチニル）－８－クロロ－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－ベンジル－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル５４０ｍｇ、１０％パラジウム炭素５０ｍｇ、酢酸８ｍｌの混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣４１０ｍｇを得た。

この残渣全量、１－ブロモ－２－ブチン０．１５ｍｌ、無水炭酸カリウム３００ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍｌの混合物を室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣４７０ｍｇを得た。

この残渣全量、Ｎ－クロロコハク酸イミド１８０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍｌの混合物を室温で２時間攪拌した。反応液に１モルチオ硫酸ナトリウム水溶液０．５ｍｌを加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチルーヘキサンから結晶化して標記化合物３８０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．２１（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）２．９２－２．９８（ｍ，２Ｈ）４．１９－４．２５（ｍ，２Ｈ）５．１１（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）６．０５（ｓ，２Ｈ）７．１８－７．３２（ｍ，５Ｈ）

ｃ）　４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２，２－ジメチルプロピオン酸　［７－（２－ブチニル）－８－クロロ－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－１，２，６，７－テトラヒドロプリン－３－イル］メチルエステル３８０ｍｇ、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル４６０ｍｇ、Ｎ－メチルピロリドン０．５ｍｌの混合物を１５０℃の油浴中１５分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル／ヘキサン（１／１）に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル／ヘキサン（１／１）で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣５７０ｍｇを得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン５ｍｌ、メタノール２．５ｍｌの混合物に水素化ナトリウム３３ｍｇを加え、室温で３０分攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸１ｍｌを加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物３５０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８５（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）２．９１－２．９８（ｍ，２Ｈ）３．３７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５６－３．６２（ｍ，４Ｈ）４．１５－４．２２（ｍ，２Ｈ）４．８７（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）７．１８－７．３５（ｍ，５Ｈ）

ｄ）　４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジオキソ－１－（２－フェニルエチル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２９０ｍｇ、オキシ塩化リン４ｍｌの混合物を１２０℃の油浴中８時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン５ｍｌに溶解した。この溶液を、二炭酸ジ－ｔ－ブチル２５０ｍｇ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液１０ｍｌ、テトラヒドロフラン１０ｍｌの混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で４時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を３０－５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで５０－１００％メタノール／水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物６０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．１０－３．１６（ｍ，２Ｈ）３．４０－３．４６（ｍ，２Ｈ）３．５７－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．４２－４．４９（ｍ，４Ｈ）４．９４（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）７．２１－７．３４（ｍ，５Ｈ）

ｅ）　７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇ、メタノール０．５ｍｌの混合物に水素化ナトリウム（６０％油性）１０ｍｇを加え、室温で２０分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸０．５ｍｌを加え室温で３０分攪拌した後濃縮した。残渣を２０－８０％メタノール／水（０．１％濃塩酸含有）で逆

相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物４．３ｍｇを得た。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）２．８５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４８－３．５４（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）４．１５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．９７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）７．１６－７．２４（ｍ，３Ｈ）７．２９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）９．０８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

<u>実施例８７．　７－（２－ブチニル）－２－エトキシ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩</u>

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにエタノールを用いて実施例８６ｅ）と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．２８（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，３Ｈ）１．８０（ｓ，３Ｈ）２．８６（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）３．２７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４６－３．５３（ｍ，４Ｈ）４．１５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．２５（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．９７（ｓ，２Ｈ）７．１７（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）７．２２（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，１Ｈ）７．２９（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）９．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

<u>実施例８８．　［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩</u>

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例８６と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）２．９６（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５０－３．５６（ｍ，４Ｈ）３．６８（ｓ，３Ｈ）４．１６（ｓ，２Ｈ）４．２３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９９（ｓ，２Ｈ）７．２４－７．３８（ｍ，５Ｈ）８．９６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

<u>実施例８９．　［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］酢酸エチルエステル　塩酸塩</u>

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにグリシンエチルエステル　塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例８６と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．２２（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，３Ｈ）１．７８（ｓ，３Ｈ）２．８７（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２６（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）４．０５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．１２（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．２１（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．８９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）７．１７－７．３５（ｍ，５Ｈ）７．５１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ）８．９３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

<u>実施例９０．　２－［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］アセトアミド　塩酸塩</u>

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにグリシンアミド　塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例８６と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．７９（ｓ，３Ｈ）２．８７（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２６（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５２（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．８４（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．１９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９１（ｓ，２Ｈ）７．０２（ｓ，１Ｈ）７．１６－７．４０（ｍ，７Ｈ）９．０８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

<u>実施例９１．　Ｎ－［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］－Ｎ－メチルアミノ酢酸エチルエステル　塩酸塩</u>

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにＮ－メチルグリシンエチルエステル　塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例８６と同様に合成した。[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．１７（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，３Ｈ）１．８０（ｓ，３Ｈ）２．７６（ｓ，３Ｈ）２．９６（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４６－３．５２（ｍ，４Ｈ）３．８８（ｓ，２Ｈ）４．０９（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．２７（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）７．１５－７．３０（ｍ，５Ｈ）８．９５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９２．　［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにグリコール酸メチルエステルを用いて実施例８６と同様に合成した。
[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）２．９３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．７２（ｓ，３Ｈ）４．２０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９６（ｓ，２Ｈ）５．０２（ｓ，２Ｈ）７．２０－７．３４（ｍ，５Ｈ）８．８７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９３．　７－（２－ブチニル）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりにエチレングリコールを用いて実施例８６と同様に合成した。
[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）２．８８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．７１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．１８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．２８（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．９７（ｓ，２Ｈ）７．１６－７．３２（ｍ，５Ｈ）８．９０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９４．　７－（２－ブチニル）－２－ジメチルアミノ－１－（２－フェニルエチル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

実施例８６ｅ）でメタノールの代わりに５０％ジメチルアミン水溶液を用いて実施例８６と同様に合成した。
[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）２．６０（ｓ，６Ｈ）２．８９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）４．２６（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）７．０６－７．２７（ｍ，５Ｈ）８．９３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９５．　７－（２－ブチニル）－２－クロロ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．０ｇ、酢酸ナトリウム５８０ｍｇ、ジメチルスルホキシド１０ｍｌの混合物を、８０℃の油浴中２４時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を５０－７０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル－ヘキサンで結晶化して標記化合物８００ｍｇを得た。
[1]Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．４４（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５６－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９４（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）７－（２－ブチニル）－２－クロロ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－

オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．４５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０７（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例９６．　２－［７－（２－ブチニル）－２－ジメチルアミノ－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１００ｍｇ、２－シアノベンジルブロマイド６０ｍｇ、無水炭酸カリウム６８ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１ｍｌの混合物を室温で４時間攪拌した。反応液に酢酸エチル／ヘキサン（１／１）、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を３０－５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物５０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．４３－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６４（ｍ，４Ｈ）４．９５（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）５．７２（ｓ，２Ｈ）７．０６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．３９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５１（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．７１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）４－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－２－ジメチルアミノ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、５０％ジメチルアミン水溶液２０μｌ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．２ｍｌの混合物を室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を７０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物６．５ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）２．７３（ｓ，６Ｈ）３．３８－３．４５（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６４（ｍ，４Ｈ）４．９１，（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）５．５５（ｓ，２Ｈ）７．０７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．３２（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４６，（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）

ｃ）２－［７－（２－ブチニル）－２－ジメチルアミノ－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６．７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル　塩酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－２－ジメチルアミノ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６．５ｍｇにトリフルオロ酢酸０．５ｍｌを加えて溶解し、室温で２０分放置した。反応液を濃縮し、残渣を２０－８０％メタノール／水（０．１％濃塩酸含有）で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物６．４ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７６（ｓ，３Ｈ）２．６９（ｓ，６Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５１（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）４．９１（ｓ，２Ｈ）５．４０（ｓ，２Ｈ）７．０４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．８３

（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）８．９０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９７．　［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例９６ｂ）でジメチルアミンの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例９６と同様に合成した。

[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７９（ｓ，３Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５６（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．６５（ｓ，３Ｈ）４．１２（ｓ，２Ｈ）４．９９（ｓ，２Ｈ）５．４８（ｓ，２Ｈ）７．１０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６５（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．９２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）８．９５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９８．　２－［７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル　塩酸塩

実施例９６ｂ）でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例９６と同様に合成した。

[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７９（ｓ，３Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４８－３．５６（ｍ，４Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ）４．９７（ｓ，２Ｈ）５．３２（ｓ，２Ｈ）７．１９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）９．０５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例９９．　［７－（２－ブチニル）－１－シアノメチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－シアノメチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例９６ｂ）でジメチルアミンの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施例９６ａ）と同様に合成した。

[1]Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．４３－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９１（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）５．１８（ｓ，２Ｈ）

ｂ）［７－（２－ブチニル）－１－シアノメチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例９７において、実施例９６ａ）で得られた化合物の代わりに、上記実施例９９ａ）で得られた化合物を用いて、実施例９７と同様に合成した。

[1]Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５５（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．６８（ｓ，３Ｈ）４．２２（ｓ，２Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）５．２１（ｓ，２Ｈ）８．９３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１００．　［１，７－ビス（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

ａ）４－［１，７－ビス（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例９６ａ）で２－シアノベンジルブロマイドの代わりに１－ブロモ－２－ブチンを用いて実施例９６ａ）と同様に合成した。

[1]Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８０（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ

，３Ｈ）３．４０－３．４５（ｍ，４Ｈ）３．５７－３．６２（ｍ，４Ｈ）４．９３（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）４．９８（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）［１，７－ビス（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例９７において、実施例９６ａ）で得られた化合物の代わりに、上記実施例１００ａ）で得られた化合物を用いて、実施例９７と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７９（ｓ，６Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５３（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．６７（ｓ，３Ｈ）４．１５（ｓ，２Ｈ）４．８３（ｓ，２Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）９．０２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０１．　１，７－ビス（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

実施例１００で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例１００と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８１（ｓ，３Ｈ）１．８２（ｓ，３Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５６－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９５（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）５．０７（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）９．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０２．　１，７－ビス（２－ブチニル）－２－メトキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

実施例１００で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例１００と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７５（ｓ，３Ｈ）１．８０（ｓ，３Ｈ）３．２８（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４７－３．５５（ｍ，４Ｈ）３．９８（ｓ，３Ｈ）４．６６（ｓ，２Ｈ）４．９６（ｓ，２Ｈ）９．０１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０３．　［１－アリル－７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

ａ）４－［１－アリル－７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例９６ａ）で２－シアノベンジルブロマイドの代わりに臭化アリルを用いて実施例９６ａ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．３８－３．４５（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９０（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．９３（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）５．１９－５．２９（ｍ，２Ｈ）５．９３（ｄｄｔ，Ｊ＝１０，１７，５Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）［１－アリル－７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例９７において、実施例９６ａ）で得られた化合物の代わりに、上記実施例１０３ａ）で得られた化合物を用いて、実施例９７と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７９（ｓ，３Ｈ）３．２７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４８－３．５６（ｍ，４Ｈ）３．６６（ｓ，３Ｈ）４．１２（ｓ，２Ｈ）４．７０（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．９８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）５．０７（ｄ，Ｊ＝１７Ｈｚ，１Ｈ）５．２１（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）５．８９（ｄｄｔ，Ｊ＝１０，１７，５Ｈｚ，１Ｈ）９．０７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０４．　１－アリル－７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

臭化アリルの代わりにシアン化ナトリウムを用いて実施例１０３と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５７－３．６４（ｍ，４Ｈ）４．８１（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）５．０４－５．１０（ｍ，３Ｈ）５．２６（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）６．００（ｄｄｔ，Ｊ＝１０，１７，５Ｈｚ，１Ｈ）９．１２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０５．　１－アリル－７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

実施例１０３でチオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて，水素化ナトリウムを塩基として実施例１０３と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．７９（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．２７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４８－３．５６（ｍ，４Ｈ）３．９３（ｓ，３Ｈ）４．５５（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．９４－５．０２（ｍ，３Ｈ）５．１２（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）５．８７（ｄｄｔ，Ｊ＝１０，１７，５Ｈｚ，１Ｈ）９．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０６．　［７－（２－ブチニル）－１－（２－メトキシエチル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－１－（２－メトキシエチル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例９６ａ）で２－シアノベンジルブロマイドの代わりに２－ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例９６ａ）と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）
δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．３６（ｓ，３Ｈ）３．３９－３．４５（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６１（ｍ，４Ｈ）３．６９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．５０（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．９２（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）［７－（２－ブチニル）－１－（２－メトキシエチル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］酢酸メチルエステル　塩酸塩

実施例９７において、実施例９６ａ）で得られた化合物の代わりに、上記実施例１０６ａ）で得られた化合物を用いて、実施例９７と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）３．２５－３．３２（ｍ，７Ｈ）３．５０－３．５５（ｍ，４Ｈ）３．６１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）３．６７（ｓ，３Ｈ）４．１４（ｓ，２Ｈ）４．２５（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．９８（ｓ，２Ｈ）９．００（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０７．　７－（２－ブチニル）－１－（２－メトキシエチル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

実施例１０６で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例１０６と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．８１（ｓ，３Ｈ）３．２５（ｓ，３Ｈ）３．２９（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．５５－３．６４（ｍ，６Ｈ）４．３４（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）５．０８（ｓ，２Ｈ）９．０５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例１０８．　７－（２－ブチニル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メトキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩

実施例１０６で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例１０６と同様に合成した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　1．79（s，3H）3．23（s，3H）3．27（br．s，4H）3．46－3．55（m，6H）3．94（s，3H）4．13（t，J＝6Hz，2H），4．96（s，2H），9．03（br．s，2H）

実施例109．　7－ベンジル－1－メチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン　トリフルオロ酢酸塩

a）7－ベンジル－1，7－ジヒドロプリン－6－オン

イノシン18．23gをジメチルスルホキシド90mlに溶解し、ベンジルブロマイド16mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル3lに注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを10％塩酸（135ml）に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N－水酸化ナトリウム水溶液にてpH7まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物12．748gを得た。

b）4－（7－ベンジル－6－オキソ－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル）ピペラジン－1－カルボン酸　t－ブチルエステル

7－ベンジル－1，7－ジヒドロプリン－6－オン12．748gをN，N－ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、N－クロロコハク酸イミド7．9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N－塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7－ベンジル－8－クロロ－1，7－ジヒドロプリン－6－オン6．103gを得た。このものをピペラジン－1－カルボン酸t－ブチルエステル20gと混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N－塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－メタノール（10：1）溶出分画より、標記化合物1．539gを得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）

δ　1．39（s，9H）3．07－3．10（m，4H）3．35－3．39（m，4H）5．44（s，2H）7．16－7．18（m，2H）7．22－7．32（m，3H）7．91（s，1H）12．18（s，1H）．

c）7－ベンジル－1－メチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン　トリフルオロ酢酸塩

4－（7－ベンジル－6－オキソ－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル）ピペラジン－1－カルボン酸　t－ブチルエステル15mgをN，N－ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、水素化ナトリウム10mg、ヨウ化メチル10μlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0．1％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物4．31mgを得た。

MS　m／e（ESI）325（MH^+－CF_3COOH）

実施例110．　7－ベンジル－1－エチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン　トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにヨードエタンを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS　m／e（ESI）339（MH^+－CF_3COOH）

実施例111．　［7－ベンジル－6－オキソ－8－（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロプリン－1－イル］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにブロモ酢酸エチルを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS　m／e（ESI）397（MH^+－CF_3COOH）

実施例112．　7－ベンジル－1－（2－メトキシエチル）－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン　トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりに2－メトキシエチルブロマイドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６９（MH^+－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例１１３．　７－ベンジル－１－（２－プロピニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロパルギルブロマイドを用いて実施例１０９と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４９（MH^+－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例１１４．　７－ベンジル－１－シアノメチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施例１０９と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５０（MH^+－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例１１５．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　２－ブロモ－３－（２－ブチニル）－５－シアノ－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　エチルエステル

２－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル［ＣＡＳ　Ｎｏ５０８４７－０９－１］１６．８０ｇのエタノール１７０ｍｌ溶液に硫酸４．５６ｍｌを加え、４８時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル５００ｍｌおよび水２００ｍｌを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム１４．１ｇおよび２－ブチニルブロマイド８．６ｍｌを加え、室温で１８時間攪拌した。酢酸エチル５００ｍｌを加え、水３００ｍｌで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液３００ｍｌで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（９：１）溶出分画より、標記化合物４．０９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．８１（ｓ，３Ｈ）４．４７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）５．１６（ｓ，２Ｈ）

ｂ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－シアノ－５－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２－ブロモ－３－（２－ブチニル）－５－シアノ－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　エチルエステル４．０９ｇをピペラジン－１－カルボン酸ｔ－ブチルエステル７．７０ｇと混合し、１５０℃に加熱した。５０分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（２：１）溶出分画より、標記化合物４．４７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．４７（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．０８－３．１３（ｍ，４Ｈ）３．５７－３．６１（ｍ，４Ｈ）４．４４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．８９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｃ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－４－シアノ－５－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．８０ｇのエタノール２０ｍｌ溶液に硫化アンモニウム５０％水溶液５ｍｌを加え、１４時間６０℃で加熱した。酢酸エチル１００ｍｌおよび水５０ｍｌを加え、有機層を水５０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、標記化合物０．５８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．１２－３．１６（ｍ，４Ｈ）

３．５４－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．４４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．８９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）７．４１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）８．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－メチルスルファニルカルボンイミドイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．５８ｇのジクロロメタン２０ｍｌ溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム０．２３５を加え、室温で１８時間攪拌した。ジクロロメタン５０ｍｌを加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液２０ｍｌで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物０．５５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）１．４７（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．３９（ｓ，３Ｈ）３．１２－３．１６（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．４２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）４．８０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｅ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－メチルスルファニルカルボンイミドイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．５５ｇのエタノール３０ｍｌ溶液に２Ｎ塩酸水溶液５ｍｌを加え、５時間６０℃で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル２５ｍｌおよび１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル２５ｍｌで抽出し、有機層を合わせ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１ｍｌを含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン１０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン０．１０ｍｌおよび二炭酸ジ－ｔ－ブチル０．２５６ｇを加え、室温で１５時間攪拌した。酢酸エチル２５ｍｌを加え、０．１Ｎ塩酸１０ｍｌ、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（４：１）溶出分画より、標記化合物０．１５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．４０（ｓ，３Ｈ）３．１６－３．２０（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．８０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｆ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ヒドロキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

０℃で４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．２６５ｇのエタノール８ｍｌ溶液に酢酸水銀（ＩＩ）０．１８７ｇおよび水素化ほう素ナトリウム０．０９０を加え、室温で４時間攪拌した。更に酢酸水銀（ＩＩ）０．１８７ｇおよび水素化ほう素ナトリウム０．０９０を加えた後、１５時間室温で攪拌した。酢酸エチル１００ｍｌおよび０．５Ｎ塩酸５０ｍｌを加え、有機層を水５０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し。減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（４：１）溶出分画より、原料を０．１７２ｇ回収し、ヘキサン－酢酸エチル（１：４）溶出分画より、標記化合物０．０６１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．１７－３．２１（ｍ，４Ｈ）３．４１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）３．５６－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．３６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．７５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ）４．８１（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｇ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ヒドロキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０６１ｇのジクロロメタン２ｍｌ溶液に二酸化マンガン０．１２０ｇを加え、室温で１５時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（７：３）溶出分画より、標記化合物０．０５５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２３－３．２６（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．４５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．８９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）１０．３６（ｓ，１Ｈ）

ｈ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０５５ｇのエタノール２．５ｍｌ溶液にメチルヒドラジン０．０５ｍｌを加え、８０℃で１５時間、更に１３０℃で１４時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（１：１）溶出分画より、標記化合物０．０３５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５２（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３８－３．４２（ｍ，４Ｈ）３．６１－３．６４（ｍ，４Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）５．０９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１３（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８７．４（ＭＨ$^{+}$）

ｉ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０３５１ｇのジクロロメタン０．４ｍｌ溶液にトリフルオロ酢酸０．４ｍｌを加え、１時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．０２９５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６５－３．６９（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）５．１５（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８７．０９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１１６．　５－ベンジルオキシメチル－３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　５－ベンジルオキシメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－スルホン酸ジメチルアミド

５－ベンジルオキシメチルイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン［ＣＡＳ　Ｎｏ

８２１３７－５０－６］（Ｒ．Ｐａｕｌ　Ｇａｇｎｉｅｒ，Ｍｉｃｈａｅｌ　Ｊ．Ｈａｌａｔ　ａｎｄ　Ｂｒｉａｎ　Ａ．Ｏｔｔｅｒ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２１，ｐ４８１，１９８４；アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター　ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、２１、４８１頁、１９８４）３．０４ｇのジクロロメタン５０ｍｌ溶液にトリエチルアミン２．０８ｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロライド２．８０および４－ジメチルアミノピリジン０．２２ｇを加え、４時間加熱還流した。酢酸エチル２５０ｍｌを加え、１Ｎ塩酸水溶液５０ｍｌ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（２：３）溶出分画より、標記化合物２．８６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　２．９８（ｓ，６Ｈ）４．７７（ｓ，２Ｈ）５．７４（ｓ，２Ｈ）７．３０－７．３９（ｍ，５Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）８．４６（ｓ，１Ｈ）

<u>ｂ）　５－ベンジルオキシメチル－２－クロロ－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－スルホン酸ジメチルアミド</u>

窒素雰囲気下、－７８℃で５－ベンジルオキシメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－スルホン酸ジメチルアミド３．３４ｇのテトラヒドロフラン１５０ｍｌ溶液にｎ－ブチルリチウム５．３ｍｌ（２．０モルシクロヘキサン溶液）を加え、１時間－７８℃で攪拌した後、ヘキサクロロエタン３．２６ｇのテトラヒドロフラン２０ｍｌ溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの５％水溶液２５ｍｌを加え、酢酸エチル５０ｍｌで抽出した。有機層を水２５ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液２５ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（２：３）溶出分画より、標記化合物２．３１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　３．１２（ｓ，６Ｈ）４．７７（ｓ，２Ｈ）５．７０（ｓ，２Ｈ）７．３０－７．３９（ｍ，５Ｈ）８．４８（ｓ，１Ｈ）

<u>ｃ）　４－（６－ベンジルオキシメチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル</u>

窒素雰囲気下、５－ベンジルオキシメチル－２－クロロ－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－１－スルホン酸ジメチルアミド２．３１ｇおよびピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル４．４９ｇを１５０℃で２時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物１．９４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）３．７１－３．７５（ｍ，４Ｈ）４．６８（ｓ，２Ｈ）５．６５（ｓ，２Ｈ）７．２５－７．３５（ｍ，５Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）１２．５８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

<u>ｄ）　４－［６－ベンジルオキシメチル－１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル</u>

４－（６－ベンジルオキシメチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．２１６ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２０ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．７４ｇおよび２－ブチニルブロマイド０．０７８ｇを加えた。１６時間室温で攪拌した後、酢酸エチル５０ｍｌを加え、有機層を水２０ｍｌで三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２）溶出分画より、標記化

合物０．１３９ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８６（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３８－３．４４（ｍ，４Ｈ）３．６１－３．６６（ｍ，４Ｈ）４．７２（ｓ，２Ｈ）５．１０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．６５（ｓ，２Ｈ）７．２５－７．３８（ｍ，５Ｈ）８．１８（ｓ，１Ｈ）

ｅ）　５－ベンジルオキシメチル－３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［６－ベンジルオキシメチル－１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．００７３ｇを実施例１１５ｉ）と同様に処理し、精製して、標記化合物０．００４３ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）
δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６５－３．６９（ｍ，４Ｈ）４．６９（ｓ，２Ｈ）５．１５（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．６４（ｓ，２Ｈ）７．１７－７．３２（ｍ，５Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３．２８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１１７．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、４－［６－ベンジルオキシメチル－１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．１２３ｇのジクロロメタン８ｍｌ溶液を－７８℃に冷却し、三塩化ほう素１．９ｍｌ（１．０モルジクロロメタン溶液）を加えた。－７８℃で５時間攪拌した後、ジクロロメタン－メタノールの１：１混合溶媒１０ｍｌを加え、－７８℃で更に２時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール１０ｍｌを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン３ｍｌに溶解し、２時間過熱還流した。この溶液０．３ｍｌを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００５ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）
δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６５－３．６９（ｍ，４Ｈ）５．１６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２７３．１６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１１８　　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－（２－カルバモイルフェノキシ）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２００ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン２．０ｍｌに溶解し、サリチルアミド８５ｍｇ、炭酸カリウム１２９ｍｇを加え、１００℃にて２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、５．０ｍｌの水を加えた。室温で１時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を２２１ｍｇ（８９％）得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．４３（ｓ，９Ｈ）１．７９（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．２３－３．２７（ｍ，４Ｈ）３．３６（ｓ，３Ｈ）３．４８－３．５２（ｍ，４Ｈ）４．９５（ｑ，２．５Ｈｚ，２Ｈ）６．５９（ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ）６．６３（ｄｄ，Ｊ＝８

．0，1．0Hz，1H）7．14（ddd，J＝8．0，7．5，2．0Hz，1H）7．80（dd，J＝7．5，2．0Hz，1H）

MS m／e（ESI）522（MH^+）

b）　2－［7－（2－ブチニル）－1－メチル－6－オキソ－8－（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ］ベンツアミド　塩酸塩

4－［7－（2－ブチニル）－2－（2－カルバモイルフェノキシ）－1－メチル－6－オキソ－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル］ピペラジン－1－カルボン酸　t－ブチルエステル210mgにメタノール3．5ml、4N塩酸－酢酸エチル溶液を2．1ml加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を177mg（96％）得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d6）

δ　1．82（t，J＝2．3Hz，3H）3．28－3．32（m，4H）3．48（s，3H）3．54－3．58（m，4H）5．04（q，2．3Hz，2H）6．96（br．t，J＝7．0Hz，1H）6．99（br．d，J＝8．0Hz，1H）7．46（ddd，J＝8．0，7．0，1．5Hz，1H）7．93（br．d，J＝8．0Hz，1H）

MS m／e（ESI）422（MH^+－HCl）

実施例119　　3－（2－ブチニル）－5－メチル－2－（ピペラジン－1－イル）－3，5－ジヒドロイミダゾ［4，5－d］ピリダジン－4－オン

a）　5－メチル－1－トリチル－1，5－ジヒドロイミダゾ［4，5－d］ピリダジン－4－オン

室温で5－メチル－1，5－ジヒドロイミダゾ［4，5－d］ピリダジン－4－オン［CAS No 76756－58－6］（Shih－Fong Chen and Raymond P．Panzica Journal of Organic Chemistry 46、p2467、1981；シー・フォング・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ　ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリ　46、2467頁、1981）78．8gをジクロロメタン2．5lに懸濁させ、トリエチルアミン78．8を加えた。トリチルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7．5lを加え、水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（20：80から0：100）溶出分画より、標記化合物136．5gを得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）

δ　3．79（s，3H）6．92（s，1H）7．07－7．13（m，6H）7．32－7．40（m，9H）7．87（s，1H）

b）　2－クロロ－5－メチル－1－トリチル－1，5－ジヒドロイミダゾ［4，5－d］ピリダジン－4－オン

窒素の雰囲気下、－75℃で5－メチル－1－トリチル－1，5－ジヒドロイミダゾ［4，5－d］ピリダジン－4－オン68．3gのテトラヒドロフラン4l溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml（1．0モルテトラヒドロフラン溶液）を加え、－75℃で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82．3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、－20℃まで昇温させた。塩化アンモニウムの5％水溶液5lを加え、酢酸エチル4lで抽出した。有機層を水5lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をt－ブチルメチルエーテル150mlに懸濁させ、濾取し、t－ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69．7gを得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）

δ　3．78（s，3H）5．81（s，1H）7．25－7．27（m，6H）7．28－7．38（m，9H）

c）　4－（6－メチル－7－オキソ－6，7－ジヒドロ－1H－イミダゾ［4，5－d

］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２－クロロ－５－メチル－１－トリチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン６９．７ｇとピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１５３．４ｇを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら１００℃まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を１５０℃まで上げ、この温度で１時間反応させた。反応液を冷却した後、ｔ－ブチルメチルエーテル２５０ｍｌに分散させ、懸濁物を濾取した。ｔ－ブチルメチルエーテル２００ｍｌで２回、水２００ｍｌで３回、また再びｔ－ブチルメチルエーテル２００ｍｌで２回洗浄し、乾燥した後、標記化合物５０．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）３．５６－３．６２（ｍ，４Ｈ）３．７３－３．８０（ｍ，４Ｈ）３．８７（ｓ，３Ｈ）８．１６（ｓ，１Ｈ）１２．６５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素雰囲気下、１５℃で４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８８．４ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５．５ｌ溶液に炭酸カリウム４３．９ｇおよび２－ブチニルブロマイド２７．８ｍｌを順次加えた。反応液を室温で２２時間攪拌した後、水１０ｌに注ぎ、酢酸エチル５ｌで抽出した。有機層を水５ｌで２回、塩化ナトリウムの飽和水溶液５ｌで順次洗浄し、水層を酢酸エチル３ｌで２回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（３：２から３：７）溶出分画より、標記化合物５４．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．５２（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３８－３．４２（ｍ，４Ｈ）３．６１－３．６４（ｍ，４Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）５．０９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１３（ｓ，１Ｈ）

ｅ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５４．３ｇのジクロロメタン２００ｍｌ溶液にトリフルロ酢酸２００ｍｌを加え、室温で１時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル５００ｍｌに溶解し、炭酸水素ナトリウム１０％水溶液１ｌを少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル１ｌおよび水酸化ナトリウム５Ｎ水溶液５００ｍｌを加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン１ｌで５回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム２Ｎ水溶液５００ｍｌで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物３０．５ｇの結晶を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．０５－３．０９（ｍ，４Ｈ）３．３８－３．４４（ｍ，４Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）５．０６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１３（ｓ，３Ｈ）

実施例１１９－２．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４、５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トルエン－４－スルホン酸塩

３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４、５－ｄ］ピリダジン－４－オン９８．７ｍｇをエタノール１ｍｌに溶解し攪拌下、ｐ－トルエンスルホン酸１水和物１０１ｍｇのエタノール１ｍｌ溶液を加え、氷冷下２時間攪拌した。析出物を濾取し、５０℃で１時間減圧乾燥し標記化合物１５３．２ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．７９（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）２．２７（ｓ，３Ｈ）３．２５－３．３５（ｍ，４Ｈ）３．５０－３．５４（ｍ，４Ｈ）３．７０（ｓ，３Ｈ）５．１３（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）７．１０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）７．４７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）８．２５（ｓ，１Ｈ）８．７９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）
また、この標記化合物１０７．９５ｍｇを用いてアセトンより再結晶し、標記化合物８４．９ｍｇの結晶を得た。
実施例１２０　２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
ａ）　３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル
３－カルボキシピペリジン－１－カルボン酸　９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル５．０１ｇのｔ－ブタノール１０ｍｌ溶液にジイソプロピルエチルアミン１．８４ｇおよびジフェニルホスホリルアジド４．７１ｇを加え、窒素雰囲気下、６０℃で１８時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル１５０ｍｌを加えた。有機層を５％硫酸水溶液１００ｍｌ、５％炭酸水素ナトリウム水溶液１００ｍｌ、水１００ｍｌおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（４：１）溶出分画より、標記化合物１．８８ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４５（ｓ，９Ｈ）１．４５－１．７２（ｍ，３Ｈ）１．８２－１．８７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）３．０９－３．３０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）３．５８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）３．８２－３．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）４．２７－４．４８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）４．５２－４．５９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）７．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１０．０Ｈｚ，２Ｈ）７．３９（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ）７．５９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ）７．７５（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ）
ｂ）　ピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル
３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル１．８８ｇのエタノール２５０ｍｌ溶液にジエチルアミン２５ｍｌを加え、１８時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン１５０ｍｌおよびクエン酸１０％水溶液１００ｍｌに溶解した。水層を５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン１００ｍｌで２回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物０．７９ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４５（ｓ，９Ｈ）１．４１－１．５３（ｍ，２Ｈ）１．６５－１．７２（ｍ，１Ｈ）１．７９－１．８６（ｍ，１Ｈ）２．４８－２．５６（ｍ，１Ｈ）２．６４－２．７０（ｍ，１Ｈ）２．７８－２．８６（ｍ，１Ｈ）３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ）３．４８－３．６２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．７１－４．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）
ｃ）　２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
２－クロロ－５－メチル－１－トリチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．０２０ｇおよびピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル０．０４０ｇを混ぜ、窒素の雰囲気下、１５０℃で１時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、［１－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１６ｇを得た。これの０．００８０ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．６ｍｌに溶解し、炭酸カリウム０．００３８ｇおよび２－ブチニルブロマイド０．００３ｍｌを加え、室温で１

８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル１ｍｌおよび水１ｍｌに分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン０．５ｍｌに溶解し、トリフルロ酢酸０．５ｍｌを加えた。１時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００４６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．７４－１．８０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）１．８２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）１．９６－２．１９（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）３．４３－３．７９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）３．８６（ｓ，３Ｈ）５．０５（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）５．２３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）８．１５（ｓ，１Ｈ）

実施例１２１　　２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－５－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

［１－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペリジン－３－イル］－カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル０．００８０ｇおよび４－ブロモ－２－メチル－２－ブテン０．００４ｍｌを用いて実施例１２０と同様に標記化合物０．００３４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．６６－１．７４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）１．７６（ｓ，３Ｈ）１．８０（ｓ，３Ｈ）１．９６－２．２０（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）３．２０－３．７９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）４．９０－５．０５（ｍ，２Ｈ）５．３７－５．４２（ｍ，１Ｈ）８．１５（ｓ，１Ｈ）

実施例１２２．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド

４－［７－（２－ブチニル）－２－（２－カルバモイルフェノキシ）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５３．０ｇをトリフルオロ酢酸１６０ｍｌに溶解し、室温にて１時間攪拌した。反応液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液１２５０ｍｌを滴下し、室温にて１時間５０分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、６０℃で一晩乾燥し標記化合物を４２．８ｇ得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７８（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）２．８２－２．８６（ｍ，４Ｈ）３．１８－３．２２（ｍ，４Ｈ）３．３６（ｓ，３Ｈ）４．９１（ｑ，２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．５８（ｔｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ）６．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，０．８Ｈｚ，１Ｈ）７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ）７．８０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２（ＭＨ$^{+}$）

実施例１２３．　７－（２－ブチニル）－２－（３－ヒドロキシプロピルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、３－メルカプト－１－プロパノール２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に５Ｎ塩酸水溶液０．５ｍｌを加え、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．１５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２４．　７－（２－ブチニル）－２－（２－ヒドロキシプロピルスルファニル）

−１−メチル−８−（ピペラジン−１−イル）−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２３において、３−メルカプト−１−プロパノールの代わりに、１−メルカプト−２−プロパノールを用いて実施例１２３と同様に処理し、標記化合物１．７０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２５．　７−（２−ブチニル）−２−（２，３−ジヒドロキシプロピルスルファニル）−１−メチル−８−（ピペラジン−１−イル）−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２３において、３−メルカプト−１−プロパノールの代わりに、３−メルカプト−１，２−プロパンジオールを用いて実施例１２３と同様に処理し、標記化合物２．６３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２６．　３−［７−（２−ブチニル）−１−メチル−６−オキソ−８−（ピペラジン−１−イル）−６，７−ジヒドロ−１Ｈ−プリン−２−イルスルファニル］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

４−［７−（２−ブチニル）−２−クロロ−１−メチル−６−オキソ−６，７−ジヒドロ−１Ｈ−プリン−８−イル］ピペラジン−１−カルボン酸　ｔ−ブチルエステル７ｍｇを１−メチル−２−ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、３−メルカプトプロピオン酸２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル−水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．６０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９１（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２７．　２−［７−（２−ブチニル）−１−メチル−６−オキソ−８−（ピペラジン−１−イル）−６，７−ジヒドロ−１Ｈ−プリン−２−イルスルファニル］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３−メルカプトプロピオン酸の代わりに、２−メルカプトプロピオン酸を用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物６．１０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９１（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２８．　２−ｓ−ブチルスルファニル−７−（２−ブチニル）−１−メチル−８−（ピペラジン−１−イル）−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３−メルカプトプロピオン酸の代わりに、ブタン−２−チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．６８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７５（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１２９．　７−（２−ブチニル）−１−メチル−８−（ピペラジン−１−イル）−２−プロピルスルファニル−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３−メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン−１−チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．６１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６１（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３０．　７−（２−ブチニル）−１−メチル−２−シクロペンチルスルファニル−８−（ピペラジン−１−イル）−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３−メルカプトプロピオン酸の代わりに、シクロペンタンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物５．１５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８７（ＭＨ$^{+}$−ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３１．　７−（２−ブチニル）−２−ドデシルスルファニル−１−メチル−８−（ピペラジン−１−イル）−１，７−ジヒドロプリン−６−オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３−メルカプトプロピオン酸の代わりに、ドデカン−１−チオー

ルを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．９６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４８７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３２．　２－（２－アミノエチルスルファニル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、２－アミノエタンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物３．９８ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（チオフェン－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、チオフェン－２－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物５．１１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３４．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物２．５４ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリジン－４－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリジン－４－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物０．７７ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３６．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－フェニルスルファニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、ベンゼンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物１．４４ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３７．　（Ｒ）－２－アミノ－３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］プロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、Ｌ－システインを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．３８ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３８．　７－（２－ブチニル）－２－（２－メチルプロピルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、２－メチルプロパン－１－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．５２ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１３９．　７－（２－ブチニル）－２－（１，２－ジメチルプロピルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、３－メチルブタン－２－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物３．０３ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１４０．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリミジン－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリミジン－２－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物３．６０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９７（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４１．　７－（２－ブチニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、１Ｈ－イミダゾール－２－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物５．７５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８５（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４２．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（チアゾール－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール－２－チオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物３．８６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０２（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４３．　７－（２－ブチニル）－２－（フラン－２－イルメチルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、（フラン－２－イル）メタンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物４．８４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９９（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４４．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、２－メルカプトアセトアミドを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物１．８６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７６（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（チオフェン－２－イルメチルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、（チオフェン－２－イル）メタンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物３．３５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１５（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４６．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－［１－（チオフェン－２－イル）エチルスルファニル］－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１２６において、３－メルカプトプロピオン酸の代わりに、１－（チオフェン－２－イル）エタンチオールを用いて実施例１２６と同様に処理し、標記化合物０．５１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２９（MH^{+}－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４７．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルスルファニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－

２－チオール１０ｍｇ、炭酸カリウム８ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．７５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９９（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４８．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（４－メチルピリミジン－２－イルスルファニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、４－メチルピリミジン－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物４．００ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１４９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピラジン－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、ピラジン－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物４．００ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１５０．　２－（ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、ベンゾチアゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物０．０７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１５１．　２－（１Ｈ－ベンツイミダゾール－２－イルスルファニル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、１Ｈ－ベンツイミダゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物３．１８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３５（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１５２．　２－（５－アミノ－［１，３，４］チアジアゾール－２－イルスルファニル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、５－アミノ－［１，３，４］チアジアゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物３．６２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１８（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１５３．　６－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］ニコチン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、６－メルカプトニコチン酸を用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．０１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４０（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１５４．　７－（２－ブチニル）－２－（４－メトキシフェニルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリ

フルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、４－メトキシベンゼンチオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物４．１４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２５（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１５５．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（４－ニトロフェニルスルファニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、４－ニトロベンゼンチオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．５２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４０（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１５６．　Ｎ－［２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］エチル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、Ｎ－（２－メルカプトエチル）アセトアミドを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物２．３９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０４（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１５７．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（５－メチル－［１，３，４］チアジアゾール－２－イルスルファニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、５－メチル－［１，３，４］チアジアゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．２４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１７（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１５８．　７－（２－ブチニル）－２－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イルスルファニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、４，６－ジメチルピリミジン－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物３．１１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２５（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１５９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（４－メチルチアゾール－２－イルスルファニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、４－メチルチアゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物４．０１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１６（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１６０．　２－（ベンツオキサゾール－２－イルスルファニル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、ベンツオキサゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物０．８４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例１６１．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（［１，３，４］チアジアゾール－２－イルスルファニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、［１，３，４］チアジアゾール－２－チオールを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．９５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６２．　２－アリルスルファニル－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、アリルメルカプタンを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物２．８５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（３－メチルスルファニルフェニルアミノ）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、３－メチルスルファニルフェニルアミンを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．３２ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６４．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（チオモルフォリン－４－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、チオモルフォリンを用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物５．３３ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６５．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］－２－メチルプロピオン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１４７において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－チオールの代わりに、２－メルカプト－２－メチルプロピオン酸を用いて実施例１４７と同様に処理し、標記化合物１．６３ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６６．　７－（２－ブチニル）－２－（Ｎ－イソプロピルメチルアミノ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、Ｎ－イソプロピルメチルアミン３０μｌを加えた。８０℃にて１２時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．６０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．６６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１６７．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．２ｍｌに溶解し、３－シアノフェノール５ｍｇ、水素化ナトリウム８ｍｇを加え、９０℃にて３時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフ

ルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．０２ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１６８．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

実施例１６７において、３－シアノフェノールの代わりに、４－シアノフェノールを用いて実施例１６７と同様に処理し、標記化合物２．７６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１６９．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（３－トリルオキシ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１６７において、３－シアノフェノールの代わりに、３－メチルフェノールを用いて実施例１６７と同様に処理し、標記化合物３．１４ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１７０．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（２－メチルスルファニルフェノキシ）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１６７において、３－シアノフェノールの代わりに、２－メチルスルファニルフェノールを用いて実施例１６７と同様に処理し、標記化合物３．５０ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２５（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１７１．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５ｍｇ、３－ヒドロキシ安息香酸　エチルエステル１０ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．２ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム８ｍｇを加えた。９０℃にて３時間攪拌し、反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をエタノール０．４ｍｌ、５Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液０．１ｍｌに溶解し、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．０９ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１７２．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１７１において、３－ヒドロキシ安息香酸の代わりに、４－ヒドロキシ安息香酸　エチルエステルを用いて実施例１７１と同様に処理し、標記化合物１．５５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１７３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（２－トリルオキシ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．２ｍｌに溶解し、２－メチルフェノール５ｍｇ、炭酸カリウム８ｍｇを加え、９０℃にて５時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．４０ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例１７４．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－

２－（４－トリルオキシ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４－メチルフェノールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物３．９５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１７５．　７－（２－ブチニル）－２－（２－メトキシフェノキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、２－メトキシフェノールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物５．２４ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１７６．　７－（２－ブチニル）－２－（３－メトキシフェノキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、３－メトキシフェノールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物２．８４ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１７７．　７－（２－ブチニル）－２－（４－メトキシフェノキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４－メトキシフェノールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物５．６１ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１７８．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゼンスルホンアミド　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４－ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物４．２１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１７９．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］－３－メトキシベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４－ヒドロキシ－３－メトキシベンゾニトリルを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物４．２４ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１８０．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、２－シアノフェノールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物５．２６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１８１．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩
実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４－ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物４．８０ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ ＣＯＯＨ）
実施例１８２．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、２－ヒドロキシ安息香酸　エチルエステルを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物４．３８ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（ピリミジン－２－イルオキシ）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、ピリミジン－２－オールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物１．１２ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８４．　７－（２－ブチニル）－２－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イルオキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例１７３において、２－メチルフェノールの代わりに、４，６－ジメチルピリミジン－２－オールを用いて実施例１７３と同様に処理し、標記化合物０．６６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８５．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇ、３－ヒドロキシ安息香酸　エチルエステル１０ｍｇをＮ－メチルピロリドン０．２ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１０ｍｇを加えた。９０℃にて３時間攪拌し、反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をアンモニア（７Ｎメタノール溶液）１．０ｍｌに溶解し、５０°Ｃにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．９１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８６．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］－３，５－ジメチル安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．２ｍｌに溶解し、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸８ｍｇ、炭酸カリウム８ｍｇを加え、１００℃にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．７１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８７．　４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］－３－フルオロ安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、３－フルオロ－４－ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物３．４９ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１８８．　［４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル］酢酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、（４－ヒドロキシフェニル）酢酸を用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物３．４５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１８９．　［２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル］酢酸　トリフルオロ酢酸塩
実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、（２－ヒドロキシフェニル）酢酸を用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物１．３４ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１９０．　２－（２－アセチルフェノキシ）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オントリフルオロ酢酸塩
実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、１－（２－ヒドロキシフェニル）エタノンを用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物１．９９ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１９１．　７－（２－ブチニル）－２－（２，６－ジフルオロフェノキシ）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、２，６－ジフルオロフェノールを用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物５．２６ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１９２．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－ペンタフルオロフェノキシ－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
実施例１８６において、４－ヒドロキシ－３，５－ジメチル安息香酸の代わりに、２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノールを用いて実施例１８６と同様に処理し、標記化合物５．６１ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４６９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１９３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－［４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェノキシ］－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩
４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル３０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン１ｍｌに溶解し、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジン１５ｍｇ、炭酸カリウム１１ｍｇを加え、１００℃にて２．５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２３．７ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４７６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例１９４．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］－Ｎ－［２－（ピペリジン－１－イル）エチル］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩
２－ヒドロキシ－Ｎ－［２－（ピペリジン－１－イル）エチル］ベンツアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物３．０５ｍｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５３３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９５．　５－アセチル－２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、５－アセチルサリチルアミドを用いて、実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．８２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４６４（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９６．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸を用いて、実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．７０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３９（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９７．　６－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］ニコチンアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、６－アミノニコチンアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物１．４３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９８．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ピリジン－２－カルボン酸アミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、３－ヒドロキシピコリンアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物１．４４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２３（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例１９９．　Ｎ－ｔ－ブチル－２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、２－アミノ－Ｎ－ｔ－ブチルベンツアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．８７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４７７（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２００、２０１．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、２－アミノベンツアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、極性側標記化合物１．３６ｍｇ、非極性側標記化合物０．３９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４７７（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０２．　Ｎ－［３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、３－アセトアミドフェノールを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物１０．７９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（$ＭＨ^{+}$－$ＣＦ_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０３．　Ｎ－［４－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル

］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、４－アセトアミドフェノールを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物１１．３８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０４．　２－［Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］メチルアミノ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、Ｎ－メチルアントラニル酸を用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物３．４８ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０５．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、サリチル酸を用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物２５．７５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０６．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルアミノ］ベンゼンスルホンアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、２－アミノベンゼンスルホンアミドを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．９１ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０７．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルスルファニル］安息香酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸エチルを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．６６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４６７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０８．　３－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ピリジン－２－カルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、３－ヒドロキシピコリン酸を用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物４．３６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２０９．　Ｎ［２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］フェニル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例１９３において、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピロリジンの代わりに、２－アセトアミドフェノールを用いて実施例１９３と同様に処理し、標記化合物０．１２６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１０．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

サリチル酸１００ｍｇとジメチルアミン２モルテトラヒドロフラン溶液０．７６ｍｌをＮ

，Ｎ－ジメチルホルムアミド１ｍｌに溶解し、ジエチルシアノホスホネート１０９μｌ、トリエチルアミン２５０μｌを加え、室温で５．５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣の３分の１量に４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２０ｍｇ、炭酸カリウム、１－メチル－２－ピロリドン１ｍｌを加え、１５０℃にて１．５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．０６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１１．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－［２－（チアゾリジン－３－カルボニル）フェノキシ］－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２１０において、ジメチルアミンの代わりに、チアゾリジンを用いて実施例２１０と同様に処理し、標記化合物２．１０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４９４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１２．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－［２－（ピロリジン－１－カルボニル）フェノキシ］－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２１０において、ジメチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例２１０と同様に処理し、標記化合物６．８６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４７６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１３．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－［２－（モルホリン－４－カルボニル）フェノキシ］－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２１０において、ジメチルアミンの代わりに、モルホリンを用いて実施例２１０と同様に処理し、標記化合物３．６３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４９２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１４．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

実施例２１５．　［７－（２－ブチニル）－２－シアノメチル－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジシ－１－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをアセトニトリル０．８ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム８ｍｇを加え、６０℃にて3時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．８５ｍｇ（実施例２１４）、２．２０ｍｇ（実施例２１５）を得た。

（実施例２１４）ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３２６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

（実施例２１５）ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２１６．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（２－オキソプロピル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇをアセトン０．８ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム８ｍｇを加え、６０℃にて3時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニ

トリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．１７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２１７．　７－（２－ブチニル）－２－エチニル－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

トリメチルシリルアセチレン５０μｌをテトラヒドロフラン１．０ｍｌに溶解し、ｎ－ブチルリチウム（１．５６Ｍヘキサン溶液）０．２７ｍｌを－７８℃で加えた。０℃で１５分攪拌後、反応液にテトラヒドロフラン１．０ｍｌに溶解した４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを加えた。室温で３０分攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をメタノール１．０ｍｌに溶解し、炭酸カリウム１０ｍｇを加えた。室温で１時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．０６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２１８．　７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（ピペラジン－１－イル）－２－（プロパン－２－スルフィニル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、２－プロパンチオール２０μｌ、炭酸カリウム６ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン０．３０ｍｌに溶解し、－７８℃に冷却した。これにｍ－クロロ過安息香酸５ｍｇを加え、－７８℃にて１５分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸０．４０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．８９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２１９．　Ｎ－アセチル－Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを２０％アンモニア水溶液０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン０．４ｍｌに溶解し、無水酢酸０．０５ｍｌを加え、室温にて４８時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．４９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８６（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２２０．　Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを２０％アンモニア水溶液０．２ｍｌに溶解し、８０℃にて５時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン０．４ｍｌに溶解し、無水酢酸０．０５ｍｌを加え、室温にて４８時

間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、室温にて６時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．３６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４４（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２２１．　［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、ヒドロキシアセトニトリル５０μｌ、水素化ナトリウム５ｍｇを加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．１２ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４２（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２２２．　Ｎ－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル］グアニジン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、グアニジン１０ｍｇを加え、９０℃にて１２時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸１．０ｍｌに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．２０ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４４（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２２３．　７－（２－ブチニル）－２－メチルスルファニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－トリメチルシラニルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５０ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．２ｍｌに溶解し、（２－クロロメトキシエチル）トリメチルシラン４４μｌ、炭酸カリウム３４ｍｇを加え、室温にて２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物５５ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）

δ　０．０７（ｓ，９Ｈ）０．９７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４０－３．４４（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６２（ｍ，４Ｈ）３．７１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）４．９２（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）５．６７（ｓ，２Ｈ）

ｂ）７－（２－ブチニル）－２－メチルスルファニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－トリメチルシラニルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、メチルメルカプタン（３０％、メタノール溶液）５０μｌ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、室温にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．６０ｍｌに溶解し、室温で

５時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．９９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１９（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２４．　７－（２－ブチニル）－２－イソプロピルスルファニル－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２２３において、メチルメルカプタンの代わりに、プロパン－２－チオール　ナトリウム塩を用いて実施例２２３と同様に処理し、標記化合物２．９７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４７（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２５．　２－ｔ－ブチルスルファニル－７－（２－ブチニル）－８－（ピペラジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２２３において、メチルメルカプタンの代わりに、２－メチル－２－プロパンチオール　ナトリウム塩を用いて実施例２２３と同様に処理し、標記化合物２．９９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６１（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２６．　７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－トリメチルシラニルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウム８ｍｇ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、５０℃にて５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．６０ｍｌに溶解し、室温で５時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物１．４６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２９８（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２７．　２－［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－トリメチルシラニルエトキシメチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．１５ｍｌに溶解し、サリチルアミド８ｍｇ、炭酸カリウム８ｍｇを加え、１００℃にて３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸０．８０ｍｌに溶解し、室温で５時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．４５ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０８（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２８．　４－［７－（２－ブチニル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例２２７において、サリチルアミドの代わりに、４－ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例２２７と同様に処理し、標記化合物１．５５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０９（MH^+-CF_3COOH）

実施例２２９．　７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブ

チルエステル

実施例９６ａで得られた４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、シアン化ナトリウム１０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．３ｍｌの混合物を室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（５０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標記化合物６．１ｍｇ得た。

^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｓ，３Ｈ）３．５０（ｓ，４Ｈ）３．５８－３．６４（ｍ，４Ｈ）４．９９（ｓ，２Ｈ）５．７４（ｓ，２Ｈ）７．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４４（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５５（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．７４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル塩酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル６．１ｍｇ、トリフルオロ酢酸０．２ｍｌの混合物を室温２０分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を２０－６０％メタノール／水（０．１％濃塩酸）溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物５．０ｍｇを得た。

^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）３．３０（ｓ，４Ｈ）３．６０－３．７０（ｍ，４Ｈ）５．０９（ｓ，２Ｈ）５．６０（ｓ，２Ｈ）７．２７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５４（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．９４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）９．３６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例２３０．　３－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ピリジン－２－カルボン酸アミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル７ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．２ｍｌに溶解し、３－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸アミド８ｍｇ、炭酸カリウム８ｍｇを加え、１００℃にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．９３ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５２４（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２３１．　４－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゼンスルホンアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例２３０において、３－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸アミドの代わりに、４－ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例２３０と同様に処理し、標記化合物１．９０ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５５９（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２３２．　２－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

実施例２３０において、３－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸アミドの代わりに、２－シアノフェノールを用いて実施例２３０と同様に処理し、標記化合物２．１５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５０５（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ ＣＯＯＨ）

実施例２３３．　４－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

実施例２３０において、３－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸アミドの代わりに、４－ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例２３０と同様に処理し、標記化合物３．７４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５２４（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２３４．　２－［７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例２３０において、３－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例２３０と同様に処理し、標記化合物３．７４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５２３（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２３５．　２－［７－（２－ブチニル）－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１００ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．２ｍｌに溶解し、４－シアノベンジルブロマイド９７ｍｇ、炭酸カリウム６８ｍｇを加えた。室温にて４時間撹拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物７１ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．４３－３．４７（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９４（ｑ，２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．５３（ｓ，２Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）２－［７－（２－ブチニル）－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、サリチルアミド１０ｍｇ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、１００℃にて１２時間撹拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物６．６９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５２３（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２３６．　７－（２－ブチニル）－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウム１０ｍｇを加え、５０℃にて２時間撹拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆

相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．８７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２３７．　４－［７－（２－ブチニル）－２－メチルスルファニル－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、メチルメルカプタン（３０％、メタノール溶液）２０μｌ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、５０℃にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物６．６９ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２３８．　２－［７－（２－ブチニル）－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１００ｍｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１．２ｍｌに溶解し、３－シアノベンジルブロマイド９７ｍｇ、炭酸カリウム６８ｍｇを加えた。室温にて１２時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物７１ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．４３－３．４７（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．９４（ｑ，２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．５３（ｓ，２Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）２－［７－（２－ブチニル）－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、サリチルアミド１０ｍｇ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、１００℃にて５時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物８．７６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）５２３（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２３９．　７－（２－ブチニル）－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－８－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（３－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１２ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウ

ム１０ｍｇを加え、５０℃にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物４．９６ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１３（MH^+-CF_3COOH）

実施例２４０．　１－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－７，８－ジヒドロ－１Ｈ，６Ｈ－５－オキサ－１，３，４，８ａ－テトラアザシクロペンタ［ｂ］ナフタレン－９－オン　塩酸塩

ａ）４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－［３－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例９５ａで得られた４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２０ｍｇ、２－（３－ブロモプロポキシ）テトラヒドロピラン２０μｌ、無水炭酸カリウム２０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．２ｍｌの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（７０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物８ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．５０－１．８１（ｍ，６Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）２．０６（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）３．３８－３．６２（ｍ，１０Ｈ）３．８０－３．９０（ｍ，２Ｈ）４．３４－４．４７（ｍ，２Ｈ）４．５９（ｔ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ）４．９２（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）４－［１－（２－ブチニル）－９－オキソ－１，７，８，９－テトラアザシクロペンタ［ｂ］ナフタレン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－［３－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）プロピル］－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル８ｍｇ、エタノール０．２ｍｌ、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物の混合物を室温で４時間攪拌後、無水炭酸カリウム４０ｍｇを加え、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（２０％メタノール／酢酸エチル）で精製し、標記化合物３ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ　３Ｈ）２．１８－２．２６（ｍ，２Ｈ）３．３７－３．４３（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６２（ｍ，４Ｈ）４．０７（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．４３（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．８８（ｑ，Ｊ＝２Ｈｚ，２Ｈ）

ｃ）１－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－７，８－ジヒドロ－１Ｈ，６Ｈ－５－オキサ－１，３，４，８ａ－テトラアザシクロペンタ［ｂ］ナフタレン－９－オン　塩酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－９－オキソ－１，７，８，９－テトラアザシクロペンタ［ｂ］ナフタレン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル３ｍｇ、トリフルオロ酢酸０．５ｍｌの混合物を室温２０分攪拌した後濃縮した。残渣を２０－５０％メタノール／水（０．１％濃塩酸）溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物２．１ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．７９（ｓ，３Ｈ）２．０８－２．１６（ｍ，２Ｈ）３．２７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）３．４４－３．５４（ｍ，４Ｈ）３．９０（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）４．３８（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）４．９４　ｓ，２Ｈ）９．０２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例２４１．　１－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒ

ドロー１Ｈ－５－オキサー１，３，４，７ａ－テトラアザーｓ－インダセン－８－オン塩酸塩

実施例２４０において、２－（３－ブロモプロポキシ）テトラヒドロピランの代わりに、２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロピランを用いて実施例２４０と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８０（ｓ，３Ｈ）３．２７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）４．１９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．７０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）４．９４（ｓ，２Ｈ）９．０６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例２４２．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

ａ）３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　ベンジルエステル

ピペリジン－３－カルボン酸　エチルエステル２４．３ｇ、トリエチルアミン２６ｍｌ、酢酸エチル３００ｍｌの混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル（３０％トルエン溶液）８８ｇを３０分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール２００ｍｌ、５モル水酸化ナトリウム水溶液４０ｍｌを加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水２００ｍｌを加え、ｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に５モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣３０．９ｇを得た。

この残渣３０ｇ、ジフェニルリン酸アジド２４．５ｍｌ、トリエチルアミン１５．９ｍｌ、ｔ－ブタノール２５０ｍｌの混合物を室温で１．５時間攪拌し、さらに１００℃の油浴中２０時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル－水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を１０－２０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル－ヘキサンで再結晶し標記化合物２１．４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４３（ｓ，９Ｈ）１．４８－１．９２（ｍ，４Ｈ）３．２０－３．８０（ｍ，５Ｈ）４．５８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）５．１３（ｓ，２Ｈ）７．２６－７．４０（ｍ，５Ｈ）

ｂ）ピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　ベンジルエステル１０ｇ、１０％パラジウム炭素５００ｍｇ、エタノール１００ｍｌの混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物６．０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．４７－１．８０（ｍ，４Ｈ）２．４５－２．６０（ｍ，１Ｈ）２．６０－２．７５（ｍ，１Ｈ）２．７５－２．９０（ｍ，１Ｈ）３．０５（ｄｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１２Ｈｚ，１Ｈ）３．５７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．８３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｃ）［１－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

７－（２－ブチニル）－２，６，８－トリクロロ－７Ｈ－プリン１．２５ｇ、ピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１．０ｇ、アセトニトリル１０ｍｌの混合物を室温で１０分攪拌後、トリエチルアミン０．６３ｍｌを１０分かけて滴下、そのまま室温で３０分攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をｔ－ブチルメチルエーテル－ヘキサンで結晶化し、標記化合物１．７９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４３（ｓ，９Ｈ）１．６０－２．０２（ｍ，４Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）３．３２－３．４１（ｍ，１Ｈ）３．４２－３．５２（ｍ，１Ｈ）３．６７－３．７６（ｍ，１Ｈ）３．８０－３．９１（ｍ，１Ｈ）４．７６－４．９０（ｍ，３Ｈ）

ｄ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

［１－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１．７９ｇ、酢酸ナトリウム１．０ｇ、ジメチルスルホキシド１８ｍｌの混合物を１２０℃の油浴中３時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水１８ｍｌを加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、ｔ－ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物１．５９ｇを得た。

[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．３９（ｓ，９Ｈ）１．３４－１．８８（ｍ，４Ｈ）１．７８（ｓ，３Ｈ）２．８１（ｔ，Ｊ＝１１Ｈｚ，１Ｈ）２．９５（ｔ，Ｊ＝１１Ｈｚ，１Ｈ）３．４８－３．６０（ｍ，２Ｈ）３．６４（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ）４．９０（ｓ，２Ｈ）６．９４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）

ｅ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１００ｍｇ、無水炭酸カリウム６６ｍｇ、２－シアノベンジルブロマイド７０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１ｍｌの混合物を室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物４４．７ｍｇを得た。

[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）

δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．５９－１．８１（ｍ，２Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８６－１．９４（ｍ，２Ｈ）３．２０－３．５０（ｍ，３Ｈ）３．６６（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１Ｈ）３．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．８８－５．０６（ｍ，３Ｈ）５．７２（ｓ，２Ｈ）７．０６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．３８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５１（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．７０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）

ｆ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１５ｍｇ、シアン化ナトリウム２０ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．２ｍｌの混合物を室温で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を５０％酢酸エチル／ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー（３回展開）精製し、標記化合物１０．３ｍｇを得た。

[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）

δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．５２－１．９８（ｍ，４Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ　３Ｈ）３．２４（ｄｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１２Ｈｚ，１Ｈ）３．３０－３．４０（ｍ，１Ｈ）３．４６－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．８６－５．１０（ｍ，３Ｈ）５．７３（ｓ，２Ｈ）７．００（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４２（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５４（ｄｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，８Ｈｚ，１Ｈ）７．７３（ｄｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，８Ｈｚ，１Ｈ）

ｇ）８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－シアノ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０．３ｍｇ、トリフルオロ酢酸０．２ｍｌの混合物を２０分攪拌し

た。反応液を濃縮し、残渣を２０－８０％メタノール／水（０．１％濃塩酸）溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物８．０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．６０－１．７４（ｍ，２Ｈ）１．７９（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８８－２．０３（ｍ，２Ｈ）３．１４－３．２８（ｍ，２Ｈ）３．４２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）３．５２－３．８２（ｍ，２Ｈ）４．９８－５．１２（ｍ，２Ｈ）５．５８（ｓ，２Ｈ）７．２６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．５３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６６（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．９３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）８．１６（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

<u>実施例２４３．　２－［８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－６－オキソ－６，７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル　塩酸塩</u>

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（２－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔ－ブチルエステル１５ｍｇ、無水炭酸カリウム２０ｍｇ、メタノール０．２ｍｌの混合物を３時間攪拌した。以下、実施例２４２ｆ、ｇ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．５８－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．８４－１．９４（ｍ，１Ｈ）１．９６－２．０４（ｍ，１Ｈ）３．０８－３．２０（ｍ，２Ｈ）３．３６－３．７０（ｍ，３Ｈ）３．９０（ｓ，３Ｈ）４．９０－５．０２（ｍ，２Ｈ）５．３２（ｓ，２Ｈ）７．２０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．４７（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．６３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）７．８７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）８．１２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

<u>実施例２４４．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩</u>

<u>ａ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル</u>

実施例２４２ｅ）で、２－シアノベンジルブロマイドの代わりに、２－ブロモエチルベンゼンを用いて実施例２４２ｅ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．５８－１．８０（ｍ，２Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８６－１．９４（ｍ，２Ｈ）３．００－３．０６（ｍ，２Ｈ）３．２０－３．５０（ｍ，３Ｈ）３．６０（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．８５（ｂ．ｓ，１Ｈ）４．４２－４．４８（ｍ，２Ｈ）４．８８－５．０４（ｍ，３Ｈ）７．０２－７．３４（ｍ，５Ｈ）

<u>ｂ）８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩</u>

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸ｔ－ブチルエステルを用いて、実施例２４２ｆ、ｇ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．６０－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．８３（ｓ，３Ｈ）１．８８－２．０６（ｍ，３Ｈ）３．０４（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）３．３５－３．６０（ｍ，２Ｈ）３．７５（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）４．３５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）５．０９（ｓ，２Ｈ）７．１８（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）７．２２－７．３４（ｍ，３Ｈ）８．１６（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

<u>実施例２４５．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－（２－フェニルエチル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　塩酸塩</u>

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－１－（２－フェニルエチル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸

ｔ－ブチルエステルを用いて、実施例２４３と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．５６－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．８０（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８４－２．０４（ｍ，２Ｈ）２．８５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）３．０８－３．１８（ｍ，２Ｈ）３．３４－３．５４（ｍ，２Ｈ）３．６４（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）４．１５（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）４．８８－５．０２（ｍ，２Ｈ）７．１６－７．２４（ｍ，３Ｈ）７．２９（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）８．０９（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

実施例２４６．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

ａ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

実施例２４２ｅ）で、２－シアノベンジルブロマイドの代わりに、４－シアノベンジルブロマイドを用いて実施例２４２ｅ）と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．５８－１．８０（ｍ，２Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ），１．８５－１．９５（ｍ，２Ｈ）３．１８－３．２６（ｍ，１Ｈ）３．２９－３．３７（ｍ，１Ｈ）３．４０－３．４８（ｍ，１Ｈ）３．６５（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．８６－５．０４（ｍ，３Ｈ）５．２２（ｓ，２Ｈ）７．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）７．６２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステルを用いて、実施例２４２ｆ、ｇ）と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．６２－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．８０（ｓ，３Ｈ）１．８８－１．９６（ｍ，１Ｈ）１．９８－２．０６（ｍ，１Ｈ）３．１６－３．２６（ｍ，２Ｈ）３．４１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）３．５０－３．８０（ｍ，２Ｈ）５．０７（ｓ，２Ｈ）５．４９（ｓ，２Ｈ）７．４９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）７．８５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）８．１６（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

実施例２４７．　４－［８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－６－オキソ－６，７－ジヒドロプリン－１－イルメチル］ベンゾニトリル　塩酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－（４－シアノベンジル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステルを用いて、実施例２４３と同様に合成した。
[1] Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）
δ　１．５８－１．７０（ｍ，２Ｈ）１．７９（ｓ，３Ｈ）１．８４－２．０４（ｍ，２Ｈ）３．０８－３．２０（ｍ，２Ｈ）３．３６－３．７０（ｍ，３Ｈ）３．８９（ｓ，３Ｈ）４．８８－５．０２（ｍ，２Ｈ）５．２２（ｓ，２Ｈ）７．３９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）７．７９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ）８．１４（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

実施例２４８．　２－［８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

ａ）［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル７００ｍｇをジメチルスルホキシド７．０ｍｌに溶解し、ヨウ化メチル１１４μｌ、炭酸カリウム２９９ｍｇを加えた。室温にて３０分攪拌後、反応液に４０ｍｌの水を加えた。室温で３０分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を５４０ｍｇ得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）

δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）１．７２－１．９４（ｍ，４Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．１６－３．９２（ｍ，５Ｈ）３．７２（ｓ，３Ｈ）４．９１（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ）５．０１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）２－［８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、サリチルアミド１０ｍｇ、炭酸カリウム１０ｍｇを加え、１００℃にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物５．５４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２４９．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　トリフルオロ酢酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、シアン化ナトリウム１０ｍｇを加え、６０℃にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物３．６７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３２６（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２５０．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－２－ｔ－ブチルスルファニル－７－（２－ブチニル）－１－メチル－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、２－メチル－２－プロパンチオール　ナトリウム塩１０ｍｇを加え、室温にて２時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物５．００ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８９（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２５１．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－２－メトキシ－１－メチル－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇをメタノール０．６ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム８ｍｇを加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し

、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．１４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３１（$MH^+－CF_3COOH$）

実施例２５２．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－２－ジエチルアミノ－１－メチル－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル１０ｍｇを１－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌに溶解し、ジエチルアミン５０μｌを加え、６０℃にて４時間攪拌した。反応液に１Ｎ－塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物２．１７ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７２（$MH^+－CF_3COOH$）

実施例２５３．　８－（３－アミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－２－（ピロリジン－１－イル）－１，７－ジヒドロプリン－６－オン　トリフルオロ酢酸塩

実施例２５２で、ジエチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例２５２と同様に処理し、標記化合物１．９４ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７０（$MH^+－CF_3COOH$）

実施例２５４．　８－（３－メチルアミノピペリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル塩酸塩

ａ）Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）カルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　ベンジルエステル３．３ｇ、ヨウ化メチル０．７５ｍｌ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２０ｍｌの混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム（６０％油性）０．４ｇを加え、室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を１０－２０％酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、３．０４ｇの油状物を得た。この全量とエタノール２０ｍｌ、１０％パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下室温で５時間攪拌した。触媒をろ過した後ろ液を濃縮して標記化合物１．８２ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４６（ｓ，９Ｈ）１．４８－１．６４（ｍ，２Ｈ）１．７２－１．８４（ｍ，２Ｈ）２．４３（ｄｔ，Ｊ＝３Ｈｚ，１２Ｈｚ，１Ｈ）２．６０（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）２．７５（ｓ，３Ｈ）２．７４－３．０２（ｍ，２Ｈ）３．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

７－（２－ブチニル）－２，６，８－トリクロロ－７Ｈ－プリンと、ピペリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステルを用いて実施例２４２ｃ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．７０－２．０２（ｍ，７Ｈ）２．８３（ｓ，３Ｈ）３．００（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．１４（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．９６－４．２５（ｍ，３Ｈ）４．８０（ｓ，２Ｈ）

ｃ）Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル

Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２，６－ジクロロ－７Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル５８０ｍｇ、酢酸ナ

トリウム３１５ｍｇ、ジメチルスルホキシド６ｍｌの混合物を、１２０℃の油浴中７時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルを通してろ過、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルーヘキサンから結晶化し、Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル４２０ｍｇを得た。このうちの１００ｍｇ、ヨウ化メチル０．１７ｍｌ、無水炭酸カリウム４８ｍｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．５ｍｌの混合物を、室温で４時間撹拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し標記化合物１０４ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．４７（ｓ，９Ｈ）１．６２－１．７４（ｍ，１Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，３Ｈ）１．８２－１．９６（ｍ，３Ｈ）２．８２（ｓ，３Ｈ）２．８６（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．０２（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）３．６８－３．８２（ｍ，２Ｈ）３．７２（ｓ，３Ｈ）４．２０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．９０（ｓ，２Ｈ）

ｄ）７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（３－メチルアミノピペリジン－１－イル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステルを用いて実施例２４２ｆ、ｇ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．６０－１．７７（ｍ，２Ｈ）１．８１（ｓ，３Ｈ）１．８４－２．００（ｍ，１Ｈ）２．０２－２．１２（ｍ，１Ｈ）２．６０（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，３Ｈ）３．１７－３．４０（ｍ，３Ｈ）３．４６－３．５６（ｍ，１Ｈ）３．７９（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）５．００－５．１５（ｍ，２Ｈ）９．０１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例２５５．　２－［７－（２－ブチニル）－１－メチル－８－（３－メチルアミノピペリジン－１－イル）－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　塩酸塩

Ｎ－［１－［７－（２－ブチニル）－２－クロロ－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－８－イル］ピペリジン－３－イル］－Ｎ－メチルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステル２０ｍｇ、２－ヒドロキシベンツアミド２０ｍｇ、無水炭酸カリウム２０ｍｇ、Ｎ－メチル－２－ピロリドン０．３ｍｌの混合物を８０℃の油浴中４時間撹拌した。以下実施例２４２ｆ、ｇ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．６９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）１．８２（ｓ，３Ｈ）１．９２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）２．０７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）２．６２（ｓ，３Ｈ）３．１０－３．４０（ｍ，４Ｈ）３．４８（ｓ，３Ｈ）３．７６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）５．０２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）６．９６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）７．４４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）７．９１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）８．８１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）

実施例２５６．　８－（３－アミノピロリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－カルボニトリル　塩酸塩

実施例２５４で、Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）カルバミン酸　ｔ－ブチルエステルの代わりに、ピロリジン－３－イルカルバミン酸　ｔ－ブチルエステルを用いて実施例２５４ｂ、ｃ、ｄ）と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８１（ｓ，３Ｈ）２．１３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）２．３２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）３．６４（ｓ，３Ｈ）３．７４－３．８６（ｍ，２Ｈ）３．９３（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）５．１９（ｄ，Ｊ＝１８Ｈｚ，１Ｈ）５．２８（ｄ，Ｊ＝１８Ｈｚ，１Ｈ）８．３２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

実施例２５７．　２－［８－（３－アミノピロリジン－１－イル）－７－（２－ブチニル

）－１－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イルオキシ］ベンツアミド　塩酸塩

２－ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例２５５、２５６と同様に合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ　１．８２（ｓ，３Ｈ）２．１１（ｂｒ，ｓ，１Ｈ）２．３２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）３．４６（ｓ，３Ｈ）３．７２－４．００（ｍ，５Ｈ）５．１５（ｄ，Ｊ＝１９Ｈｚ，１Ｈ）５．２３（ｄ，Ｊ＝１９Ｈｚ，１Ｈ）６．９０－７．０２（ｍ，２Ｈ）７．４２－７．５０（ｍ，１Ｈ）７．９０－７．９９（ｍ，１Ｈ）８．２２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）

実施例２５８．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（２－プロピニル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

室温で３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩０．４４８ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２０ｍｌ溶液にトリエチルアミン０．２９９ｇ、４－ジメチルアミノピリジン０．０２３ｇ、および二炭酸ジ－ｔ－ブチル０．６４５ｇを加え、５時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの５Ｎ水溶液２ｍｌを加え、さらに１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル２００ｍｌおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液１００ｍｌに注ぎ、有機層を水１００ｍｌで２回、塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物０．２９８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４１（ｍ，４Ｈ）３．６３（ｍ，４Ｈ）５．０６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１７（ｓ，１Ｈ）９．９２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（２－プロピニル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．５ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．００５ｇおよび３－ブロモ－１－プロピン０．００３ｍｌを加え、室温で１０時間攪拌した。反応液に酢酸エチル１ｍｌ、水１ｍｌを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン０．５ｍｌおよびトリフルオロ酢酸０．５ｍｌに溶解し、１時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．０１１ｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１１．２９（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２５９．　［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモアセトニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１２．２８（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２６０．　３－（２－ブチニル）－５－（２－ヒドロキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモエタノールを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１７．３０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６１．　３－（２－ブチニル）－５－（２－メトキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３１．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６２．　［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５９．１３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６３．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび（２－ブロモエチル）ベンゼンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７７．３４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６４．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フェノキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９３．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６５．　３－（２－ブチニル）－５－（２－オキソ－２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９１．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６６．　３－（２－ブチニル）－５－［２－（３－メトキシフェニル）－２－オキソエチル］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－３’－メトキシアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．３３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６７．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６６－３．７０（ｍ，４Ｈ）５．１５（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．６２（ｓ，２Ｈ）７．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ）７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ）７．５９（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ）７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ）８．２５（ｓ，１Ｈ）ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６８．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（２－トリフルオロメチルベンジル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－（トリフルオロメチル）ベンジルブロマイドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３１．２１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２６９．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（３－トリフルオロメチルベンジル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－（トリフルオロメチル）ベンジルブロマイドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３１．２３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２７０．　３－（２－ブチニル）－５－（２－ニトロベンジル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ニトロベンジルブロマイドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０８．２５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２７１．　３－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８．２７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例２７２．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８８．２９（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７３．　３－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］安息香酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－（ブロモメチル）安息香酸メチルエステルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．２９（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７４．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］安息香酸メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－（ブロモメチル）安息香酸メチルエステルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．３１（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７５．　５－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］フラン－２－カルボン酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび５－（ブロモメチル）フラン－２－カルボン酸エチルエステルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２５．３０（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７６．　３－（２－ブチニル）－５－［２－（２－ニトロフェニル）－２－オキソエチル）］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－２'－ニトロアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３６．２８（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７７．　４－［２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］アセチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－４'－シアノアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１６．３１（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７８．　３－（２－ブチニル）－５－［２－（４－メトキシフェニル）－２－オキソエチル）］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－４'－メトキシアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．３２（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例２７９．　３－（２－ブチニル）－５－［２－（２－メトキシフェニル）－２－オ

キソエチル）］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－２′－メトキシアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．３３（MH^+－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８０．　４－［２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］エチル］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－（２－ブロモエチル）安息香酸ｔ－ブチルエステルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２１．３３（MH^+－CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８１．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（ピリジン－２－イルメチル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６４．２４（MH^+－２CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８２．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（ピリジン－３－イルメチル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６４．３０（MH^+－２CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８３．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（ピリジン－４－イルメチル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６４．２６（MH^+－２CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８４．　３－（２－ブチニル）－５－［２－オキソ－２－（ピリジン－２－イル）エチル］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－（２－ブロモアセチル）ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２．２７（MH^+－２CF_3 ＣＯＯＨ）

実施例２８５．　３－（２－ブチニル）－５－［２－オキソ－２－（ピリジン－３－イル）エチル］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび３－（２－ブロモアセチル）ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２．２７（MH^+－２CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２８６． ３－（２－ブチニル）－５－［２－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）エチル］－２－オキソエチル］］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび４－（２－ブロモアセチル）ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２．２８（MH^+－２CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２８７． ３－（２－ブチニル）－５－（２－メトキシピリジン－３－イルメチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび３－（クロロメチル）－２－メトキシピリジンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９４．３０（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２８８． ６－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ニコチン酸メチルエステル ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび６－（クロロメチル）ニコチン酸メチルエステルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２２．３１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２８９． ５－（６－アミノピリジン－３－イルメチル）－３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－（ブロモメチル）ピリジンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７９．３１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２９０． ４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－３－シアノ－５－エトキシ－Ｎ－メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチル－３－シアノ－５－エトキシ－Ｎ－メチルベンツアミドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４８９．３５（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例２９１． ４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－３、５－ジシアノ－Ｎ－メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸 ｔ－ブチルエステルおよび

４－ブロモメチル－３、５－ジシアノ－Ｎ－メチルベンツアミドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４７０．３３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９２．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－３－シアノ－５－フルオロ－Ｎ－メチルベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチル－３－シアノ－５－フルロ－Ｎ－メチルベンツアミドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４６３．３３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９３．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－５－シアノ－２－エトキシ－Ｎ－メチルベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチル－５－シアノ－２－エトキシ－Ｎ－メチルベンツアミドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４８９．３５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９４．　５－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－２－フルオロベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび５－ブロモメチル－２－フルオロベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．１５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９５．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－５－フルオロベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチル－５－フルオロベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．１６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９６．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－３－フルオロベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチル－３－フルオロベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．２３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例２９７．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］－３－フルオロベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチル－３－フルオロベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．２５（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２９８．　３－（２－ブチニル）－５－（イソキノリン－１－イルメチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび１－ブロモメチルイソキノリンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_{3}$）

δ　１．８０（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４６（ｍ，４Ｈ）３．６８（ｍ，４Ｈ）５．１７（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．２２（ｓ，２Ｈ）７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ）８．０８（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）８．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）８．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１）８．２７（ｓ，１Ｈ）８．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）８．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１４．３２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例２９９．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フルオロピリジン－３－イルメチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－（ブロモメチル）－２－フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８４．２２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例３００．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フルオロピリジン－４－イルメチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－（ブロモメチル）－２－フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８４．２０（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例３０１．　３－（２－ブチニル）－５－（６－フルオロピリジン－２－イルメチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－（ブロモメチル）－６－フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８４．２２（MH^{+}－CF_{3}ＣＯＯＨ）

実施例３０２．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．５ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．００５ｇおよび２－ブロモメチルベンゾニトリル０．００７ｇを加え、室温で２０時間攪拌した。反応液に酢酸エチル１ｍｌ、水１ｍｌを加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール１．０ｍｌに溶解し、アンモニア水０．２ｍｌおよび過酸化水素の３１％水溶液０．２ｍｌを加え、２０時間５℃で攪拌した。反応液に酢酸エチル１ｍｌ、水１ｍｌを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン０．５ｍｌおよびトリフルオロ酢酸０．５ｍｌに溶

解し、１時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００９ｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．２８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３０３．　３－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例３０２と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．３０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３０４．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンツアミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例３０２と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．３１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３０５．　３－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．５ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．００５ｇおよび３－（ブロモメチル）安息香酸メチルエステル０．００８ｇを加え、室温で２０時間攪拌した。反応液に酢酸エチル１ｍｌ、水１ｍｌを加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール１．０ｍｌに溶解し、水酸化ナトリウムの５Ｎ水溶液０．１ｍｌを加え、２０時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチル１ｍｌ、水１ｍｌを加え濃塩酸で酸性に戻し、分液し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン０．５ｍｌおよびトリフルロ酢酸０．５ｍｌに溶解し、１時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００８ｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０７．２９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３０６．　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］安息香酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび４－（ブロモメチル）安息香酸メチルエステルを用いて実施例３０５と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０７．３０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３０７．　５－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］フラン－２－カルボン酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび５－（ブロモメチル）フラン－２－カルボン酸エチルエステルを用いて実施例３０５と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９７．２８（$MH^{+}-CF_{3}COOH$）

実施例３０８．　３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－（１－ベンジル－６－ベンジルオキシメチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－（６－ベンジルオキシメチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例１１６ｄと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）３．１３－３．１８（ｍ，４Ｈ）３．５０－３．５４（ｍ，４Ｈ）４．７２（ｓ，２Ｈ）５．６１（ｓ，２Ｈ）５．６５（ｓ，２Ｈ）７．２０－７．３５（ｍ，１０Ｈ）８．２２（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（１－ベンジル－６－ベンジルオキシメチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１７と同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CD_{3}OD$）

δ　３．３１－３．３７（ｍ，４Ｈ）３．４０－３．４６（ｍ，４Ｈ）５．６８（ｓ，２Ｈ）７．２２－７．３６（ｍ，５Ｈ）８．２５（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１１．２４（$MH^{+}-CF_{3}COOH$）

実施例３０９．　３－ベンジル－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－（１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩を実施例２５８ａ）と同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_{3}$）

δ　１．４７（ｓ，９Ｈ）３．１２－３．１６（ｍ，４Ｈ）３．４７－３．５２（ｍ，４Ｈ）５．５８（ｓ，２Ｈ）７．２０－７．３４（ｍ，５Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）１０．０４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）　３－ベンジル－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルとヨウ化メチルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CD_{3}OD$）

δ　３．２９－３．３５（ｍ，４Ｈ）３．３６－３．４１（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）５．６８（ｓ，２Ｈ）７．２１－７．３４（ｍ，５Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３２５．０１（$MH^{+}-CF_{3}COOH$）

実施例３１０．　３－ベンジル－５－（２－オキソ－２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CD_{3}OD$）

δ　３．３１－３．３６（ｍ，４Ｈ）３．４４－３．４９（ｍ，４Ｈ）５．６９（ｓ，２Ｈ）５．７７（ｓ，２Ｈ）７．２２－７．５２（ｍ，８Ｈ）８．０６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈ

ｚ，２Ｈ）８．３２（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４２９．３９（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１１．　３－ベンジル－５－（２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび（２－ブロモエチル）ベンゼンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　３．１１（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）３．２４－３．２９（ｍ，４Ｈ）３．３７－３．４２（ｍ，４Ｈ）４．４６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）５．５８（ｓ，２Ｈ）７．０９－７．３４（ｍ，１０Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４１５．５４（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１２．　３－ベンジル－５－（２－フェノキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　３．２１－３．２４（ｍ，４Ｈ）３．３７－３．４２（ｍ，４Ｈ）４．３７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）４．６４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）５．５８（ｓ，２Ｈ）６．８６－６．９４（ｍ，３Ｈ）７．０７－７．３４（ｍ，７Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３１．５７（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１３．　３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－５－（２－プロピニル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－ブロモ－１－プロピンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４９．３１（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１４．　［３－ベンジル－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］アセトニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモアセトニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５０．３０（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１５．　３－ベンジル－５－（２－ヒドロキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモエタノールを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５５．３２（MH^+－CF_3ＣＯＯＨ）

実施例３１６．　３－ベンジル－５－（２－メトキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモエ

チルメチルエーテルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６９．３５（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３１７．　［３－ベンジル－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］酢酸エチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９７．３３（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３１８．　３－ベンジル－５－［２－（３－メトキシフェニル）－２－オキソエチル］－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－３’－メトキシアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４５９．３４（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３１９．　２－［３－ベンジル－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－ベンジル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３２６．３３（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３２０．　５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３－（２－プロピニル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび３－ブロモ－１－プロピンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_{3} ＯＤ）
δ　２．９９（ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６５－３．６９（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）５．７５（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２７３．１（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３２１．　３－（２－ブテニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび１－ブロモ－２－ブテンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_{3} ＯＤ）
δ　１．６９　ａｎｄ　１．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．３，１．３Ｈｚ　ａｎｄ　ｄｄ，Ｊ＝６．３，１．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４３－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）３．８２　ａｎｄ　３．８４（ｓ，３Ｈ）４．９４　ａｎｄ　５．０７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ　ａｎｄ　ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）５．６３－５．８０　ａｎｄ　６．１１－６．２０（ｍ，２Ｈ）８．１９　ａｎｄ　８．２２（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８９．２（MH^{+}－CF_{3} ＣＯＯＨ）

実施例３２２．　５－メチル－３－（２－ペンテニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび１－ブロモ

－２－ペンテンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）
δ　０．９７　ａｎｄ　１．０８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ　ａｎｄ　ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ）２．０４－２．２７（ｍ，２Ｈ）３．４２－３．４６（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）３．８１　ａｎｄ　３．８４（ｓ，３Ｈ）４．９１－４．９６（ｍ，２Ｈ）５．５９－５．８１　ａｎｄ　６．１４－６．２２（ｍ，２Ｈ）８．１９　ａｎｄ　８．２２（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０３．２５（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例３２３．　５－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび１－ブロモ－３－メチル－２－ブテンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）
δ　１．７５（ｓ，３Ｈ）１．８３（ｓ，３Ｈ）３．４３－３．４７（ｍ，４Ｈ）３．５２－３．５７（ｍ，４Ｈ）３．８４（ｓ，３Ｈ）５．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）５．４０－５．４５（ｍ，１Ｈ）８．１７（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０３．２７（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例３２４．　３－シクロプロピルメチル－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびシクロプロピルメチルブロマイドを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）
δ　０．４４－０．５５（ｍ，４Ｈ）０．８１－０．８５（ｍ，１Ｈ）３．４２－３．４６（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）４．３９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８９．２５（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例３２５．　５－［２－（２－アミノフェニル）－２－オキソエチル］－３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－［２－（２－ニトロフェニル）－２－オキソエチル］－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモ－２'－ニトロアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３７－３．４４（ｍ，４Ｈ）３．５０－３．５５（ｍ，４Ｈ）５．０４（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．４４（ｓ，２Ｈ）７．６２（ｍ，１Ｈ）７．７１－７．７４（ｍ，２Ｈ）８．１３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）８．２１（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　５－［２－（２－アミノフェニル）－２－オキソエチル］－３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　ビストリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－６－［２－（２－ニトロフェニル）－２－オキソエチル］－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル

］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０５８ｇのエタノール５ｍｌ溶液に水２ｍｌ、鉄０．０７０ｇおよび塩化アンモニウム０．００７ｇを加え、３時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン４ｍｌに溶解し、トリフルロ酢酸４ｍｌを加えた。２時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．０５１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）

δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．５０（ｍ，４Ｈ）３．６８－３．７２（ｍ，４Ｈ）５．１６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．６８（ｓ，２Ｈ）６．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）６．６７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）７．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）７．８５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）８．２５（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０６．２２（MH^+－$2CF_3COOH$）

実施例３２６．　３－（２－ブチニル）－５，７－ジメチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

－７０℃で、窒素の雰囲気下、４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０５０ｇのテトラヒドロフラン３ｍｌ溶液にメチルマグネシウムブロマイドの０．３Ｍテトラヒドロフラン溶液０．５ｍｌを加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの５％水溶液１０ｍｌを加え、酢酸エチル３０ｍｌで抽出した。有機層を水１０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：１）溶出分画より標記化合物０．０４９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．３７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．１７－３．２２（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）３．８４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）４．３８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．７８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．１２（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）　４－［４－アセチル－１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｇと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．７９（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．５３（ｓ，３Ｈ）３．１４－３．１８（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．３８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．７７（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｃ）　３－（２－ブチニル）－５，７－ジメチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［４－アセチル－１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１９ｇのエタノール３ｍｌ溶液にメチルヒドラジン０．１５ｍｌを加え、１１０℃で２５時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン０．５ｍｌに溶解し、トリフルロ酢酸０．５ｍｌを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化

合物０．０１７ｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３０１．３３（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例３２７．　３－（２－ブチニル）－７－フェニル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（１－ヒドロキシフェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル
４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびフェニルマグネシウムブロマイドを実施例３２６ａと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．３３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）３．１６－３．２７（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．２４－４．３４（ｍ，２Ｈ）４．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）４．７８（ｑ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）６．０９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）７．２２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．３０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）
ｂ）　４－［４－ベンゾイル－１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル
４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（１－ヒドロキシフェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｇと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　０．９２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２２－３．２８（ｍ，４Ｈ）３．５７－３．６２（ｍ，４Ｈ）４．０３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）４．８８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）７．４３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）７．５５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）７．９２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）
ｃ）　４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－４－フェニル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル
４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（１－ヒドロキシフェニルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびヒドラジンを実施例１１５ｈと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４４－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６３－３．６７（ｍ，４Ｈ）５．１５（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）７．４０－７．５０（ｍ，３Ｈ）８．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）１０．７０（ｓ，１Ｈ）
ｄ）　３－（２－ブチニル）－７－フェニル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－４－フェニル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｉと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４９．３０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例３２８．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－７－フェニル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－４－フェニル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチル

エステルおよびヨウ化メチルを実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）
δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４７－３．５１（ｍ，４Ｈ）３．７１－３．７５（ｍ，４Ｈ）３．９２（ｓ，３Ｈ）５．２２（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）７．４３－７．４８（ｍ，３Ｈ）８．３５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３６３．３１（MH^+－CF_3COOH）

実施例３２９．　［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－７－フェニル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イル］酢酸　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－４－フェニル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよびブロモ酢酸ｔ－ブチルエステルを実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４０７．２９（MH^+－CF_3COOH）

実施例３３０．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－７－フェニル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－４－フェニル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４６４．３３（MH^+－CF_3COOH）

実施例３３１．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－７－トリフルオロメチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素の雰囲気下、４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．１５５ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３ｍｌ溶液に亜鉛０．０６５ｇおよびトリフルオロヨウ化メチル０．２００ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２ｍｌ溶液を加え、超音波の照射下で３０分攪拌した。酢酸エチル３０ｍｌおよび塩化アンモニウムの５％水溶液３０ｍｌを加え、有機層を水２０ｍｌで２回と塩化ナトリウムの飽和水溶液２０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：９）溶出分画より、標記化合物０．０１３ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　１．３９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．１５－３．２６（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．３４（ｑｑ，Ｊ＝１０．２，６．９Ｈｚ，２Ｈ）４．５３－４．６４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．８３（ｑｑ，Ｊ＝１７．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ）５．３９－５．４７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－７－トリフルオロメチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－５－エトキシカルボニル－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１３ｇのジクロロメタン４ｍｌ溶液にデスーマーチン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ）試薬０．０６０ｇを加え、室温で１５時間攪拌した。ジクロロ

メタン５ｍｌ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌおよび亜硫酸水素ナトリウム０．１００ｇを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール４ｍｌに溶解し、メチルヒドラジン０．２ｍｌを加え、２０時間１１０℃で加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン０．５ｍｌに溶解し、トリフルロ酢酸０．５ｍｌを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリルー水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）

δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．７１－３．７５（ｍ，４Ｈ）３．８７（ｓ，３Ｈ）５．１８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３５５．１６（ＭＨ$^+$－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）

実施例３３２．　１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－カルボキサミド　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－（シアノ－ヒドロキシメチル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－メトキシカルボニル－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルのアセトニトリル１５ｍｌ溶液にシアン化ナトリウム０．２００ｇおよび酢酸０．０１０ｍｌを加え、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル１００ｍｌを加え、水５０ｍｌで２回と塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：３）溶出分画より、標記化合物０．２７４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６０（ｍ，４Ｈ）３．９５（ｓ，３Ｈ）４．６８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）４．８２（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．７２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－（カロバモイル－ヒドロキシメチル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

５℃で４－［１－（２－ブチニル）－４－（シアノ－ヒドロキシメチル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．２７４ｇのメタノール８ｍｌ溶液に過酸化水素３０％水溶液３．２ｍｌおよび２８％アンモニア水３．２ｍｌを加え１５時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌを加え、酢酸エチル１００ｍｌで２回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール－酢酸エチル（１：９）溶出分画より、標記化合物０．０３９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．１３－３．２５（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５７（ｍ，４Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ）４．３３－４．３７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）４．７７（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．５４（ｓ，１Ｈ）５．６３（ｓ，１Ｈ）６．８２（ｓ，１Ｈ）

ｃ）　４－［４－アミノオキサリル－１－（２－ブチニル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

０℃で４－［１－（２－ブチニル）－４－（カルバモイル－ヒドロキシメチル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０３８ｇのジクロロメタン２ｍｌ溶液にトリエチルアミン０．０５１

ｍｌおよび三酸化硫黄ピリジン０．０５８ｇのジメチルスルホキシド１ｍｌ溶液を加え、１５時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン０．１０２ｍｌおよび三酸化硫黄ピリジン０．１１６ｇのジメチルスルホキシド１ｍｌ溶液を加え、８時間室温で攪拌した後、酢酸エチル５０ｍｌを加え、有機層を硫酸１％水溶液２０ｍｌ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液２０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液２０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：１）溶出分画より、標記化合物０．０２１ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８２（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ）３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．５９（ｍ，４Ｈ）３．８４（ｓ，３Ｈ）４．８４（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）５．６２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）７．０２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－カルバモイル－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［４－アミノオキサリル－１－（２－ブチニル）－５－メトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｈと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４６－３．５０（ｍ，４Ｈ）３．６３－３．６６（ｍ，４Ｈ）３．９９（ｓ，３Ｈ）５．１２（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）６．１６（ｓ，１Ｈ）８．８５（ｓ，１Ｈ）

ｅ）　１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－カルボキサミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－４－カルバモイル－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｉと同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３０．１８（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３３３．　１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－６，７－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－カルボニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－４－カルバモイル－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０１５ｇのジクロロメタン１ｍｌ溶液にトリエチルアミン０．０３０ｍｌおよびオキシ塩化リン０．０１５ｍｌを加え、１５時間室温で攪拌した。ジクロロメタン１ｍｌおよびトリフルロ酢酸１ｍｌを加え、１時間後溶媒を減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．７４－３．７８（ｍ，４Ｈ）３．８８（ｓ，３Ｈ）５．１８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１２．２５（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３３４．　３－（２－ブチニル）－７－ジメチルアミノ－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　１－ベンジル－７－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

１－ベンジル－７－クロロ－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（Ｊ．Ａ．Ｃａｒｂｏｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈ

ｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，８０，ｐ６０８３，１９５８；ジェー・エイ・カーボン　ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、８０、６０８３頁、１９５８）１．０３５ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．６０４ｇおよびヨウ化メチル０．２９７ｍｌを加え、１５時間室温で攪拌した。酢酸エチル３００ｍｌおよび水１００ｍｌを加え、有機層を水１００ｍｌで２回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物０．２８０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　３．８６（ｓ，３Ｈ）５．６４（ｓ，２Ｈ）７．１１－７．１６（ｍ，２Ｈ）７．３５－７．４３（ｍ，３Ｈ）７．９０（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　１－ベンジル－７－ジメチルアミノ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

１－ベンジル－７－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．１３８ｇのエタノール２ｍｌ溶液にジメチルアミンの５０％水溶液２ｍｌを加え、１３０℃で７２時間加熱した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール－酢酸エチル（１：１９）溶出分画より標記化合物０．１３９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　２．７３（ｓ，６Ｈ）３．７９（ｓ，３Ｈ）５．５９（ｓ，２Ｈ）７．１２－７．１６（ｍ，２Ｈ）７．３０－７．３９（ｍ，３Ｈ）７．７９（ｓ，１Ｈ）

ｃ）　１－ベンジル－２－クロロ－７－ジメチルアミノ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

室温で窒素の雰囲気下、ジイソプロピルアミン０．３２０ｍｌのテトラヒドロフラン２ｍｌ溶液にジブチルマグネシウム１モルテトラヒドロフラン溶液１．１５ｍｌを加え、８時間攪拌した。室温で窒素の雰囲気下、この溶液を１－ベンジル－７－ジメチルアミノ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．１６２ｇのテトラヒドロフラン４ｍｌ溶液に加え、１５時間室温で攪拌した後、ヘキサクロロエタン０．５４０ｇのテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液を滴下した。４時間攪拌した後、塩化アンモニウムの５％水溶液３０ｍｌを加え、酢酸エチル１００ｍｌで抽出した。有機層を水３０ｍｌと塩化ナトリウム飽和水溶液３０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：１）溶出分画より標記化合物０．０９４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　２．６８（ｓ，６Ｈ）３．７８（ｓ，３Ｈ）５．６０（ｓ，２Ｈ）７．０５－７．０８（ｍ，２Ｈ）７．２９－７．３７（ｍ，３Ｈ）

ｄ）　４－［１－ベンジル－７－ジメチルアミノ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

１－ベンジル－２－クロロ－７－ジメチルアミノ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンを実施例１１６ｃと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４７（ｓ，９Ｈ）２．６８（ｓ，６Ｈ）３．１９－３．２２（ｍ，４Ｈ）３．４１－３．４６（ｍ，４Ｈ）３．７６（ｓ，３Ｈ）５．４０（ｓ，２Ｈ）６．８８（ｍ，２Ｈ）７．２０－７．２５（ｍ，３Ｈ）

ｅ）　４－［７－ジメチルアミノ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－ベンジル－７－ジメチルアミノ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ

－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔ－ブチルエステル０．１１７ｇのテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液を液化アンモニア１５ｍｌに加え、還流下でリチウム０．００９ｇを加えた。塩化アンモニウムの５％水溶液１ｍｌを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００７ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）
δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）３．１１（ｓ，６Ｈ）３．５５－３．５８（ｍ，８Ｈ）３．６９（ｓ，３Ｈ）

f）　３－（２－ブチニル）－７－ジメチルアミノ－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［７－ジメチルアミノ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび１－ブロモ－２－ブチンを実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）
δ　１．８０（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．７５（ｓ，６Ｈ）３．４４－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６２－３．６５（ｍ，４Ｈ）３．６８（ｓ，３Ｈ）５．１６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３０．１６（MH^+－CF_3COOH）

実施例３３５．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペリジン－４－イル））－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　５－メチル－２－（ピペリジン－４－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４，５－ジアミノ－２－メチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン［ＣＡＳ　Ｎｏ　４７２５－７６－２］（Ｍａｒｔｉｎｅ　Ｂｅｌｊｅａｎ－Ｌｅｙｍａｒｉｅ，Ｍｉｃｈｅｌ　Ｐａｙｓ　ａｎｄ　Ｊｅａｎ－Ｃｌａｕｄｅ　Ｒｉｃｈｅｒ　Ｃａｎａｄｉａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　６１，ｐ２５６３，１９８３；マルチーン・ベレジェアン－レマリエ、ミシェル・ペー、ジェアン－クラウド・リーシェ　カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリ、６１、２５６３頁、１９８３）０．２９２ｇおよび４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチルエステル０．４２６ｇのエタノール１６ｍｌ溶液に塩化鉄（ＩＩＩ）２．７１ｇを加え、６時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．０６１ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）
δ　２．０６－２．１７（ｍ，２Ｈ）２．２８－２．３５（ｍ，２Ｈ）３．１５－３．２４（ｍ，２Ｈ）３．２９－３．３５（ｍ，１Ｈ）３．５０－３．５６（ｍ，２Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）８．２８（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

５－メチル－２－（ピペリジン－４－イル））－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩を実施例２５８ａと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）
δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）２．００－２．１６（ｍ，４Ｈ）２．８５－２．９９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）３．２３（ｔｔ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ）３．９５（ｓ，３Ｈ）４．１１－４．４０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）８．３９（ｓ，１Ｈ）１３．９０（ｓ，１Ｈ）

ｃ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボン酸　ｔ－ブ

チルエステル
４－（６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１９ｄと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）１．９３－２．００（ｍ，４Ｈ）２．８５－２．９６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）３．１４（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）３．８５（ｓ，３Ｈ）４．１６－４．３７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）５．３９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２４（ｓ，１Ｈ）
ｄ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペリジン－４－イル））－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｉと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）
δ　１．８０（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．１０－２．１１（ｍ，２Ｈ）２．２５－２．３２（ｍ，２Ｈ）３．１８－３．４１（ｍ，３Ｈ）３．５６－３．６１（ｍ，２Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）５．４７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２７（ｓ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８６．２７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）
実施例３３６．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩
ａ）３－（２－ブチニル）－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
４－クロロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０ｇ、１－ブロモ－２－ブチン１．３７ｍｌ、炭酸カリウム１．９８ｇをＮ．Ｎ－ジメチルホルムアミド１５ｍｌに懸濁し、室温にて１８時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル１：２溶出分画より、１位アルキル化体と標記化合物の１：１混合物１．７９ｇを得た。
ｂ）３－（２－ブチニル）－２、４－ジクロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
ドライアイス－メタノール浴にて、３－（２－ブチニル）－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン４９０ｍｇのテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液に、リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液２．２２ｍｌを滴下し、－６６℃以下で２０分間攪拌した。得られた反応混合物をヘキサクロロエタン１．１３ｇのテトラヒドロフラン２ｍｌ溶液に、内温が－６３℃以下になるように滴下して、同浴で１時間４０分攪拌して、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで２回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル２：１溶出分画より茶色油状物１２０ｍｇを得た。
^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）
δ：１．７８（ｓ，３Ｈ）５．２９（ｓ，２Ｈ）７．７０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）８．２１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）
ｃ）４－［３－（２－ブチニル）－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル
３－（２－ブチニル）－２、４－ジクロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２１１ｍｇ、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１９７ｍｇ、炭酸水素ナトリウム２２２ｍｇをエタノールに溶解させ、８０℃で３０分、室温で３時間２０分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル３：１溶出分画より、標記化合物２４４ｍｇを得た。
^{1} Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ：１．５２（ｓ，９Ｈ）１．８７（ｓ，３Ｈ）３．４７－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６５－３．６８（ｍ，４Ｈ）４．９４（ｓ，２Ｈ）７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）８．１５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）

ｄ）３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．３ｍｍｏｌ相当のジメチルスルホキシド２ｍｌに酢酸ナトリウム９８ｍｇを溶解させ、１２０℃で４時間攪拌した後、反応液に炭酸カリウム１００ｍｇ、ヨウ化メチル１ｍｌを加えて室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール－酢酸エチル１：１０溶出分画より得た生成物５ｍｇをトリフルオロ酢酸０．５ｍｌに溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．５５ｍｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８６（$ＭＨ^{+}－ＣＦ_{3}ＣＯＯＨ$）

実施例３３７．　３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　アリル－（３－ニトロピリジン－４－イル）アミン

４－エトキシ－３－ニトロピリジン塩酸塩１８．０ｇのエタノール４００ｍｌ溶液にアリルアミン４０ｍｌを加え、８時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：１）溶出分画より標記化合物１３．６ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）

δ　４．００（ｍ，２Ｈ）５．２９－５．３５（ｍ，２Ｈ）５．８７－５．９８（ｍ，１Ｈ）６．６３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）８．３０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）８．３１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）９．２３（ｓ，１Ｈ）

ｂ）　Ｎ＊４＊－アリル－２－クロロピリジン－３，４－ジアミン

アリル－（３－ニトロピリジン－４－イル）アミン３．０２ｇに３５％塩酸５５ｍｌを加え９０℃まで加熱した。塩化錫１９．１ｇを加え、９０℃で３０分反応させた。反応液を氷水で冷却し、氷水２５０ｍｌを加えた。反応液を減圧濃縮した後、アンモニア－メタノールの飽和溶液２５０ｍｌを加え、２０時間攪拌した。酢酸エチル７５０ｍｌを加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：１）溶出分画より標記化合物２．８８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）

δ　３．２９－３．５８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）３．８４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）４．２６－４．３７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）５．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）５．２９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）５．８５－５．９８（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．０，１１．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ）６．４３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）７．６６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）

ｃ）　１－アリル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン

Ｎ＊４＊－アリル－２－クロロピリジン－３，４－ジアミン２．８８ｇのアセトニトリル溶液に炭酸Ｎ，Ｎ'－ジスシンイミジル４．４６ｇのアセトニトリル４００ｍｌ溶液を加え、７０時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル５００ｍｌ、水３００ｍｌに溶解し、有機層を１Ｎ塩酸１００ｍｌで２回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ジクロロメタン（１：１）溶出分画より標記化合物２．３０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）

δ　４．５１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）５．２５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）５．３０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ）５．８５－５．９５（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．０，１０．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ）６．９１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）８．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）８．９９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｄ）　１－アリル－３－ベンジル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン

１－アリル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン１．０５ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５０ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．７６ｇおよびベンジルブロマイド０．９４ｇを加え、室温で１４時間攪拌した。水３００ｍｌおよび酢酸エチル３００ｍｌを加え、有機層を水１００ｍｌで３回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物１．５７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　４．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）５．２３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）５．３０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ）５．４４（ｓ，２Ｈ）５．８５－５．９５（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．０，１０．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ）６．９１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）７．２５－７．３４（ｍ，５Ｈ）８．０８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）８．９９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｅ）　３－ベンジル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン

１－アリル－３－ベンジル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン０．７５ｇの１，４－ジオキサン１５ｍｌ溶液に水１．５ｍｌ、４－メチルモルホリンＮ－オキシド１．０６ｇ、２％オスミウム酸水溶液３ｍｌおよび過ヨウ素酸ナトリウム１．９４ｇの水溶液６ｍｌを加え、１８時間６０℃で加熱した。水２００ｍｌを加え、酢酸エチル１００ｍｌで抽出した。有機層を水２ｘ５０ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液５０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：１）溶出分画より標記化合物０．３８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　５．４４（ｓ，２Ｈ）７．０１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）７．３０－７．３８（ｍ，５Ｈ）８．０８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）９．１８（ｓ，１Ｈ）

ｆ）　３－ベンジル－２、４－ジクロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

３－ベンジル－４－クロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オン０．３８３ｇにオキシ塩化リン５ｍｌおよび五塩化リン０．３３８ｇを加え、２４時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を氷水５０ｇに注ぎ、酢酸エチル１００ｍｌで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：１）溶出分画より標記化合物０．１３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　５．４３（ｓ，２Ｈ）７．１２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）７．３０－７．３８（ｍ，５Ｈ）８．１８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）

ｇ）　４－（３－ベンジル－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

３－ベンジル－２、４－ジクロロ－１，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン０．１２７ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１ｍｌ溶液にピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０９４ｇを加え、１５０℃で２時間加熱した。酢酸エチル２５ｍｌを加え、有機層を水１０ｍｌで３回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（３：２）溶出分画より標記化合物０。０２９ｇ

を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４４（ｓ，９Ｈ）３．２１－３．２５（ｍ，４Ｈ）３．４９－３．５３（ｍ，４Ｈ）５．５３（ｓ，２Ｈ）７．０８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）７．３０－７．３８（ｍ，５Ｈ）８．１４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）

ｈ）　３－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－（３－ベンジル－４－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０２９ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２ｍｌ溶液に水１ｍｌおよび３５％塩酸１ｍｌを加え、３６時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００６ｇを得た。
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１０．２９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３３８．　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　２－ブロモ－１－（２－ブチニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル

２－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル［ＣＡＳ　Ｎｏ　５０８４７－０９－１］９０．６ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５２０ｍｌ溶液に炭酸カリウム６９．８ｇおよび１－ブロモ－２－ブチン７４ｍｌのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５０ｍｌ溶液を加え、５０℃で８時間加熱した。酢酸エチル１ｌと水５００ｍｌを加え、有機層を水５００ｍｌで２回と塩化ナトリウムの飽和水溶液５００ｍｌで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：４）溶出分画より標記化合物４８．０ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）４．８５（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｂ）　２－ブロモ－１－（２－ブチニル）－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　エチルエステル

２－ブロモ－１－（２－ブチニル）－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル４８．０ｇのエタノール５００ｍｌ溶液に濃硫酸２５ｍｌを加え、１１０時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル５００ｍｌと水５００ｍｌに溶解し、水酸化カリウムでｐＨ８に調整した。水層を酢酸エチル５００ｍｌで抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（１：３）溶出分画より標記化合物２１．７ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）４．４６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）４．８５（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｃ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

２－ブロモ－１－（２－ブチニル）－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　エチルエステル２１．７ｇを実施例１１５ｂと同様に処理し、標記化合物２５．１ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）
δ　１．４３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２２－３．２６（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６１（ｍ，４Ｈ）４．４４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）４．６８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－カルボキシ－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－エトキシカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２５．１ｇのエタノール５００ｍｌ溶液に５Ｎ水酸化ナトリウム溶液１６ｍｌを加え、２時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル１ｌおよび水５００ｍｌに溶解し、２Ｎ塩酸５０ｍｌを加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液２００ｍｌで洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物２３．２ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２２－３．２６（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６１（ｍ，４Ｈ）４．６８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｅ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－ヒドロキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

－１０℃で４－［１－（２－ブチニル）－４－カルボキシ－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル２２．９ｇのテトラヒドロフラン６００ｍｌにトリエチルアミン６．９ｇおよびクロロギ酸イソブチル１０．１９ｇのテトラヒドロフラン１００ｍｌ溶液を滴下した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び－１０℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム９．４５ｇの水１００ｍｌ溶液を滴下した。１時間後、酢酸エチル５００ｍｌおよび水５００ｍｌを加え、１Ｎ塩酸でｐＨ５に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でｐＨ１０に調整した。有機層を水５００ｍｌと塩化ナトリウムの飽和水溶液５００ｍｌで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（４：１）溶出分画より標記化合物１９．１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．２６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）３．１３－３．１７（ｍ，４Ｈ）３．５３－３．５７（ｍ，４Ｈ）４．５８（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）４．６４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｆ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－ヒドロキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル１．３５ｇのジクロロメタン５ｍｌ溶液に二酸化マンガン３．２８ｇを加え、反応液を室温で１５時間、加熱還流下で５時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：３）溶出分画より標記化合物１．１１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８８（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２４－３．２８（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６３（ｍ，４Ｈ）４．７０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）９．８７（ｓ，１Ｈ）

ｇ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－エトキシカルボニルビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

５℃で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル０．２４３ｇのテトラヒドロフラン５ｍｌ溶液に水素化ナトリウム０．０３８ｇを加えた。４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．３１０ｇのテトラヒドロフラン５ｍｌを加え、３０分攪拌した。酢酸エチル５０ｍｌおよび０．１Ｎ水酸化ナトリウム２５ｍｌを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（３：７）溶出分画より標記化合物０．３８０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．３３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８６（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．２５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）４．５９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）６．７０（ｄ

，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ）７．５０（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ）

ｈ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－カルボキシビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－４エトキシカルボニルビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例３３８ｄと同様に処理し標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８６（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．５９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）６．７０（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ）７．５０（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ）

ｉ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－アジドカルボニルビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素の雰囲気下、４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－カルボキシビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．２００ｇ、トリエチルアミン０．０７３ｍｌおよびジフェニルホスホン酸アジド０．１０８ｍｌのｔ－ブタノール２ｍｌ溶液を４時間５０℃で加熱した。酢酸エチル５０ｍｌを加え、水２０ｍｌで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：３）溶出分画より標記化合物０．１７８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８６（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ）３．５５－３．５９（ｍ，４Ｈ）４．５９（ｑ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）６．６７（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ）７．５６（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ）

ｊ）　４－［４－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノビニル）－１－（２－ブチニル）－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素の雰囲気下、４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－（２－アジドカルボニルビニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．１７８ｇのｔ－ブタノール１０ｍｌ溶液を１５時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（９：１１）溶出分画より標記化合物０．１６９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）３．１６－３．１９（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）４．５１（ｑ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）５．８３（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ）６．４３－６．５３（ｍ，１Ｈ）７．５５－７．６６（ｍ，１Ｈ）

ｋ）　４－［４－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノビニル）－１－（２－ブチニル）－５－カルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［４－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノビニル）－１－（２－ブチニル）－５－シアノ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例３３２ｂと同様に処理し標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）３．２１－３．２５（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）４．６８（ｑ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）５．９０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）６．３６（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ）６．９２（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）７．４５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）７．５２（ｍ，１Ｈ）

ｌ）　３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［４－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノビニル）－１－（２－ブチニル）－５－

カルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．００７５ｇのエタノール０．３ｍｌ溶液に５Ｎ塩酸０．１ｍｌを加え、１５時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００４３ｇを得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤ_3$ＯＤ）
δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６２－３．６５（ｍ，４Ｈ）５．１５（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．６０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）７．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２７２．３２（$ＭＨ^+$－$ＣＦ_3$ＣＯＯＨ）

実施例３３９．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

３－（２－ブチニル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩を実施例２５８ａと同様に処理し標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$）
δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３５－３．３９（ｍ，４Ｈ）３．６０－３．６４（ｍ，４Ｈ）５．０７（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）６．５５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）６．９７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）

ｂ）　３－（２－ブチニル）－５－（２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび（２－ブロモエチル）ベンゼンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤ_3$ＯＤ）
δ　１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）３．４５－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６２－３．６５（ｍ，４Ｈ）４．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）５．１８（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．４６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）７．１５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）７．１６－７．３０（ｍ，５Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３７６．３６（$ＭＨ^+$－$ＣＦ_3$ＣＯＯＨ）

実施例３４０．　３－（２－ブチニル）－５－（２－フェノキシエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤ_3$ＯＤ）
δ　１．８０（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６２－３．６５（ｍ，４Ｈ）４．３０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）４．４４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）５．１６（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．５９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）６．８７－６．９１（ｍ，３Ｈ）７．２０－７．２４（ｍ，２Ｈ）７．５０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）
ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２．３４（$ＭＨ^+$－$ＣＦ_3$ＣＯＯＨ）

実施例３４１．　３－（２－ブチニル）－５－（２－オキソ－２－フェニルエチル）－２

－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモアセトフェノンを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．７９（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４６－３．５０（ｍ，４Ｈ）３．６４－３．６８（ｍ，４Ｈ）５．１６（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．６１（ｓ，２Ｈ）６．６５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）７．３７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）７．５７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）７．６９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）８．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３９２．３４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４２．　２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－イルメチル］ベンゾニトリル　トリフルオロ酢酸塩

４－［１－（２－ブチニル）－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例２５８ｂと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．７８（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６４－３．６７（ｍ，４Ｈ）５．１４（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．４７（ｓ，２Ｈ）６．６７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ）７．４６（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ）７．５０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６０（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ）７．８０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３８７．３４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４３．　３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸　メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－ヒドロキシメチル－５－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－５－シアノ－４－ヒドロキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル３．５９６ｇのエタノール５０ｍｌ溶液に硫化アンモニウム５０％水溶液１０ｍｌを加え、１６時間室温で攪拌した。酢酸エチル４００ｍｌを加え、水１００ｍｌで３回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（４：１）溶出分画より標記化合物３．２２１ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．１７－３．２１（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．６０（ｍ，４Ｈ）３．６２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）４．６８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）５．０５（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）７．３５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）８．４６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｂ）　４－［４－（ｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－１－（２－ブチニル）－５－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－４－ヒドロキシメチル－５－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル３．２２１ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２５ｍｌ溶液にイミダゾール０．６６８ｇおよびｔ－ブチルクロロジフェニルシラン２．７０ｇを加え、１６時間室温で攪拌した。酢酸エチル３

００ｍｌを加え、有機層を水１００ｍｌで３回と塩化ナトリウムの飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：３）溶出分画より標記化合物４．３５７ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．０５（ｓ，９Ｈ）１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．０６－３．１１（ｍ，４Ｈ）３．５３－３．５７（ｍ，４Ｈ）４．７４（ｓ，２Ｈ）５．１９（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）７．３１（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）７．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）７．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）９．２８（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）

ｃ）　４－［４－（ｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－１－（２－ブチニル）－５－メチルスルファニルカルボニミドイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［４－（ｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－１－（２－ブチニル）－５－チオカルバモイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル４．３５１ｇのジクロロメタン１００ｍｌ溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム１．２３ｇを加え、室温で１５時間攪拌した。酢酸エチル３００ｍｌを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１００ｍｌと塩化アンモニウム飽和水溶液１００ｍｌで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。標記化合物４．４３９ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．０５（ｓ，９Ｈ）１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）２．３６（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）３．１１－３．１５（ｍ，４Ｈ）３．５４－３．５８（ｍ，４Ｈ）４．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）４．６６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）７．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）７．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）

ｄ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－ヒドロキシメチル－５－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［４－（ｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－１－（２－ブチニル）－５－メチルスルファニルカルボニミドイル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル５．０５ｇのテトラヒドロフラン１００ｍｌ溶液に５Ｎ塩酸３０ｍｌを加え、２２時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣をジクロロメタン１００ｍｌに溶解し、二炭酸ジ－ｔ－ブチル２．０５ｇを加え、５Ｎ水酸化ナトリウムでアルカリ性にたもち、２時間攪拌した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（２：３）溶出分画より標記化合物２．２４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．４７（ｓ，３Ｈ）３．２１－３．２５（ｍ，４Ｈ）３．２７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）３．５６－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．８１（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）４．８９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）

ｅ）　４－［１－（２－ブチニル）－４－ホルミル－５－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

４－［１－（２－ブチニル）－４－ヒドロキシメチル－５－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｇと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４８（ｓ，９Ｈ）１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）２．５８（ｓ，３Ｈ）３．２２－３．２６（ｍ，４Ｈ）３．５６－３．６０（ｍ，４Ｈ）４．８０（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）９．８８（ｓ，１Ｈ）

ｆ）　２－（４－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）－３－（２－ブチニル

）－４－オキソ－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５，６－ジカルボン酸　５－ベンジルエステル　６－メチルエステル

ベンジルオキシカルボニルアミノ－（ジメトキシホスホリル）－酢酸　メチルエステル０．１７４ｇのジクロロメタン２ｍｌ溶液に１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン０．０７９ｇおよび４－［１－（２－ブチニル）－４－ホルミル－５－メチルスルファニルカルボニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．１９４ｇのジクロロメタン５ｍｌを加え、１６時間室温で撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル－ヘキサン（３：２）溶出分画より標記化合物０．１４７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．４９（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３７－３．４１（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６４（ｍ，４Ｈ）３．８３（ｓ，３Ｈ）５．０４（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．４６（ｓ，２Ｈ）７．３３－７．３８（ｍ，３Ｈ）７．４１（ｓ，１Ｈ）７．４５－７．４８（ｍ，２Ｈ）

ｇ）　４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル

窒素の雰囲気下、メタノール２ｍｌにナトリウム０．０２３ｇを加え、水素の発生が終わったら２－（４－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５，６－ジカルボン酸　５－ベンジルエステル　６－メチルエステル０．１４７ｇのメタノール２ｍｌ溶液を加えた。１６時間室温で撹拌した後、酢酸エチル４０ｍｌ、塩化アンモニウムの５％水溶液２０ｍｌおよび１Ｎ塩酸１ｍｌを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物０．１０８ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．２０（ｓ，９Ｈ）３．３７－３．４１（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６４（ｍ，４Ｈ）５．０７（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）６．８２（ｓ，１Ｈ）８．６０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）

ｈ）　３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸　メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例３３８ｌと同様に処理し標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４９（ｍ，４Ｈ）３．６４－３．６７（ｍ，４Ｈ）３．９５（ｓ，３Ｈ）５．１７（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）７．３５（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３３０．１６（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４４．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸　メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル０．０３０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．０２４ｇおよびヨウ化メチル０．０２７ｍｌを加え、５０℃で４８時間加熱した。酢酸エチル２ｍｌおよび水２ｍｌを加え、水層を酢酸エチル１ｍｌで抽出し、有機層を合わせ、二等分した。そのひとつを窒素気流で濃縮し残渣をメタノール０．５ｍｌに溶解し１時間５Ｎ塩酸０．１ｍｌで処理した。溶媒を除去し残渣を逆相系高速液体クロマトグラ

フィー（アセトニトリル－水系移動相（０．１％トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物０．００７ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４５－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．６２－３．６５（ｍ，４Ｈ）３．７４（ｓ，３Ｈ）３．９４（ｓ，３Ｈ）５．１７（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）７．２５（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３４４．３０（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４５．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸アミド　トリフルオロ酢酸塩

実施例３４４で二等分した残りの有機層を窒素気流で濃縮し、残渣を２８％アンモニア水１ｍｌで処理し、４８時間封管で加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し，以降実施例１１５ｉと同様に処理し，標記化合物０．０１０ｇを得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３２９．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４６．　３－（２－ブチニル）－４－オキソ－５－（２－オキソ－２－フェニルエチル）－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸　メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモアセトフェノンを実施例３４４と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４８．３１（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４７．　３－（２－ブチニル）－５－（２－シアノベンジル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸　メチルエステル　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを実施例３４４と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４４５．３２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４８．　３－（２－ブチニル）－５－（２－シアノベンジル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－４，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸アミド　トリフルオロ酢酸塩

４－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－６－トリメトキシメチル－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルおよび２－ブロモメチルベンゾニトリルを実施例３４５と同様に処理し、標記化合物を得た。

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）４３０．３４（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

実施例３４９．　１－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）－１　３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

および

ａ）－２　１－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．１８４ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０ｍｌ溶液に炭酸カリウム０．１６６ｇおよび２－ブチニルブロマイド０．１０６μｌを加え、室温で１８時間攪拌した。酢酸エチル５０ｍｌを加え、水２０ｍｌで三回、塩化ナトリウムの飽和水溶液２０ｍｌで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにて精製し、ヘキサン－酢酸エチル（４：１）溶出分画より、３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．１７５ｇを得、ヘキサン－酢酸エチル（２：３）溶出分画より、１－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．０３３ｇを得た。

３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．８２（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．８７（ｓ，３Ｈ）５．３２（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１９（ｓ，１Ｈ）

１－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ）４．９０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．２０（ｓ，１Ｈ）

<u>ｂ）　４－［１－（２－ブチニル）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル</u>

１－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンおよびピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１９ｃと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．５０（ｓ，９Ｈ）１．８７（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．３０－３．３４（ｍ，４Ｈ）３．５９－３．６３（ｍ，４Ｈ）３．９０（ｓ，３Ｈ）４．７０（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）８．１１（ｓ，１Ｈ）

<u>ｃ）　１－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩</u>

４－［５－メチル－１－（２－ブチニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステルを実施例１１５ｉと同様に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）３．４４－３．４８（ｍ，４Ｈ）３．５８－３．６２（ｍ，４Ｈ）３．８６（ｓ，３Ｈ）４．９６（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）８．３９（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８７．１７（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

<u>実施例３５０．　２－［（１Ｒ＊，２Ｒ＊）２－アミノシクロヘキシルアミノ］－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩</u>

３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンおよびトランス－１，２－シクロヘキサンジアミンを実施例１１９ｃと同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．３９－１．４９（ｍ，２Ｈ）１．５０－１．６１（ｍ，２Ｈ）１．８０（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）１．８５－１．９２（ｍ，２Ｈ）２．１１－２．１８（ｍ，２Ｈ）３．１９（ｔｄ，Ｊ＝１１．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ）３．８０（ｓ，３Ｈ）３．９３（ｔｄ，Ｊ＝１１．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ）４．９１（ｄｑ，Ｊ＝１８．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ）５．４４（ｄｑ，Ｊ＝１８．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ）８．０７（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１５．１９（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

<u>実施例３５１．　２－［（１Ｒ＊，２Ｓ＊）２－アミノシクロヘキシルアミノ］－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４</u>

ーオン　トリフルオロ酢酸塩

３－（２－ブチニル）－２－クロロ－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンおよびシス－１，２－シクロヘキサンジアミンを実施例１１９ｃと同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）

δ　１．５４－１．６８（ｍ，３Ｈ）１．７１－１．８１（ｍ，２Ｈ）１．８３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）１．８５－１．９１（ｍ，２Ｈ）１．９１－２．０１（ｍ，１Ｈ）３．６９（ｍ，１Ｈ）３．８０（ｓ，３Ｈ）４．３７（ｍ，１Ｈ）５．０４（ｄｑ，Ｊ＝１８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ）５．５５（ｄｑ，Ｊ＝１８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ）８．０９（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）３１５．２７（$MH^{+}-CF_3COOH$）

実施例３５２．　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

ａ）　５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）－１，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

４，５－ジアミノ－２－メチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン０．５６０ｇと４－ピリジンカルバルデヒド０．５３５ｇをニトロベンゼン１０ｍｌに加え、窒素の雰囲気下で３時間１９０度で加熱した。反応液を冷却し、沈殿物を濾取し、標記化合物０．３８１ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（d_6 ＤＭＳＯ）

δ　３．７８（ｓ，３Ｈ）８．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）８．４８（ｓ，１Ｈ）８．７６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２２８．１（MH^{+}）

ｂ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）－１，５－ジヒドロ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンおよび２－ブチニルブロマイドを実施例１１９ｄと同等に処理し、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）

δ　１．８４（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ）５．３７（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）７．８９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）８．３２（ｓ，１Ｈ）８．８５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｃ）　４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］－１－（４－メトキシベンジル）ピリジニウムクロライド

３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．０４５ｇとｐ－メトキシベンジルクロライド０．０６０μｌをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．１００ｍｌに加え、窒素の雰囲気下、６５度で４時間攪拌した。反応液を冷却し、アセトン１ｍｌとジエチルエーテル１ｍｌを加え、沈殿物を濾取し、標記化合物０．０６０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）

δ　１．７５（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）３．７４（ｓ，３Ｈ）３．７７（ｓ，３Ｈ）５．６４（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）５．８６（ｓ，２Ｈ）７．０５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）８．４３（ｓ，１Ｈ）８．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）９．２４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ）

ｄ）　３－（２－ブチニル）－２－［１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル］－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン

４－［１－（２－ブチニル）－６－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－イミ

ダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－２－イル］－１－（４－メトキシベンジル）ピリジニウムクロライド０．０６０ｇのメタノール５ｍｌ溶液に水素化ホウ素ナトリウム０．０２０ｇを加え、１時間攪拌した。水１５ｍｌおよび５Ｎ塩酸０．１ｍｌを加え、還元剤をクエンチした後、５Ｎ水酸化ナトリウム１ｍｌでアルカリ性にし、酢酸エチル３０ｍｌで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール－酢酸エチル（１：１９）溶出分画より、標記化合物０．０３３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　１．８０（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）２．７１－２．７８（ｍ，４Ｈ）３．２５－３．２８（ｍ，２Ｈ）３．６２（ｓ，２Ｈ）３．８２（ｓ，３Ｈ）３．８７（ｓ，３Ｈ）５．３０（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．６１（ｍ，１Ｈ）６．８９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）７．３０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）８．２２（ｓ，１Ｈ）

ｅ）　３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン　トリフルオロ酢酸塩

３－（２－ブチニル）－２－［１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル］－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン０．０３３ｇの１，２－ジクロロエタン２ｍｌ溶液にクロロギ酸（１－クロロエチル）０．１０ｍｌを加え、９０分加熱還流した。メタノール５ｍｌを加え、さらに４時間加熱還流した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物０．０１０ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

δ　１．８１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）２．８９－２．９４（ｍ，２Ｈ）３．５２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）３．８４（ｓ，３Ｈ）４．０１（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）５．２７（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）６．６７（ｍ，１Ｈ）８．３０（ｓ，１Ｈ）

ＭＳ　ｍ／ｅ（ＥＳＩ）２８４．２２（ＭＨ$^{+}$－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）

［試験例１］

ＤＰＰＩＶ阻害作用の測定

反応用緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４，０．１％ＢＳＡ）にブタ腎臓より得られたＤＰＰ－ＩＶを１０ｍμ／ｍＬになるよう溶解し、これを１１０μｌ添加した。さらに薬物を１５μｌ添加した後、室温で２０分間インキュベーションし、２ｍＭに溶解したＧｌｙ－Ｐｒｏ－ｐ－ｎｉｔｒｏａｎｉｌｉｄｅを２５μｌ（最終濃度０．３３ｍＭ）加えて、酵素反応を開始した。反応時間は２０分とし、１Ｎ　リン酸溶液２５μｌ加え、反応を停止した。この４０５ｎｍにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求めＩＣ$_{50}$を算出した。

表１

実施例番号	ＩＣ$_{50}$（μM)
実施例１	０．２８７
実施例４	０．２１１
実施例７	０．４０１
実施例９	０．１４１
実施例１２	０．１８３
実施例１３	０．１２５
実施例１６	０．２７２
実施例２０	０．１５２
実施例２２	０．１７０
実施例２９	０．３１０
実施例５３	０．０４６９
実施例６４	０．１２６
実施例７３	０．０３３４
実施例７６	０．０８６５

実施例７９	０．０３５７
実施例８２	０．１６１
実施例８３	０．０２７４
実施例８６	０．００４０８
実施例８８	０．００２８９
実施例９８	０．００９６９
実施例１０９	１、４８
実施例１１９	０．１５４
実施例１２０	０．１１６
実施例１２２	０．０１５３
実施例１２９	０．１１５
実施例１４２	０．０６８５
実施例１４６	０．０８１７
実施例１５９	０．０３７７
実施例２２９	０．００８９７
実施例２３０	０．０００８９０
実施例２３４	０．００１７４
実施例２３５	０．００１４４
実施例２３８	０．００１１９
実施例２４３	０．００２１５
実施例２４８	０．００６４０
実施例２６６	０．００１５５
実施例２６７	０．００７２２
実施例２９７	０．００６２２
実施例３１１	０．０７７５
実施例３４１	０．００７３２

［試験例２］

正常マウスの耐糖能に対する効果（ｉｎ　ｖｉｖｏ試験）

動物：雄性Ｃ５７ＢＬ／６Ｎマウス（日本チャールス・リバーより購入）

方法：
［被検化合物の調整及び投与］
被検化合物は、下表に示した用量で、０．５％メチルセルロース（ＭＣ）溶液に懸濁した。この被検化合物とＮＶＰ　ＤＰＰ７２８（米国特許６０１１１５５号）の懸濁液もしくは、溶媒対照群である０．５％ＭＣ溶液を１０ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与し、その３０分後に、グルコース溶液を１０ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与した。グルコースは、２ｇ／ｋｇの用量で経口投与した。
［採血および血糖値の測定］
被検物質およびＮＶＰ　ＤＰＰ７２８の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後３０、６０、１２０分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液１０μＬを採取し、直ちに０．６Ｍ過塩素酸１４０μＬに混合する。遠心分離（１５００ｇ、１０分、４℃、冷却遠心機ＧＳ－６ＫＲ、ベックマン（株））して得た上清中のグルコースをグルコースＣＩＩテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。
結果：
０．５％　ＭＣ溶液、ＮＶＰ　ＤＰＰ７２８及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から１２０分後までの血糖－時間曲線下面積（AUC_{0-120}；Ａｒｅａ　Ｕｎｄｅｒ　ｔｈｅ　Ｃｕｒｖｅ）を算出した。０．５％ＭＣ溶液投与群のAUC_{0-120}を１００％、ＮＶＰ　ＤＰＰ７２８（１０ｍｇ／ｋｇ）投与群のAUC_{0-120}を０％としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。
耐糖能改善度（％）＝（被検化合物のAUC_{0-120}－ＮＶＰ　ＤＰＰ７２８（１０ｍｇ／ｋｇ）投与群のAUC_{0-120}）／（０．５％　ＭＣ溶液投与群のAUC_{0-120}－ＮＶＰ　ＤＰＰ７２８（１０ｍｇ／ｋｇ）投与群のAUC_{0-120}）Ｘ１００
この％値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。
本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記のｉｎ　ｖｉｖｏ実験によって、経口投与により、０．１～１０（ｍｇ／ｋｇ）の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。
［試験例３］
ｉｎ　ｖｉｖｏ試験における投与タイミング許容性
食後高血糖是正のための薬剤は、理想的には食事直前の服薬でも、食事の１時間前の服薬であっても同等な食後高血糖改善作用をもたらすことが求められる。このことにより服薬タイミングの許容性を広げ、さらに確実な薬効が期待できる優れた薬剤となる。
方法：
試験例２で示したｉｎ　ｖｉｖｏ試験（０．５時間前投与）とあわせて、
１．グルコース負荷（２ｇ／ｋｇ）と同時に被検化合物を投与（被検化合物を０．５％メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを等容量のグルコース溶液と混合し、１０ｍｌ／ｋｇの用量で経口投与）
２．グルコース負荷（２ｇ／ｋｇ）の１時間前に被検化合物を投与（グルコース溶液の経口投与の１時間前に、０．５％メチルセルロース水溶液に懸濁した被検化合物を経口投与する。いずれも１０ｍｌ／ｋｇの用量で経口投与）
の各試験を行った。各試験において、それぞれの耐糖能改善度を算出し、好ましくは3倍以内の投与量の差で同等の改善度を示すこと、最も好ましくは同一投与量で同等の改善度を示すことで投与タイミング許容性を判断することができる。本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例８２、１１９、１２０、１２２、２２９および２６７からなる群から選ばれる化合物）が、上記投与タイミング許容性があることを見出すことができた。
［試験例４］
目的：雄性Ｗｉｓｔａｒラットの絶食時血糖に対する被検化合物の効果（ｉｎ　ｖｉｖｏ試験）
動物：雄性Ｗｉｓｔａｒラット（日本チャールス・リバーより購入）
方法：
［被検化合物の調製及び投与］

被検化合物を０．５％メチルセルロース（ＭＣ）溶液に懸濁し、５ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与した。媒体対照群は、０．５％ＭＣ溶液とし、５ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与した。

［採血および血糖の測定］

被検化合物または０．５％ＭＣ溶液の投与直前および投与後０．５，１及び３時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液１０μＬを採血し、０．６Ｍ過塩素酸溶液１４０μＬと混合する。遠心分離（３０００ｇ、１０分、４℃）して得られた上清をグルコースＣＩＩテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

結果：

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例８２、１１９、１２０、１２２、２２９および２６７からなる群から選ばれる化合物において）、上記のｉｎ　ｖｉｖｏ実験によって、経口投与により、１０～３０（ｍｇ／ｋｇ）の投与量で、いずれの採血ポイントにおいても、媒体対照群との間に、血糖値に有意差を与えない化合物を見出した。

［試験例５］

雄性Ｚｕｃｋｅｒ　ｆａ／ｆａラット（肥満２型糖尿病モデル動物）の耐糖能に対する被検化合物の効果（ｉｎ　ｖｉｖｏ試験）

動物：雄性Ｚｕｃｋｅｒ　ｆａ／ｆａラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

［被検化合物の調製及び投与］

被検化合物は、０．５％メチルセルロース（ＭＣ）溶液に懸濁した。この被検化合物の懸濁液もしくは、溶媒対照群である０．５％ＭＣ溶液を５ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与し、その０．５時間後に、グルコース溶液を５ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与した。グルコースは、２ｇ／ｋｇの用量で経口投与した。

［採血方法および血糖、インスリン及びＧＬＰ－１の測定］

化合物または０．５％ＭＣ溶液の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷後０．５、１、２、３時間のポイントにおいて、無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液２５０μＬをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（１００００ｇ、２分、４℃）して得られた上清中のインスリン及びＧＬＰ－１をそれぞれ、インスリン測定キット（森永生科学研究所）とＡｃｔｉｖｅ　ＧＬＰ－１　ＥＬＩＳＡキット（Ｌｉｎｃｏ）を用いて測定した。同時に、血液１０μＬを採血し、０．６Ｍ過塩素酸溶液１４０μＬと混合する。遠心分離（３０００ｇ、１０分、４℃）して得られた上清をグルコースＣＩＩテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。グルコース負荷後３時間のポイントは、血糖のみを測定した。

結果：

０．５％ＭＣ溶液及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から３時間後までの血糖－時間曲線下面積（$\mathrm{AUC_{Glu}}$ $_{(0-3h)}$）Ａｒｅａ　Ｕｎｄｅｒ　ｔｈｅ　Ｃｕｒｖｅ）、インスリン－時間曲線下面積（$\mathrm{AUC_{ins\,(0-2h)}}$）及びＧＬＰ－１－時間曲線下面積（$\mathrm{AUC_{GLP-1\,(0-2h)}}$）を算出した。０．５％ＭＣ溶液投与群のＡＵＣを１００％としたときの、被検化合物による耐糖能の変化、インスリンレベルの変化及びＧＬＰ－１レベルの変化を以下の式で計算した。

・耐糖能の変化率（％）＝被検化合物投与群の$\mathrm{AUC_{0-3h}}$／（０．５％　ＭＣ溶液投与群の$\mathrm{AUC_{0-3h}}$）Ｘ１００

・インスリン及びＧＬＰ－１レベルの変化率（％）＝被検化合物投与群の$\mathrm{AUC_{0-2h}}$／（０．５％　ＭＣ溶液投与群の$\mathrm{AUC_{0-2h}}$）Ｘ１００

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例８２、１１９、１２０、１２２、２２９および２６７からなる群から選ばれる化合物において）、上記のｉｎ　ｖｉｖｏ実験によって、経口投与により、０．１～１０（ｍｇ／ｋｇ）の投与量で、インスリンの変化（％）とＧＬＰ－１レベルの変化（％）が１００より高く、耐糖能の変化率（％）が１００よりも低い化合物を見出した。

［試験例６］
＜薬物代謝酵素（チトクロームＰ４５０）に対する評価＞
Ｐ４５０組替え発現系と表２、３記載の蛍光基質（ＧＥＮＴＥＳＴ社）を用い、ＧＥＮＴＥＳＴ社が作成したＡｓｓａｙ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ（ＷＷＷ．ｇｅｎｔｅｓｔ．ｃｏｍ）に準じて、阻害活性ＩＣ$_{50}$を算出した。評価したＰ４５０分子種は次の５分子種（ＣＹＰ１Ａ２，ＣＹＰ２Ｃ９，ＣＹＰ２Ｃ１９，ＣＹＰ２Ｄ６，ＣＹＰ３Ａ４）である。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー（ＰｅｒＳｅｐｔｉｖｅ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社のＣＹＴＯ　ＦＬＵＯＲ　Ｍｕｌｔｉ－Ｗｅｌｌ　Ｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ　Ｓｅｒｉｅｓ　４０００）を用いた。阻害強度は、蛍光基質の代謝物が発する蛍光強度を指標に、１秒間に９回ずつ測定しその平均値を計算に用いた。
測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表２に示す。

表２

p450 分子種	基質	代謝物	阻害剤	励起波長 (nm)	傾向波長 (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	α-Naphthoflavone	409	460
CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranylcypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表３に示す。

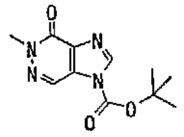
表３

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

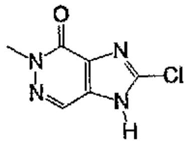
＜試験結果＞
試験例６において本発明にかかる化合物のＰ４５０に対する代謝阻害能を評価した結果、本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例８２、１１９、１２０、１２２、２２９および２６７からなる群から選ばれる化合物において、）がＰ４５０分子種のうち次の５分子種（ＣＹＰ１Ａ２，ＣＹＰ２Ｃ９，ＣＹＰ２Ｃ１９，ＣＹＰ２Ｄ６，ＣＹＰ３Ａ４）に対するＩＣ$_{50}$が１０μＭ以上であることが確認された。
［試験例７］
＜ｈＥＲＧチャネル電流の抑制＞
（１）ｈＥＲＧチャネル電流に対する抑制作用を論文［Ｚｈｏｕ，Ｚ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ，７４，２３０－２４１（１９９８）］を参考に評価した。

（２）本実験は、ｈＥＲＧチャネル遺伝子（ｓｕｂｔｙｐｅ　１）を組み込んだＨＥＫ－２９３細胞（当社にて細胞株を確立）を用いて行った。
（３）実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。ｈＥＲＧチャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓの電流増幅装置を用い、電流の記録および解析にはＡｘｏｎ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのｐＣＬＡＭＰソフトウェアを使用した。
（４）ｈＥＲＧチャネル電流は、保持電位－８０ｍＶから＋２０ｍＶへ５秒間、そして－５０ｍＶへ４秒間の脱分極パルスを２０秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。
（５）ｈＥＲＧチャネル電流の大きさには、－５０ｍＶに電位を戻した際に観察される末尾電流のピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を１００％とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被検物質のｈＥＲＧチャネル電流に対する抑制作用（IC_{50}）を算出した。
＜試験結果＞
試験例７において本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例８２、１１９、１２０、１２２、２２９および２６７からなる群から選ばれる化合物において、）についてｈＥＲＧチャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、３０μＭ以上のIC_{50}値を示した。
以下に、前記製造例および実施例中の化合物の構造式を示す。

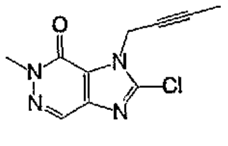
製造例１．ａ）



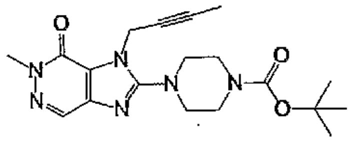
製造例１．ｂ）



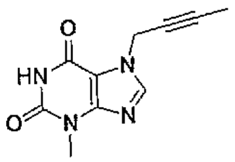
製造例１．ｃ）



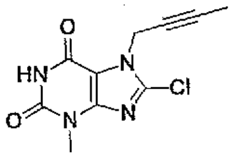
製造例１．ｄ）



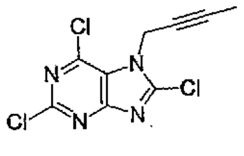
製造例２．ａ）



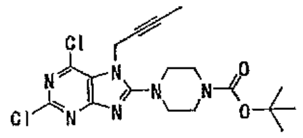
製造例２．ｂ）



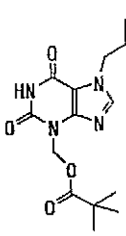
製造例２．ｃ）



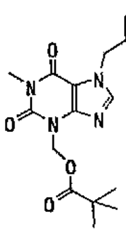
製造例２．ｄ）



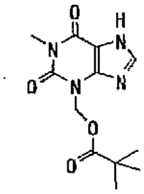
実施例１．ａ）



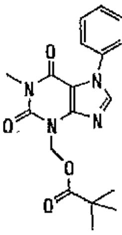
実施例１．ｂ）



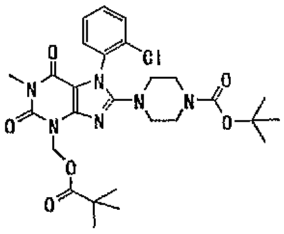
実施例１．ｃ）



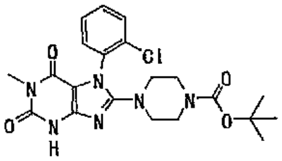
実施例１．ｄ）



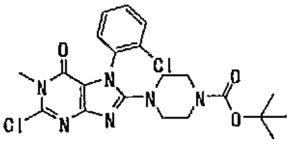
実施例１．ｅ）



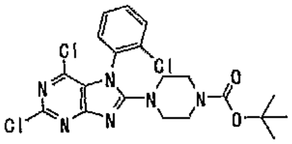
実施例１．ｆ）



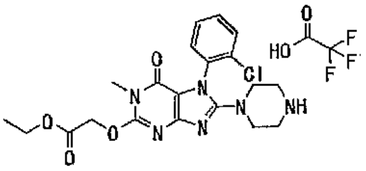
実施例１．ｇ）－１



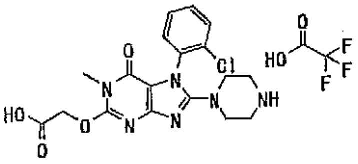
実施例１．ｇ）－２



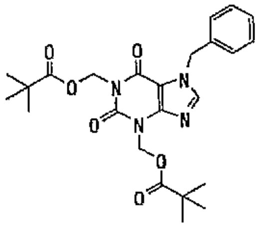
実施例１．ｈ）



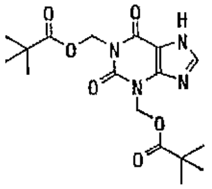
実施例２．



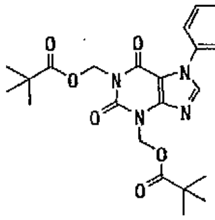
実施例３．ａ）



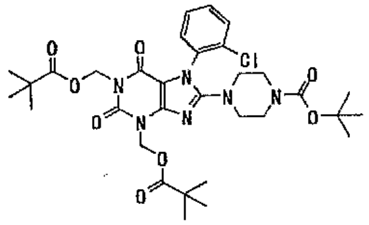
実施例３．ｂ）



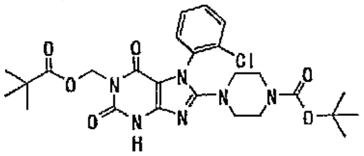
実施例３．ｃ）



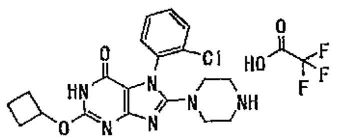
実施例３．ｄ）



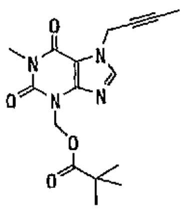
実施例３．ｅ）



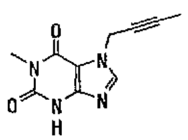
実施例３．ｆ）



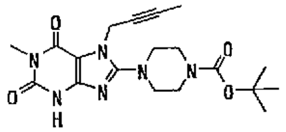
実施例４．ａ）



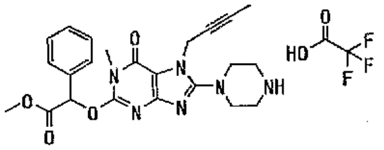
実施例４．ｂ）



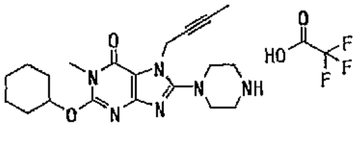
実施例４．ｃ）



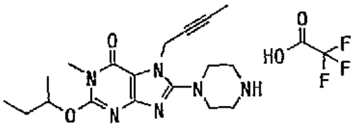
実施例４．ｄ）



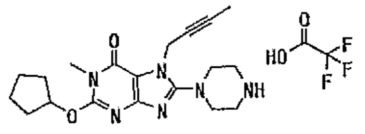
実施例５．



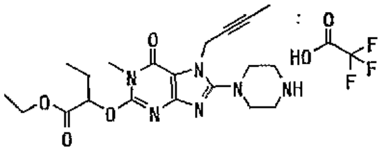
実施例６．



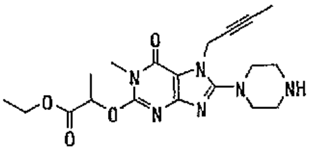
実施例７．



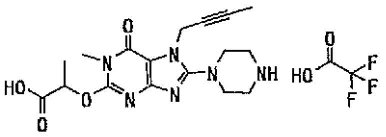
実施例８．



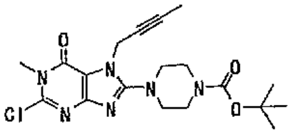
実施例９．



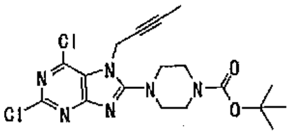
実施例１０．



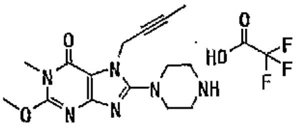
実施例１１．ａ）－１



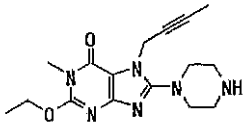
実施例１１．ａ）－２



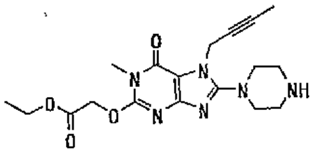
実施例１１．ｂ）



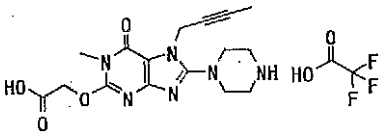
実施例１２．



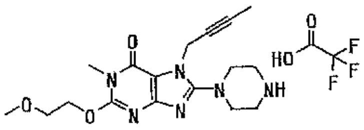
実施例１３．



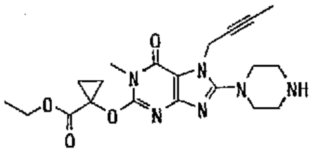
実施例１４．



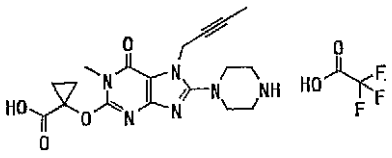
実施例１５．



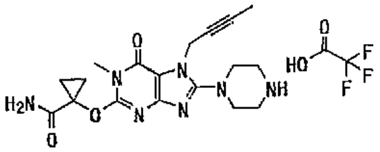
実施例１６．



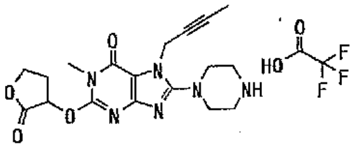
実施例１７．



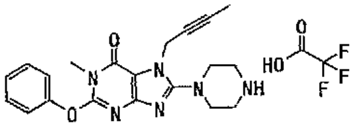
実施例１８．



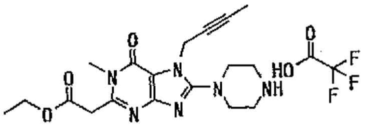
実施例１９．



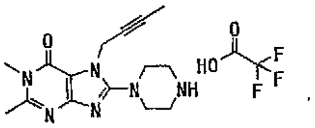
実施例２０．



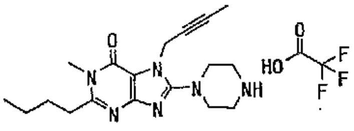
実施例２１．



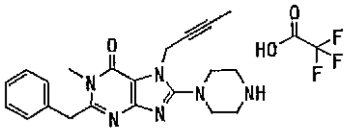
実施例２２．



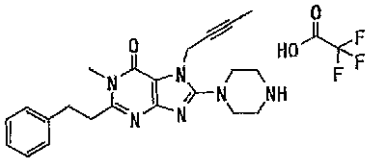
実施例２３．



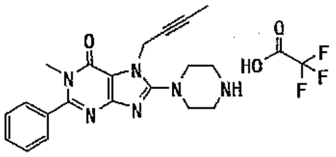
実施例２４．



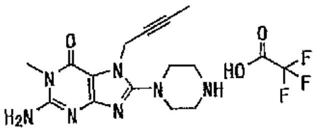
実施例２５．



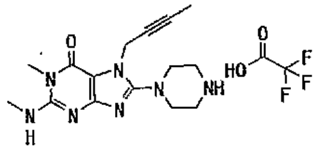
実施例２６．



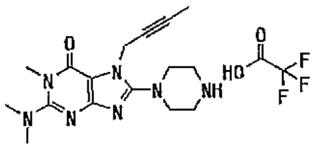
実施例２７．



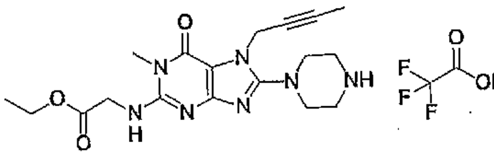
実施例２８．



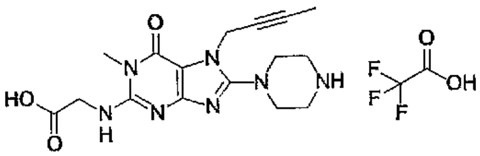
実施例２９．



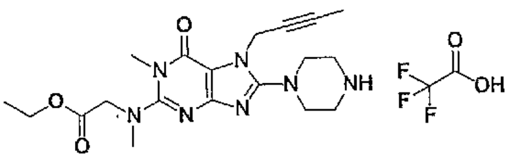
実施例３０．



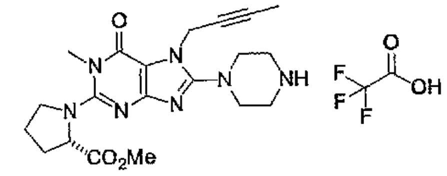
実施例３１．



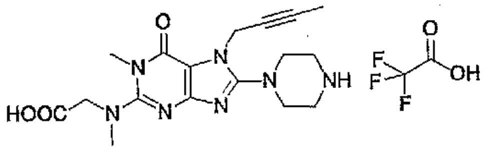
実施例３２．



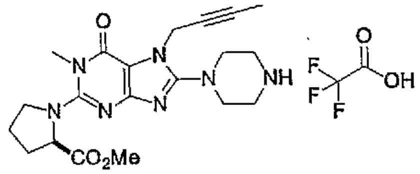
実施例３３．



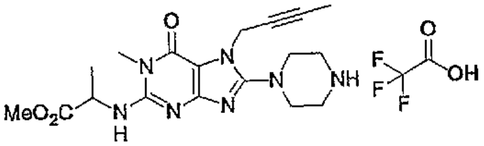
実施例３４．



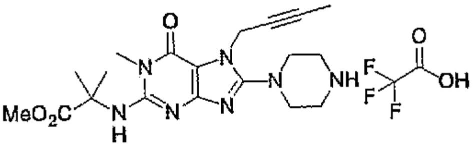
実施例３５．



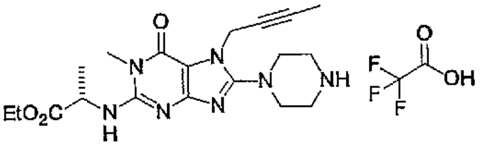
実施例３６．



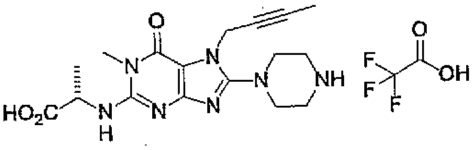
実施例３７．



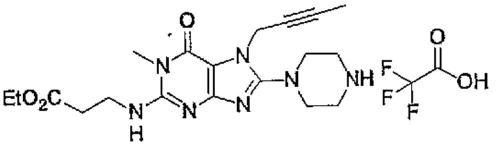
実施例３８．



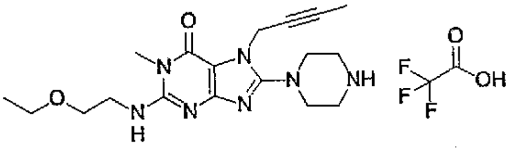
実施例３９．



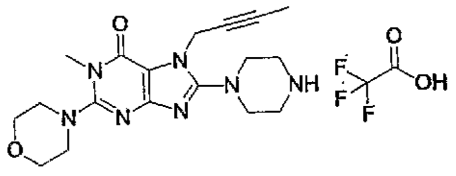
実施例４０．



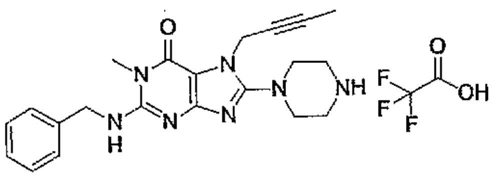
実施例４１．



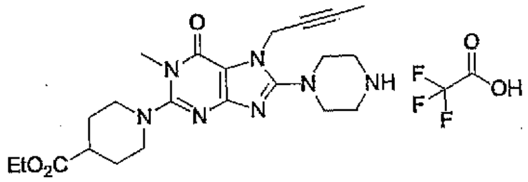
実施例４２．



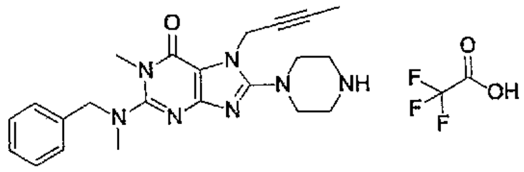
実施例４３．



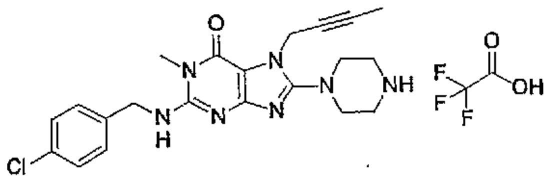
実施例４４．



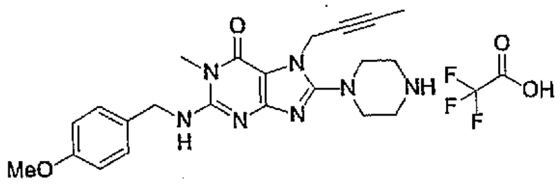
実施例４５．



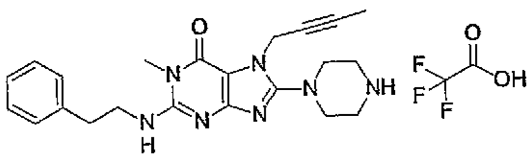
実施例４６．



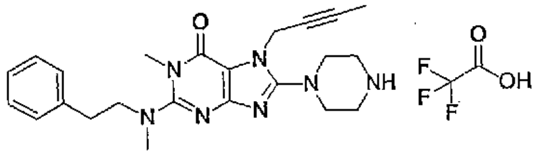
実施例４７．



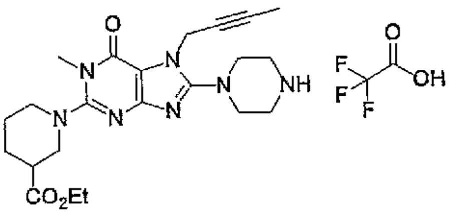
実施例４８．



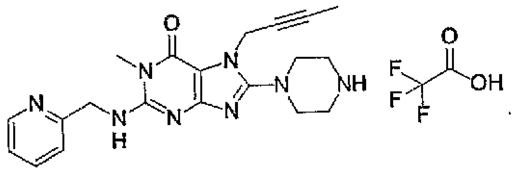
実施例４９．



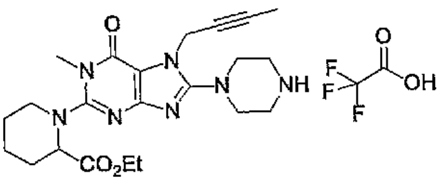
実施例５０．



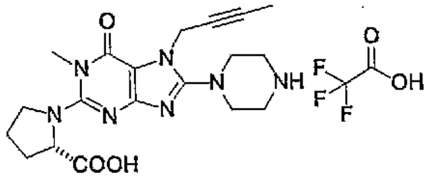
実施例５１．



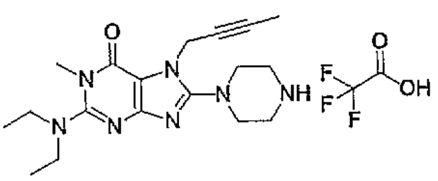
実施例５２．



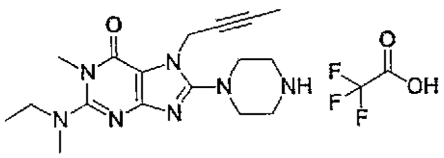
実施例５３．



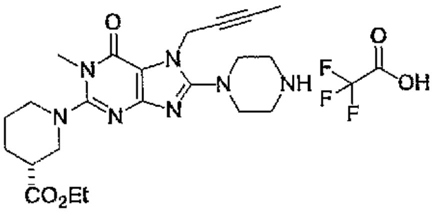
実施例５４．



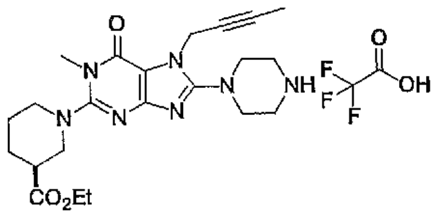
実施例５５．



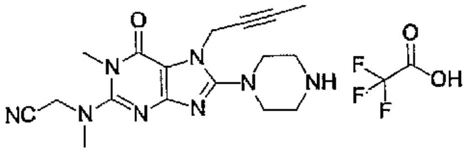
実施例５６．



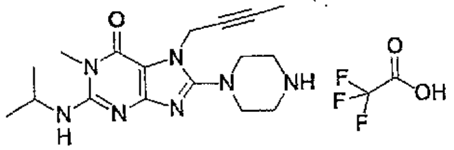
実施例５７．



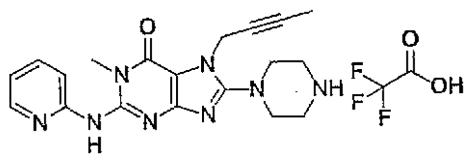
実施例５８．



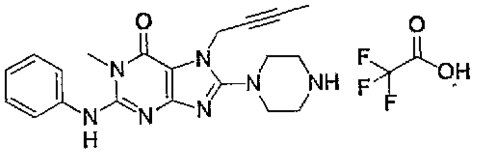
実施例５９．



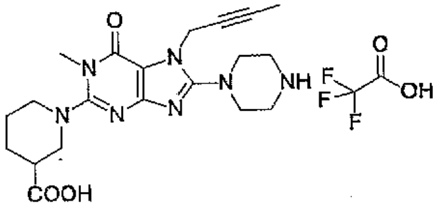
実施例６０．



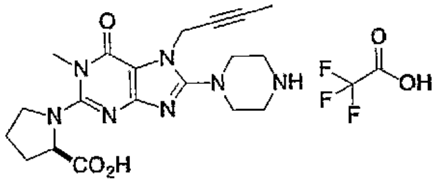
実施例６１．



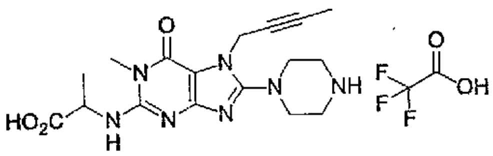
実施例６２．



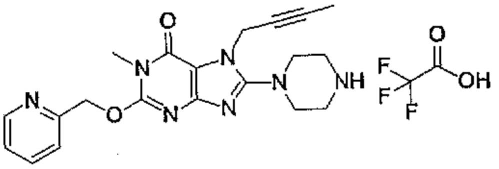
実施例６３．



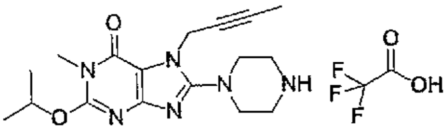
実施例６４．



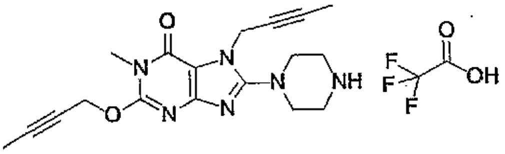
実施例６５．



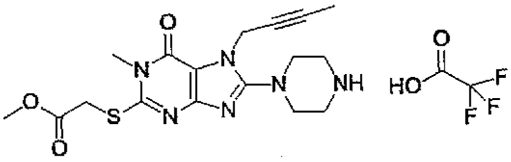
実施例６６．



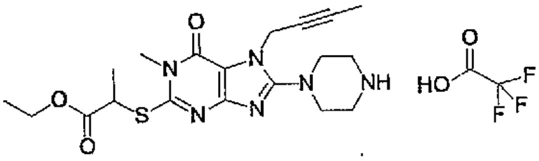
実施例６７．



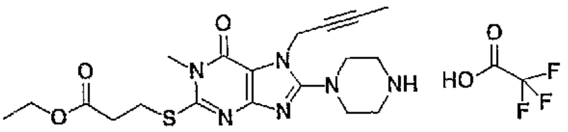
実施例６８．



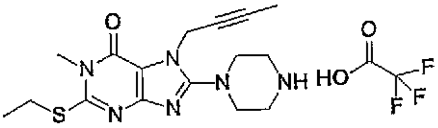
実施例６９．



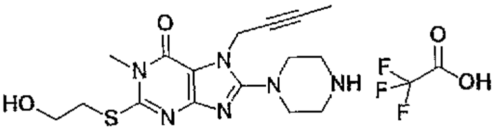
実施例７０．



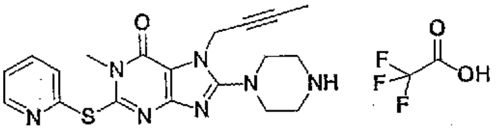
実施例７１．



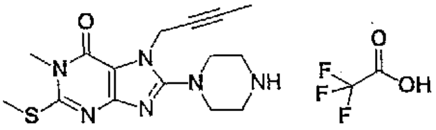
実施例７２．



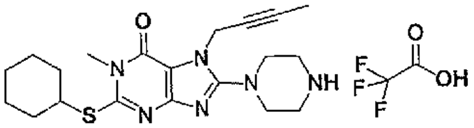
実施例７３．



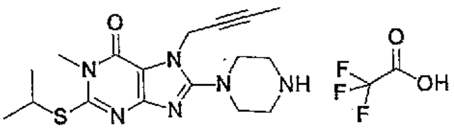
実施例７４．



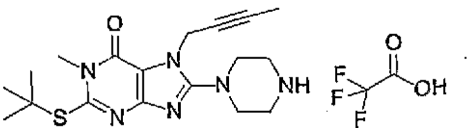
実施例７５．



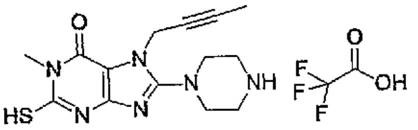
実施例７６．



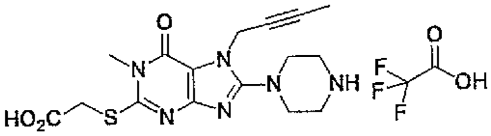
実施例７７．



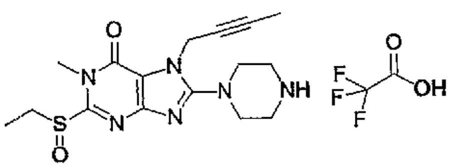
実施例７８．



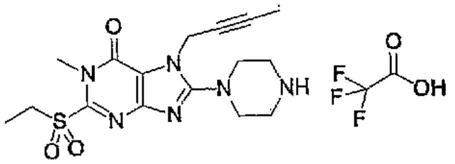
実施例７９．



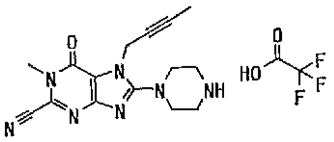
実施例８０．



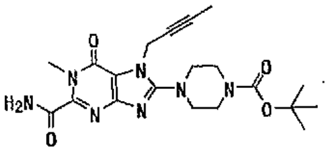
実施例８１．



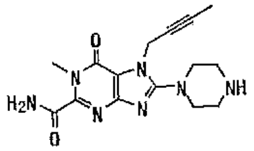
実施例８２．



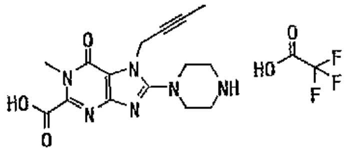
実施例８３．ａ）



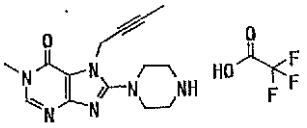
実施例８３．ｂ）



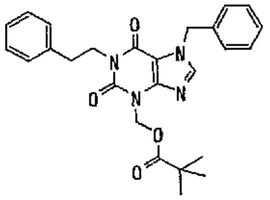
実施例８４．



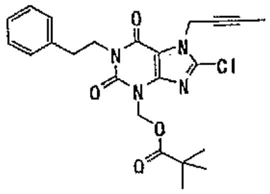
実施例８５．



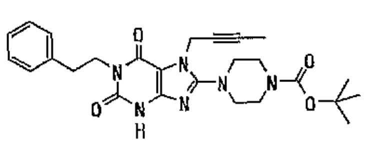
実施例８６．ａ）



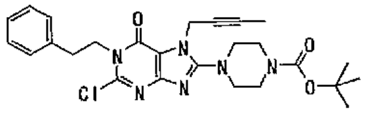
実施例８６．ｂ）



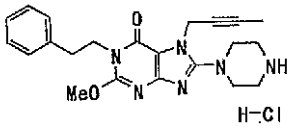
実施例８６．ｃ）



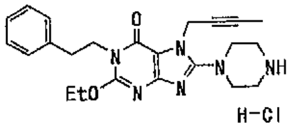
実施例８６．ｄ）



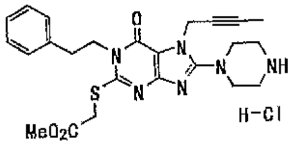
実施例８６．ｅ）



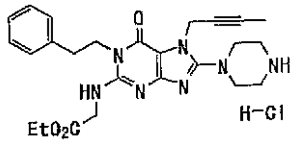
実施例８７．



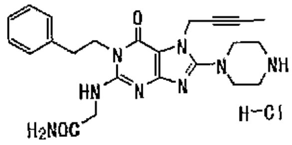
実施例８８．



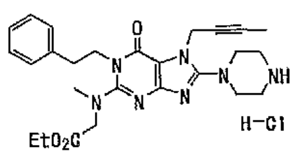
実施例８９．



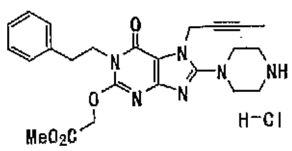
実施例９０．



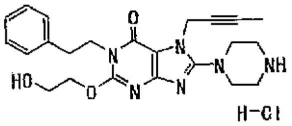
実施例９１．



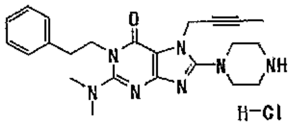
実施例９２．



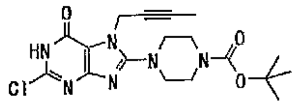
実施例９３．



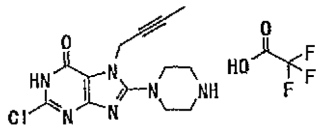
実施例９４．



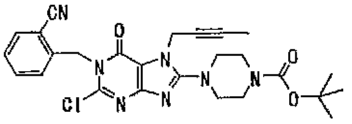
実施例９５．ａ）



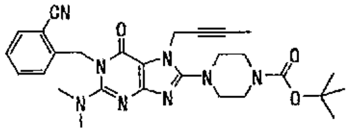
実施例９５．ｂ）



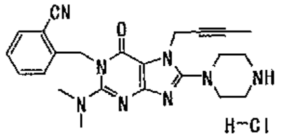
実施例９６．ａ）



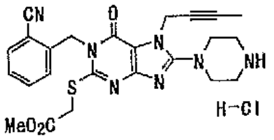
実施例９６．ｂ）



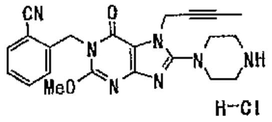
実施例９６．ｃ）



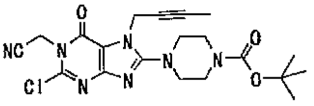
実施例９７．



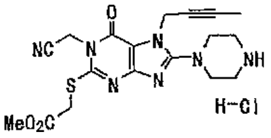
実施例９８．



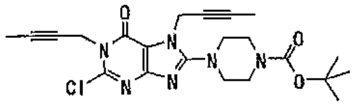
実施例９９．ａ）



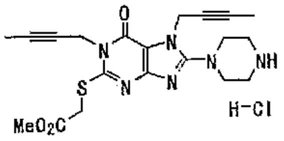
実施例９９．ｂ）



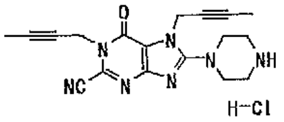
実施例１００．ａ）



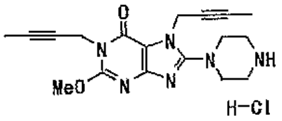
実施例１００．ｂ）



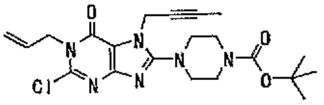
実施例１０１．



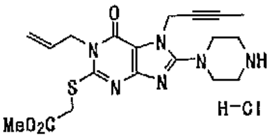
実施例１０２．



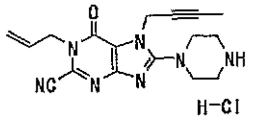
実施例１０３．ａ）



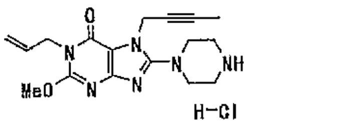
実施例１０３．ｂ）



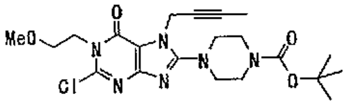
実施例１０４．



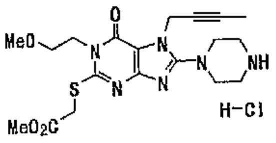
実施例１０５．



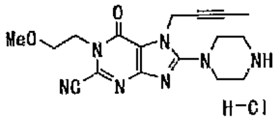
実施例１０６．ａ）



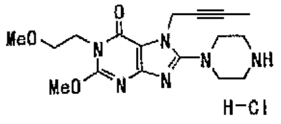
実施例１０６．ｂ）



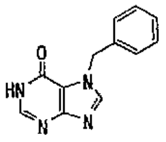
実施例１０７．



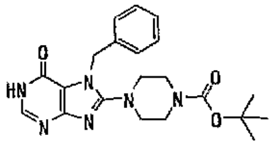
実施例１０８．



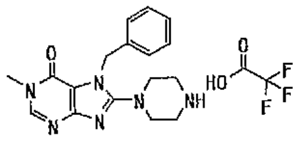
実施例１０９．ａ）



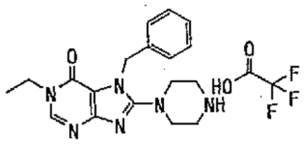
実施例１０９．ｂ）



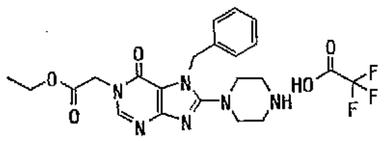
実施例１０９．ｃ）



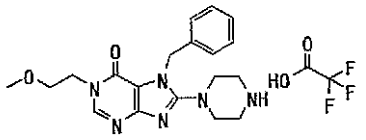
実施例１１０．



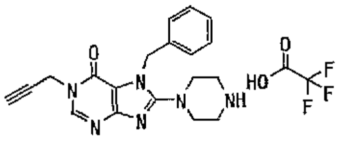
実施例１１１．



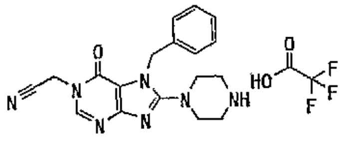
実施例１１２．



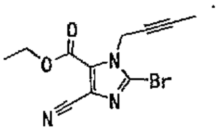
実施例１１３．



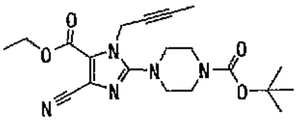
実施例１１４．



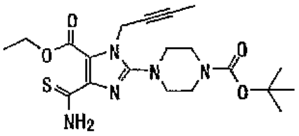
実施例１１５．ａ）



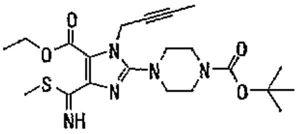
実施例１１５．ｂ）



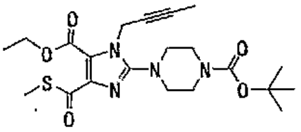
実施例１１５．ｃ）



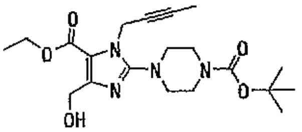
実施例１１５．ｄ）



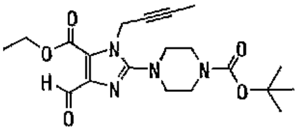
実施例１１５．ｅ）



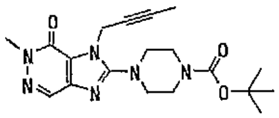
実施例１１５．ｆ）



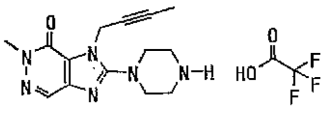
実施例１１５．ｇ）



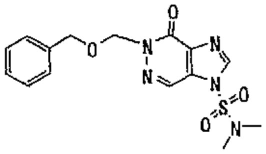
実施例１１５．h)



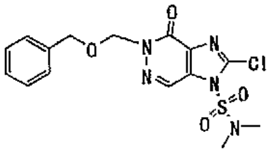
実施例１１５．i)



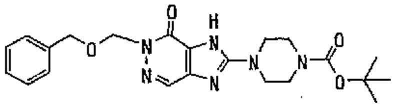
実施例１１６．ａ）



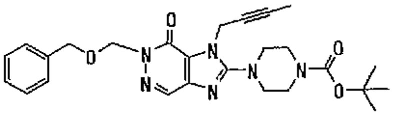
実施例１１６．ｂ）



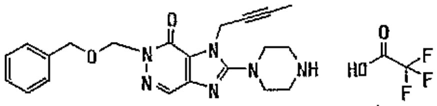
実施例１１６．ｃ）



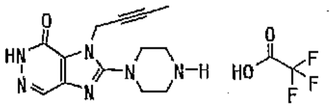
実施例１１６．ｄ）



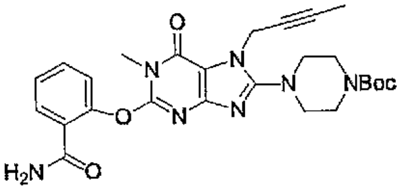
実施例１１６．ｅ）



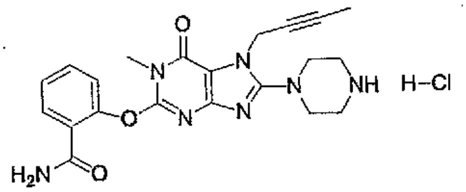
実施例１１７．



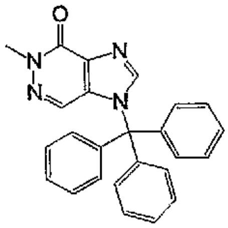
実施例１１８．ａ）



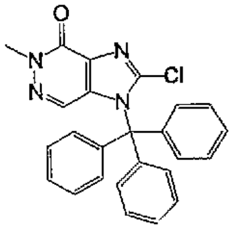
実施例１１８．ｂ）



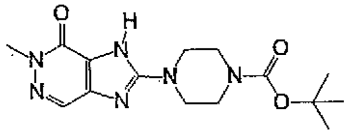
実施例１１９．ａ）



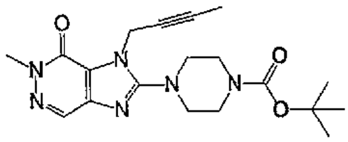
実施例１１９．ｂ）



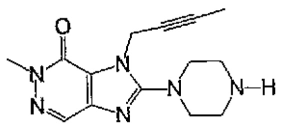
実施例１１９．ｃ）



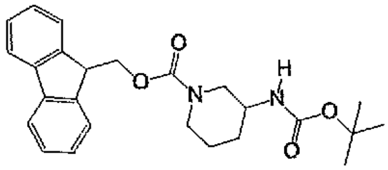
実施例１１９．ｄ）



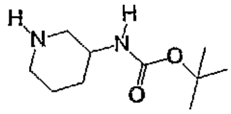
実施例１１９．ｅ）



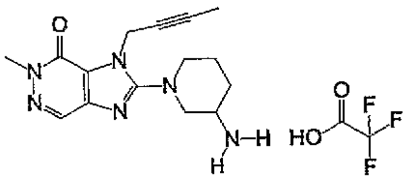
実施例１２０．ａ）



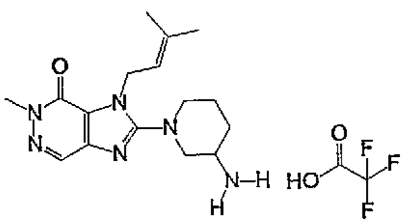
実施例１２０．ｂ）



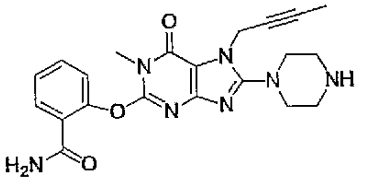
実施例１２０．ｃ）



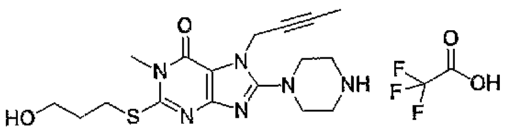
実施例１２１



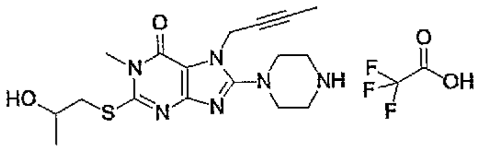
実施例１２２．



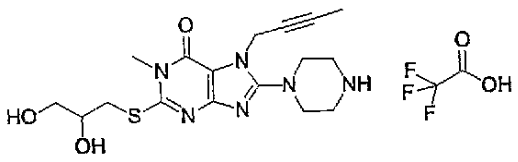
実施例１２３．



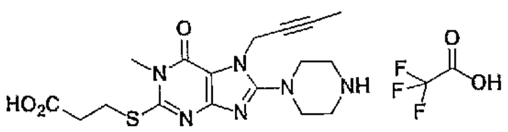
実施例１２４．



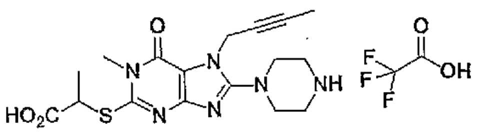
実施例１２５．



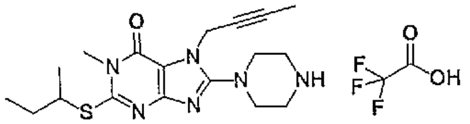
実施例１２６．



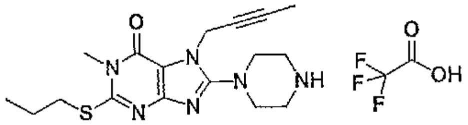
実施例１２７．



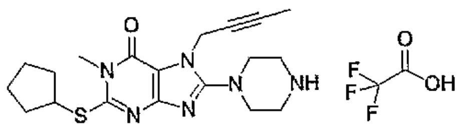
実施例１２８．



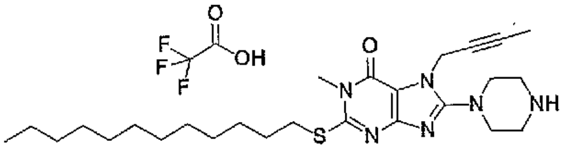
実施例１２９．



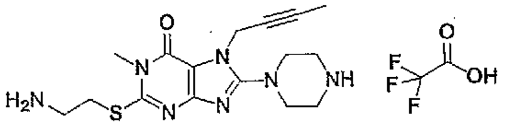
実施例１３０．



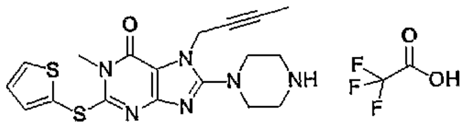
実施例１３１．



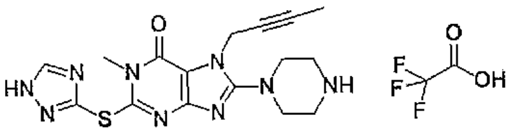
実施例１３２．



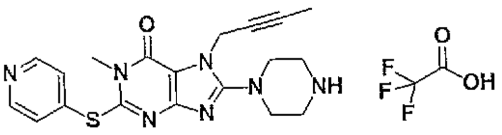
実施例１３３．



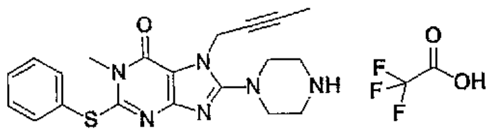
実施例１３４．



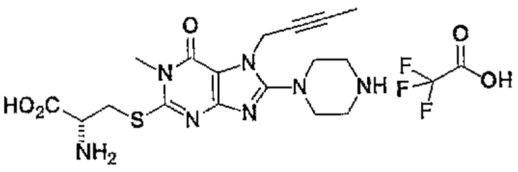
実施例１３５．



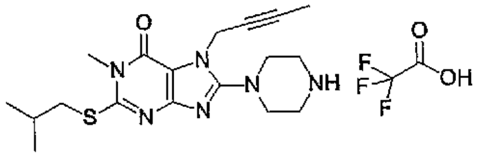
実施例１３６．



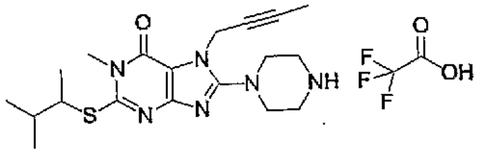
実施例１３７．



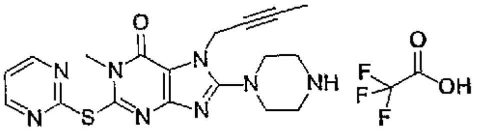
実施例１３８．



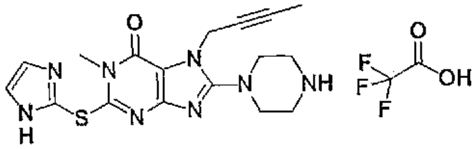
実施例１３９．



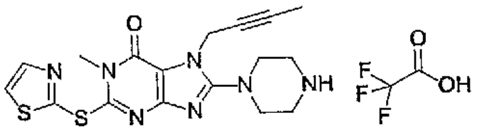
実施例１４０．



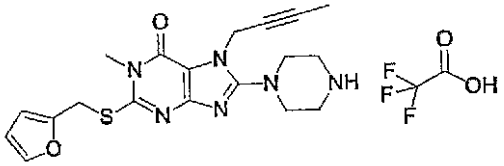
実施例１４１．



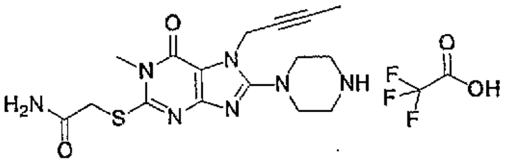
実施例１４２．



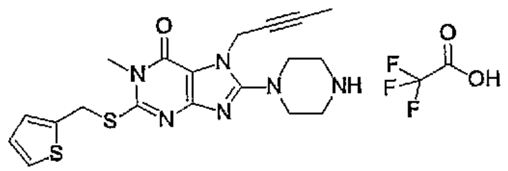
実施例１４３．



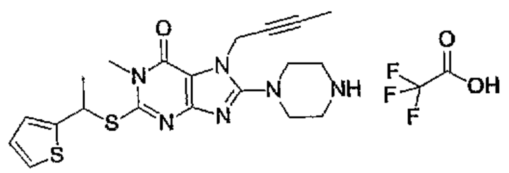
実施例１４４．



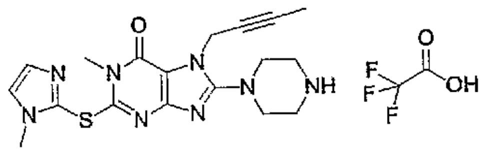
実施例１４５．



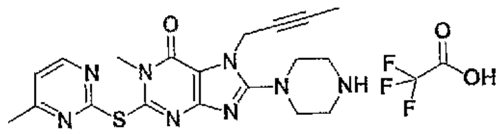
実施例１４６．



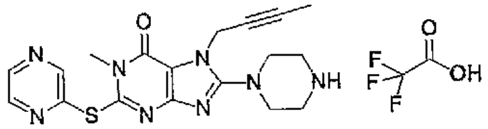
実施例１４７．



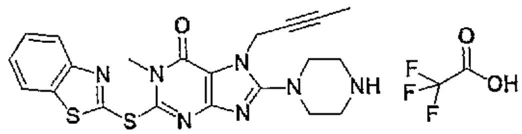
実施例１４８．



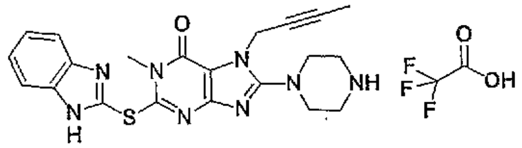
実施例１４９．



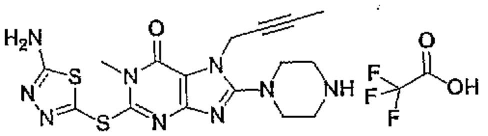
実施例１５０．



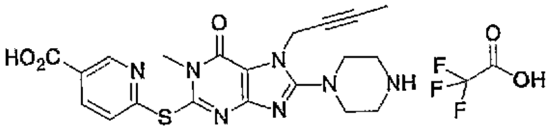
実施例１５１．



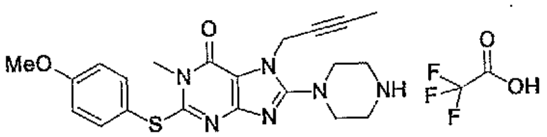
実施例１５２．



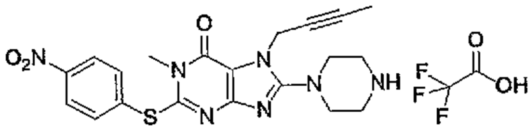
実施例１５３．



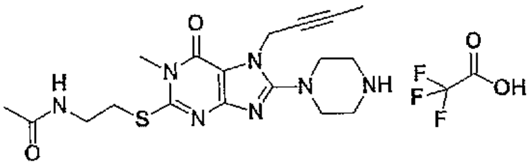
実施例１５４．



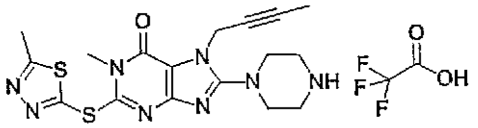
実施例１５５．



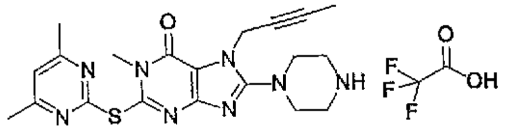
実施例１５６．



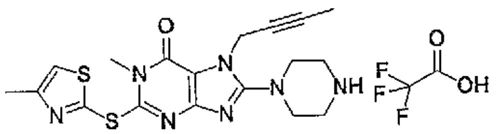
実施例１５７．



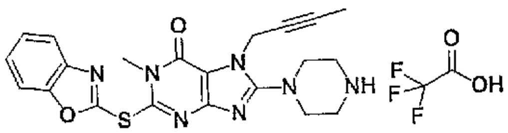
実施例１５８．



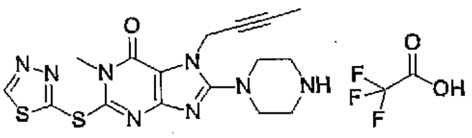
実施例１５９．



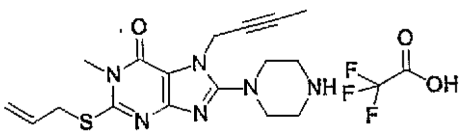
実施例１６０．



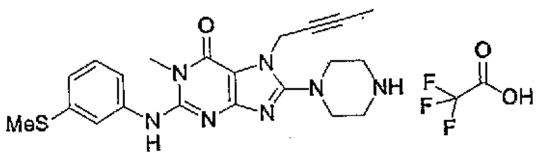
実施例１６１．



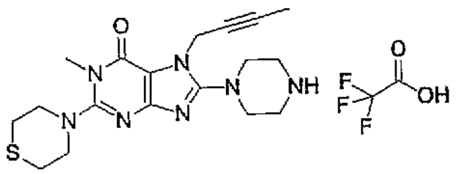
実施例１６２．



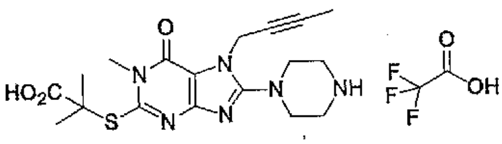
実施例１６３．



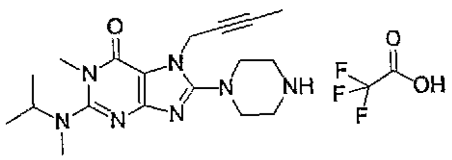
実施例１６４．



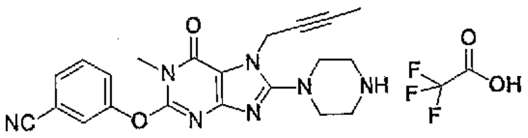
実施例１６５．



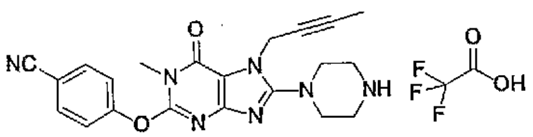
実施例１６６．



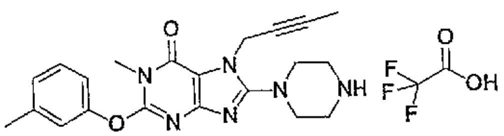
実施例１６７．



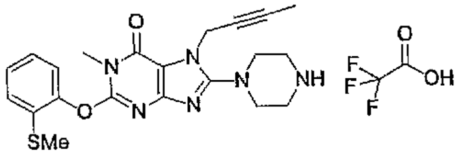
実施例１６８．



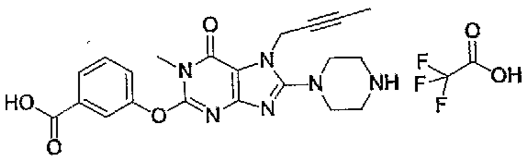
実施例１６９．



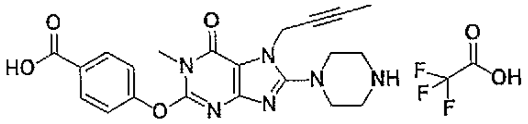
実施例１７０．



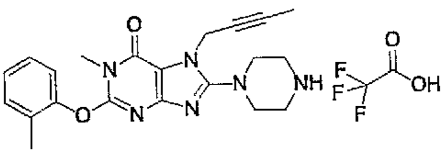
実施例１７１．



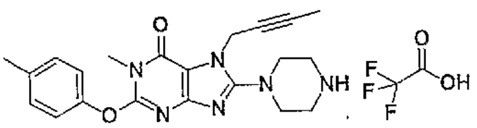
実施例１７２．



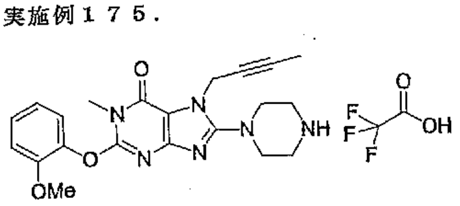
実施例１７３．



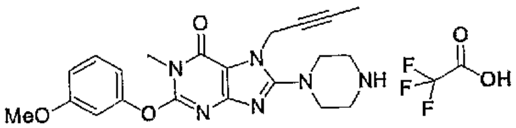
実施例１７４．



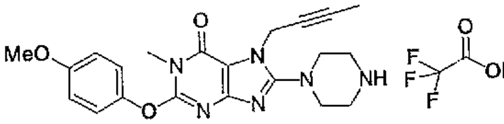
実施例１７５．



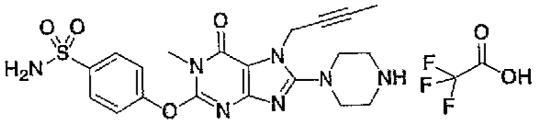
実施例１７６．



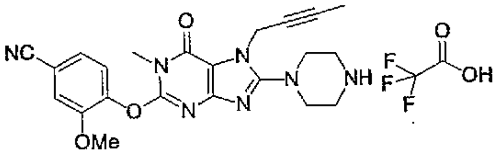
実施例１７７．



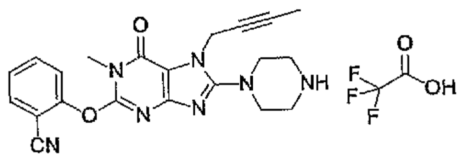
実施例１７８．



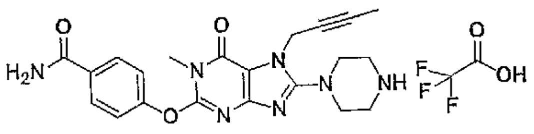
実施例１７９．



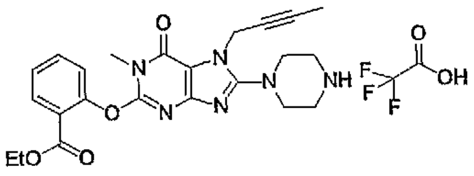
実施例１８０．



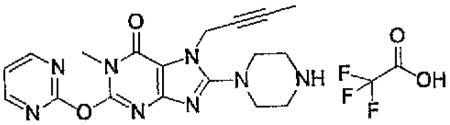
実施例１８１．



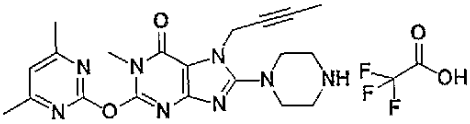
実施例１８２．



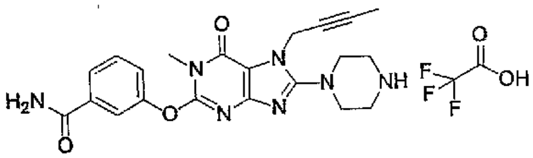
実施例１８３．



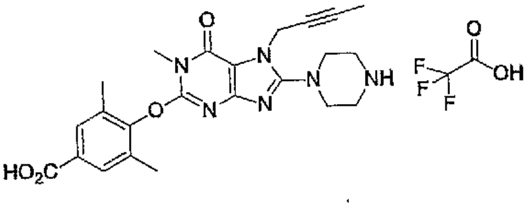
実施例１８４．



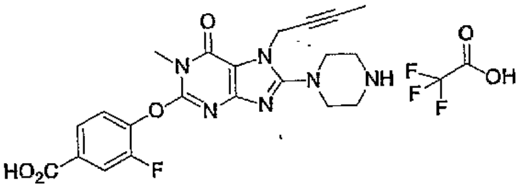
実施例１８５．



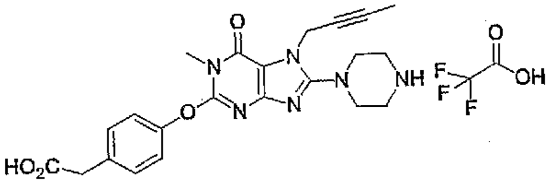
実施例１８６．



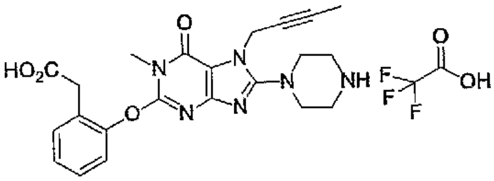
実施例１８７．



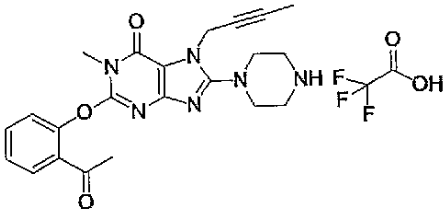
実施例１８８．



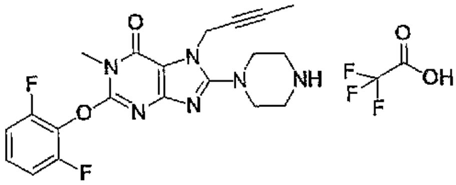
実施例１８９．



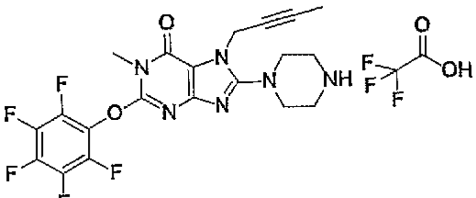
実施例１９０．



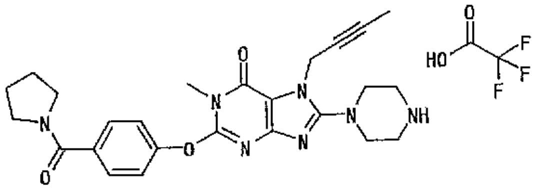
実施例１９１．



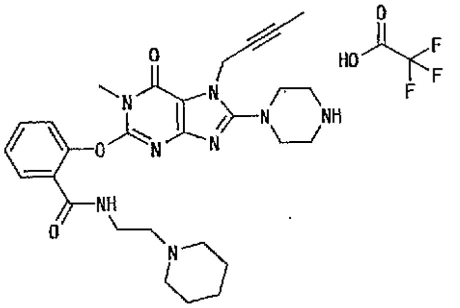
実施例１９２．



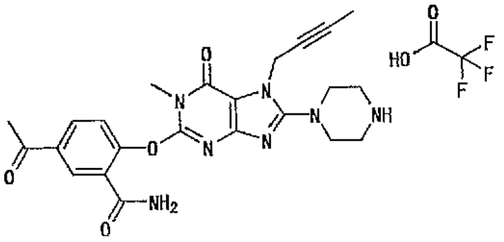
実施例１９３．



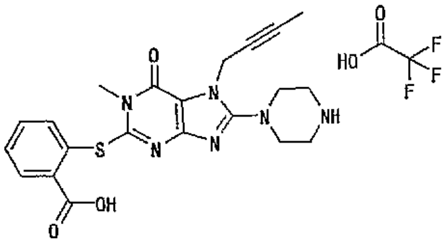
実施例１９４．



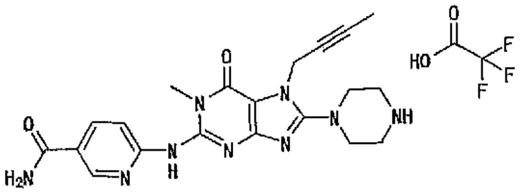
実施例１９５．



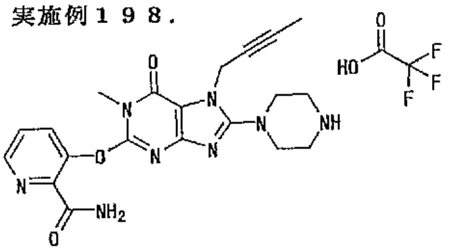
実施例１９６．



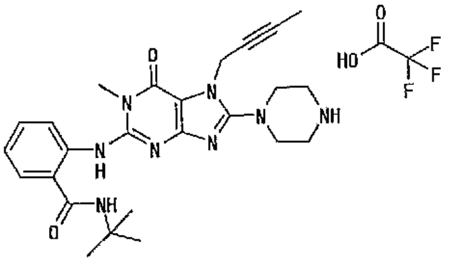
実施例１９７．



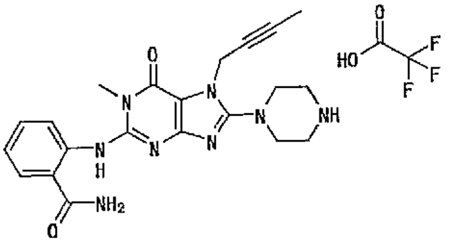
実施例１９８．



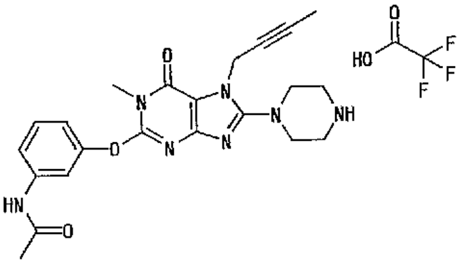
実施例１９９．



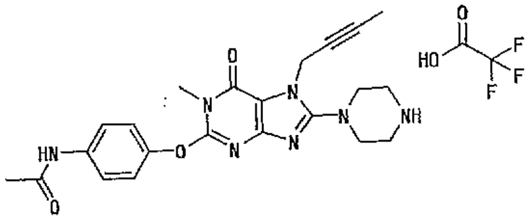
実施例２００、２０１．



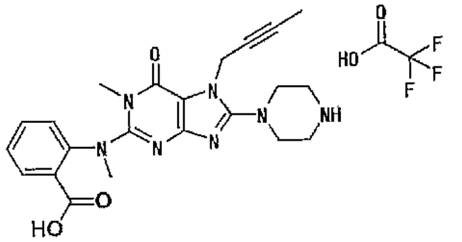
実施例２０２．



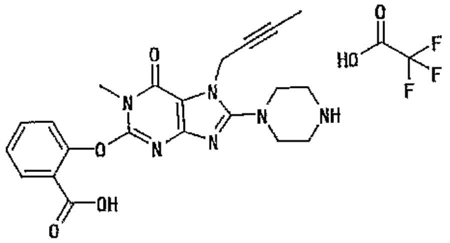
実施例２０３．



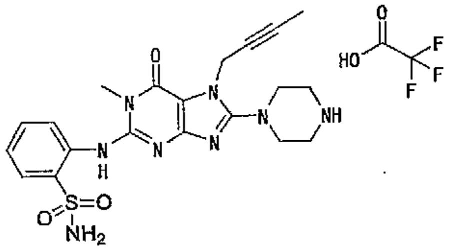
実施例２０４．



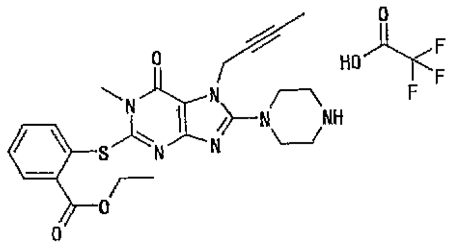
実施例２０５．



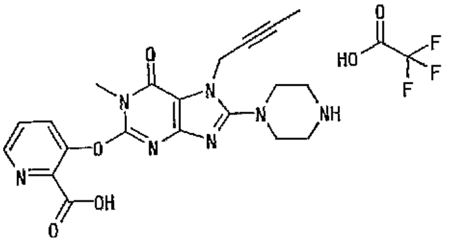
実施例２０６．



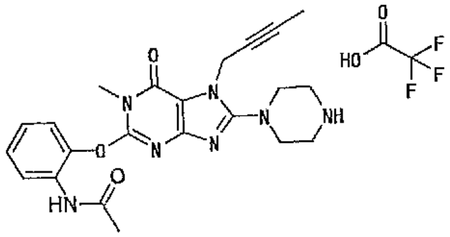
実施例２０７．



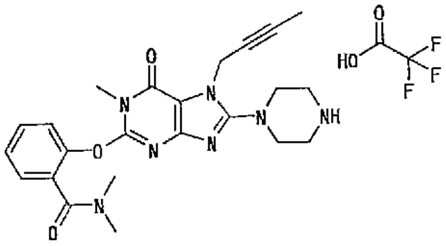
実施例２０８．



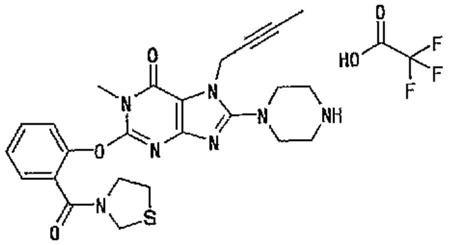
実施例２０９．



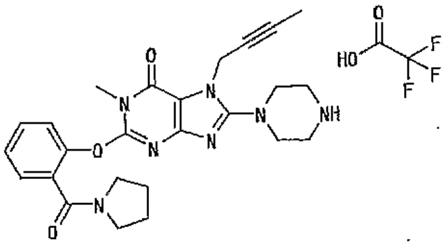
実施例２１０．



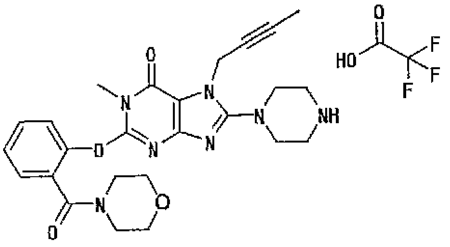
実施例２１１．



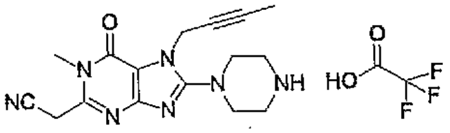
実施例２１２．



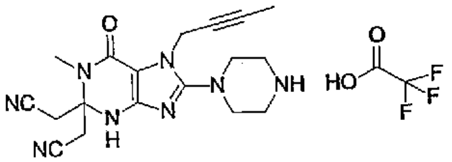
実施例２１３．



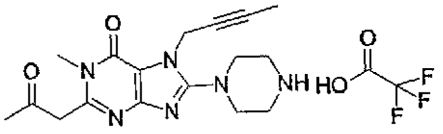
実施例２１４．



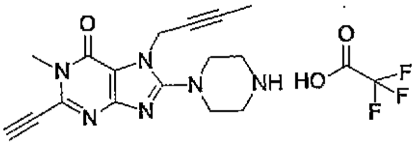
実施例２１５．



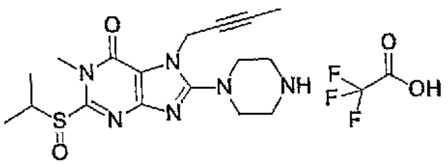
実施例２１６．



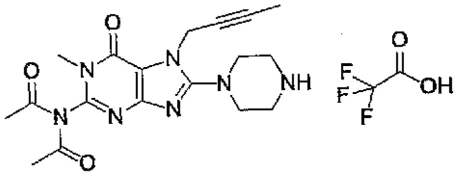
実施例２１７．



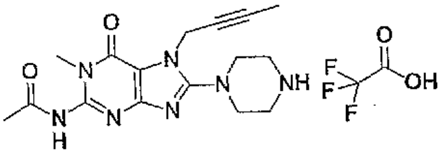
実施例２１８．



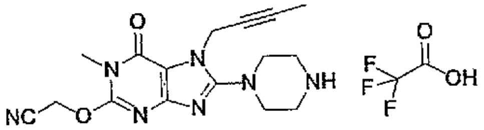
実施例２１９．



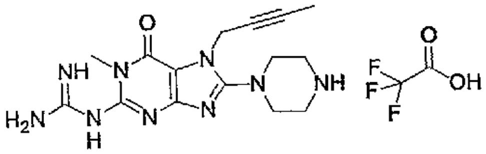
実施例２２０．



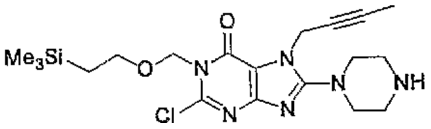
実施例２２１．



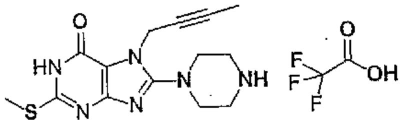
実施例２２２．



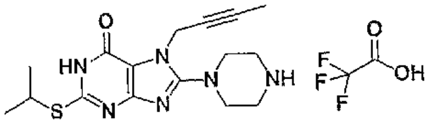
実施例２２３．ａ）



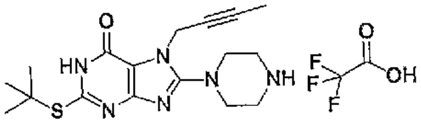
実施例２２３．ｂ）



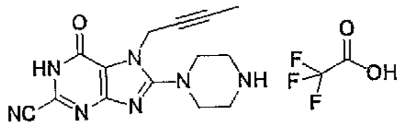
実施例２２４．



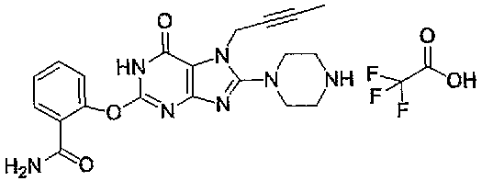
実施例２２５．



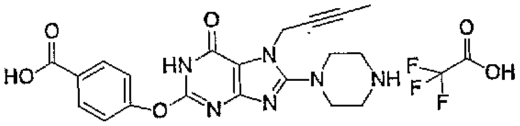
実施例２２６．



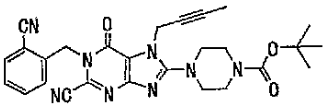
実施例２２７．



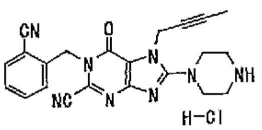
実施例２２８．



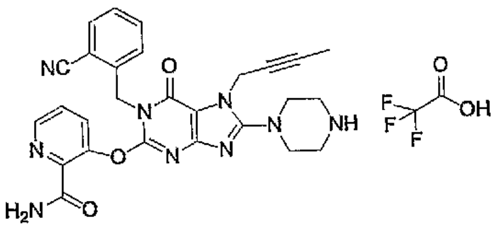
実施例２２９．ａ）



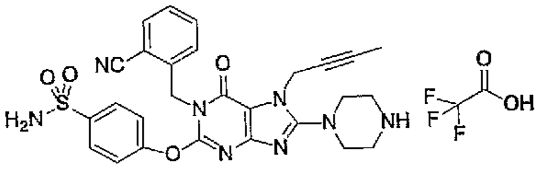
実施例２２９．ｂ）



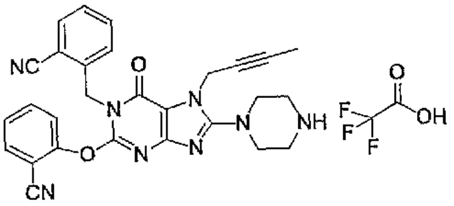
実施例２３０．



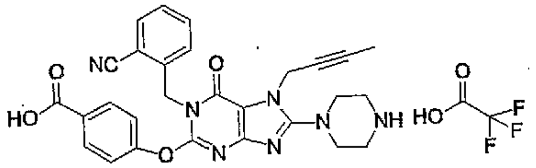
実施例２３１．



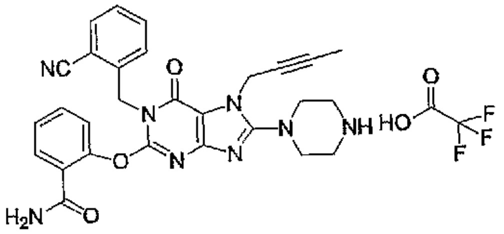
実施例２３２．



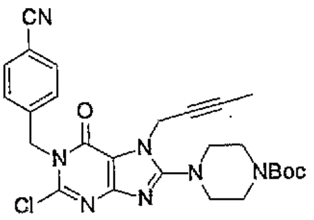
実施例２３３．



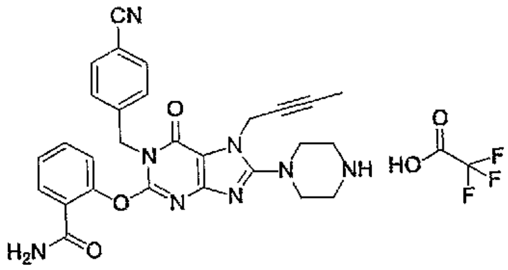
実施例２３４．



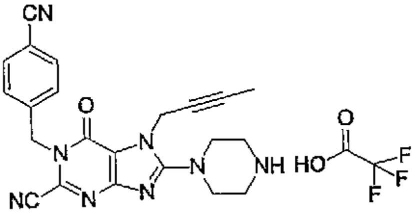
実施例２３５． a)



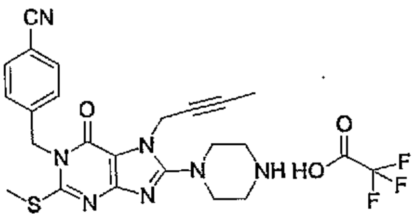
実施例２３５． b)



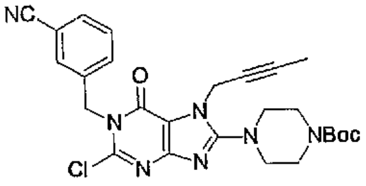
実施例２３６．



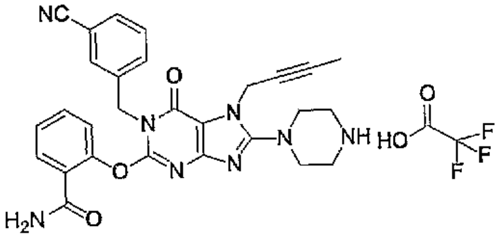
実施例２３７．



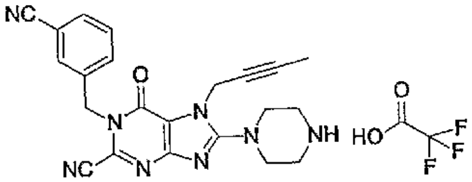
実施例２３８． a)



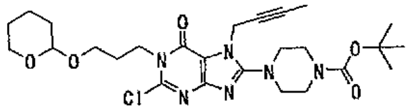
実施例２３８． b)



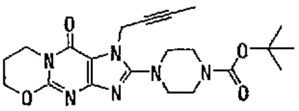
実施例２３９．



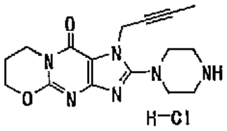
実施例２４０．ａ）



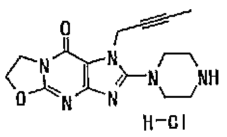
実施例２４０．ｂ）



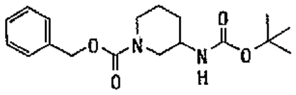
実施例２４０．ｃ）



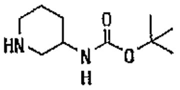
実施例２４１．



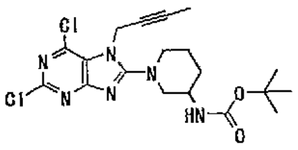
実施例２４２．ａ）



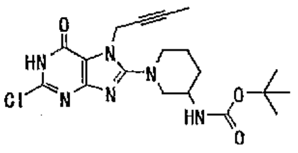
実施例２４２．ｂ）



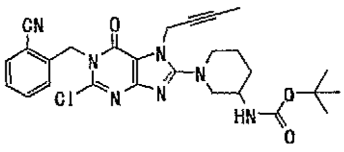
実施例２４２．ｃ）



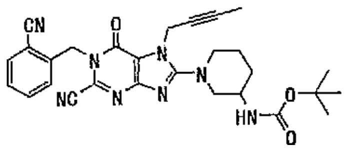
実施例２４２．ｄ）



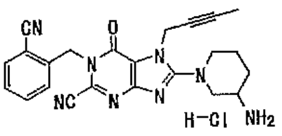
実施例２４２．ｅ）



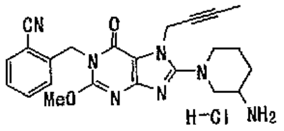
実施例２４２．ｆ）



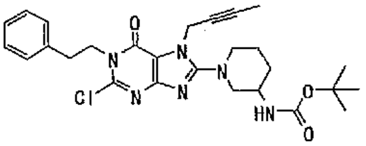
実施例２４２．ｇ）



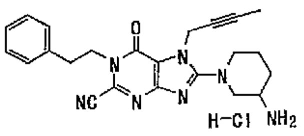
実施例２４３．



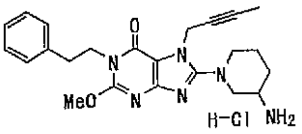
実施例２４４．ａ）



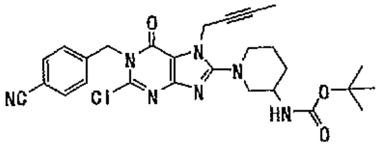
実施例２４４．ｂ）



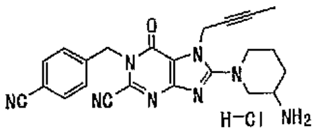
実施例２４５．



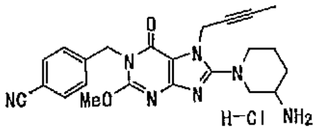
実施例２４６．ａ）



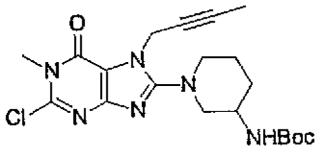
実施例２４６．ｂ）



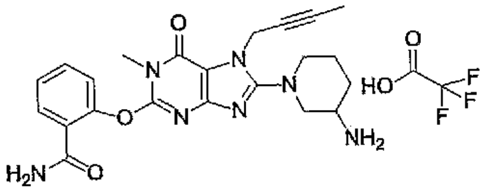
実施例２４７．



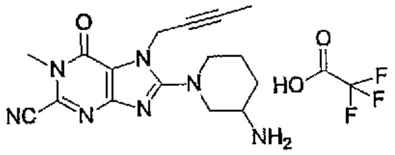
実施例２４８． a)



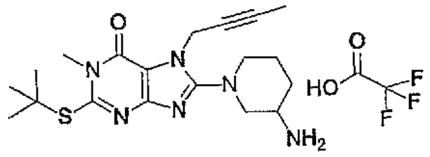
実施例２４８． b)



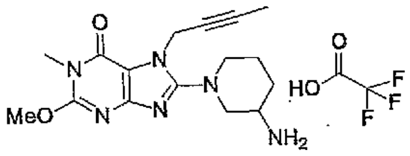
実施例２４９．



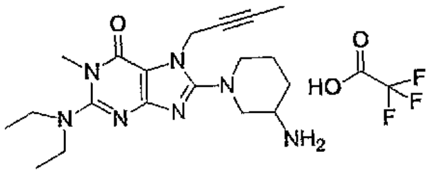
実施例２５０．



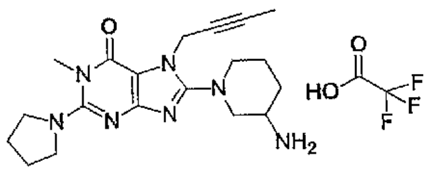
実施例２５１．



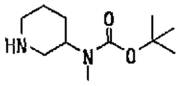
実施例２５２．



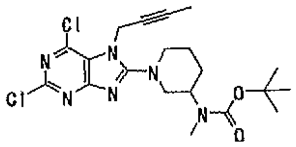
実施例２５３．



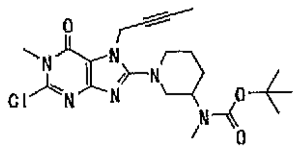
実施例２５４． a）



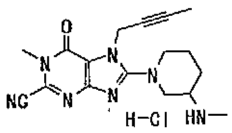
実施例２５４． b）



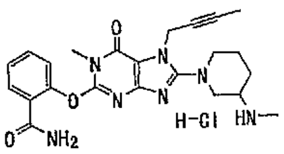
実施例２５４． c）



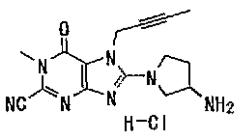
実施例２５４． d）



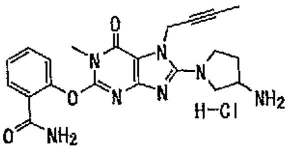
実施例２５５．



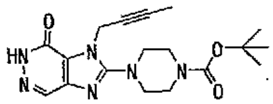
実施例２５６．



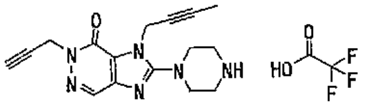
実施例２５７．



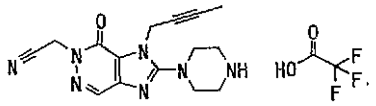
実施例２５８．ａ）



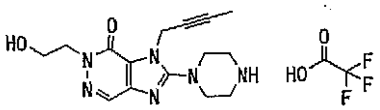
実施例２５８．ｂ）



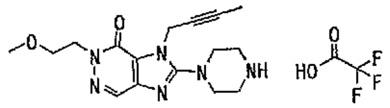
実施例２５９．



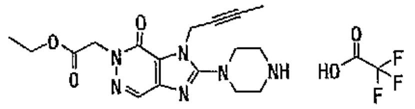
実施例２６０．



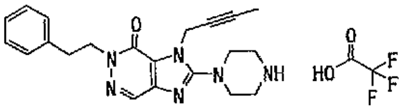
実施例２６１．



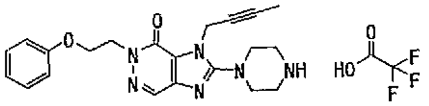
実施例２６２．



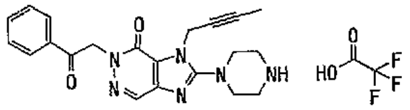
実施例２６３．



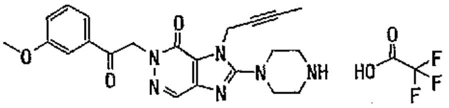
実施例２６４．



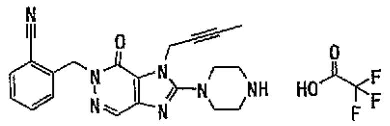
実施例２６５．



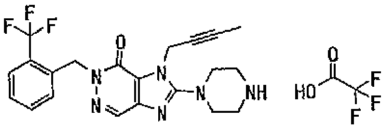
実施例２６６．



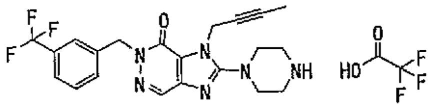
実施例２６７．



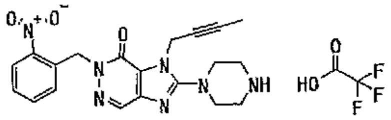
実施例２６８．



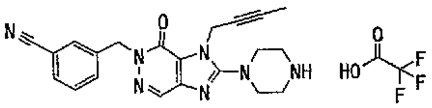
実施例２６９．



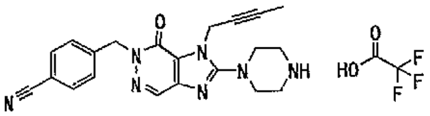
実施例２７０．



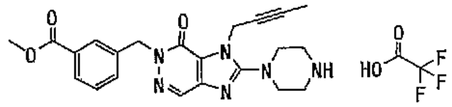
実施例２７１．



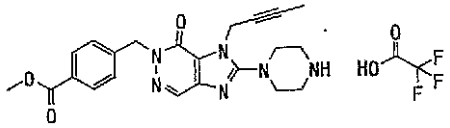
実施例２７２．



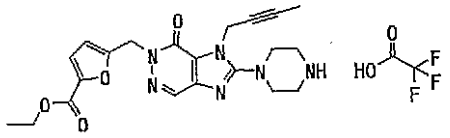
実施例２７３．



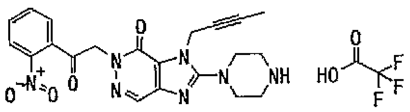
実施例２７４．



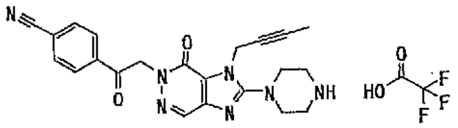
実施例２７５．



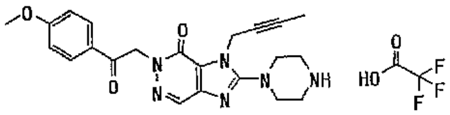
実施例２７６．



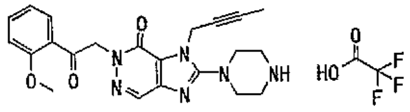
実施例２７７．



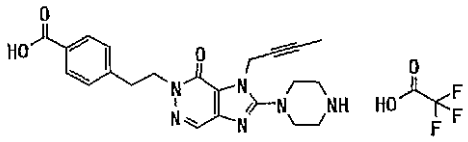
実施例２７８．



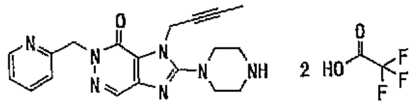
実施例２７９．



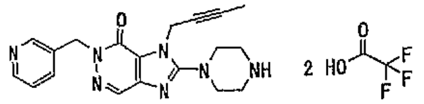
実施例２８０．



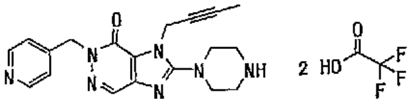
実施例２８１．



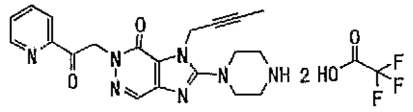
実施例２８２．



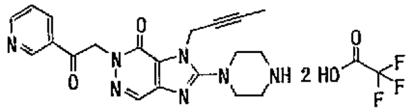
実施例２８３．



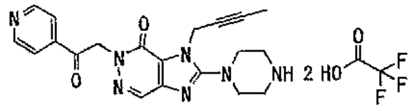
実施例２８４．



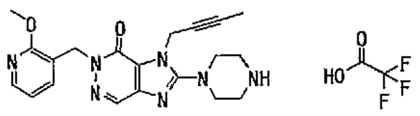
実施例２８５．



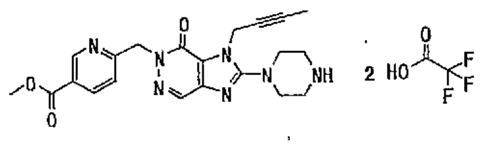
実施例２８６．



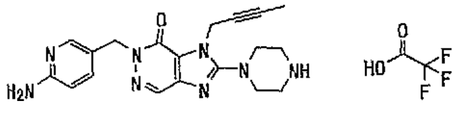
実施例２８７．



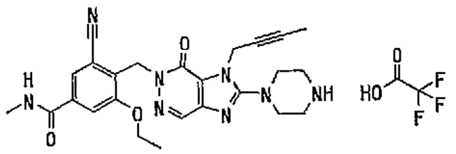
実施例２８８．



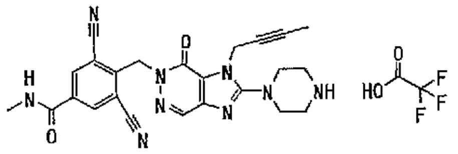
実施例２８９．



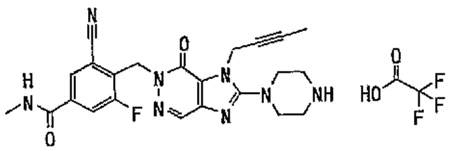
実施例２９０．



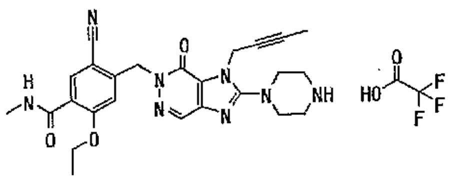
実施例２９１．



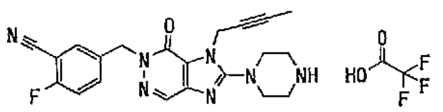
実施例２９２．



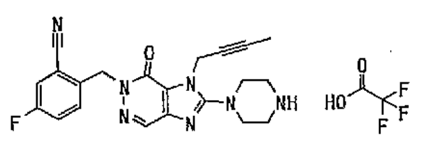
実施例２９３．



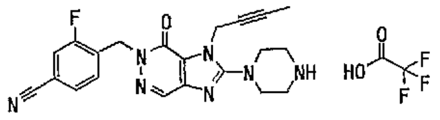
実施例２９４．



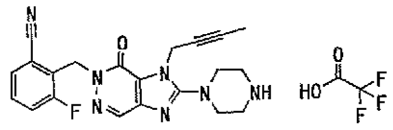
実施例２９５．



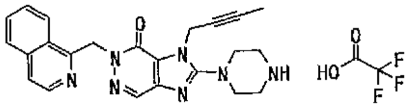
実施例２９６．



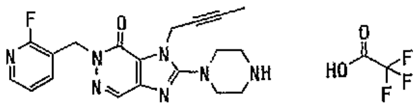
実施例２９７．



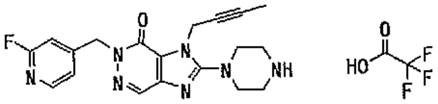
実施例２９８．



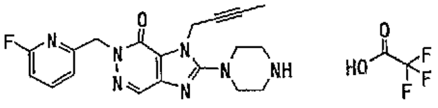
実施例２９９．



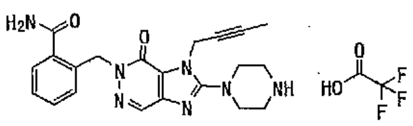
実施例３００．



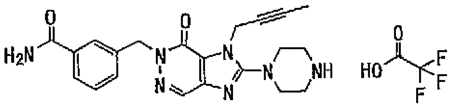
実施例３０１．



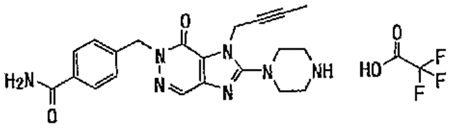
実施例３０２．



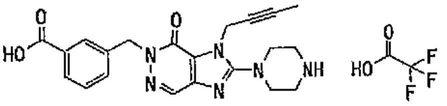
実施例３０３．



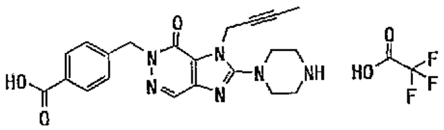
実施例３０４．



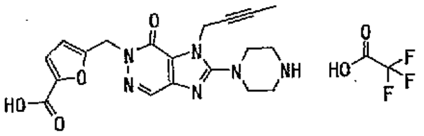
実施例３０５．



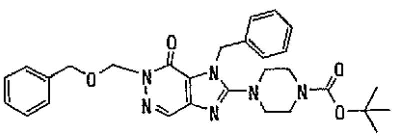
実施例３０６．



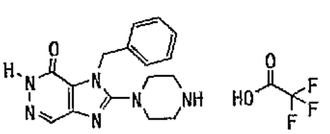
実施例３０７．



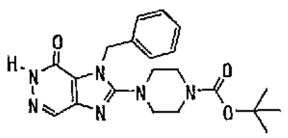
実施例３０８．ａ）



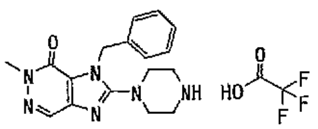
実施例３０８．ｂ）



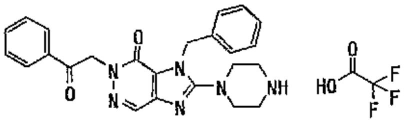
実施例３０９．ａ）



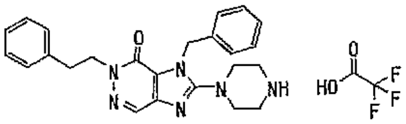
実施例３０９．ｂ）



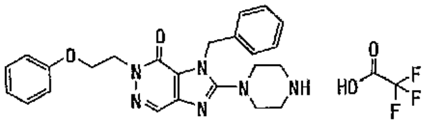
実施例３１０．



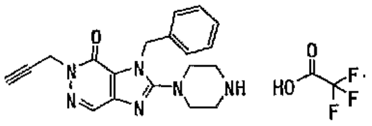
実施例３１１．



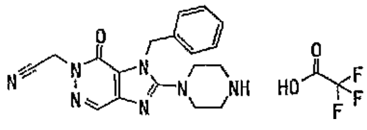
実施例３１２．



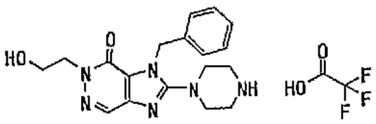
実施例３１３．



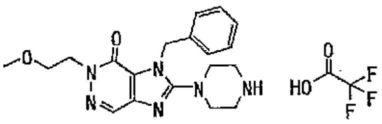
実施例３１４．



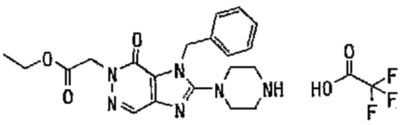
実施例３１５．



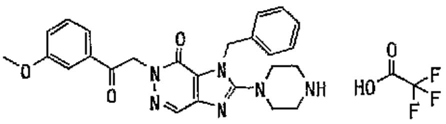
実施例３１６．



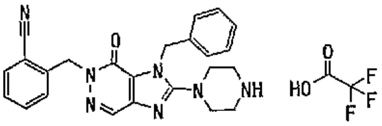
実施例３１７．



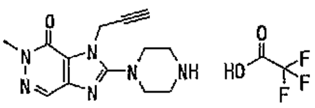
実施例３１８．



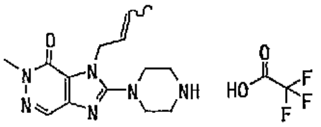
実施例３１９．



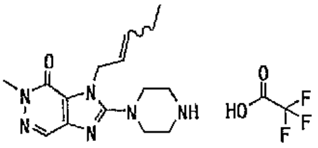
実施例３２０．



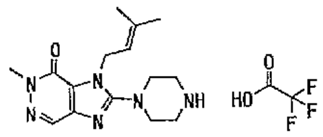
実施例３２１．



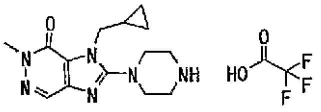
実施例３２２．



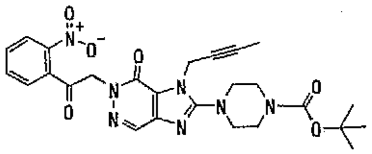
実施例３２３．



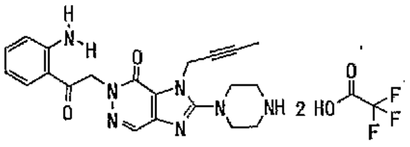
実施例３２４．



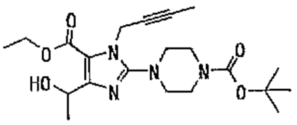
実施例３２５．ａ）



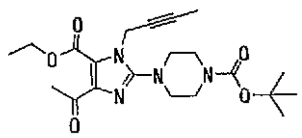
実施例３２５．ｂ）



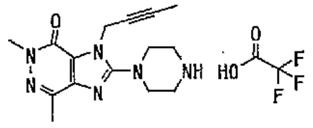
実施例３２６．ａ）



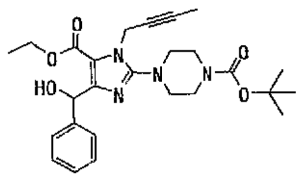
実施例３２６．ｂ）



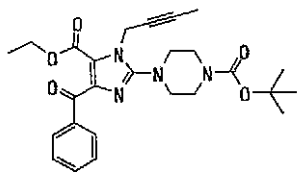
実施例３２６．ｃ）



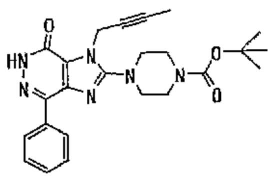
実施例３２７．ａ）



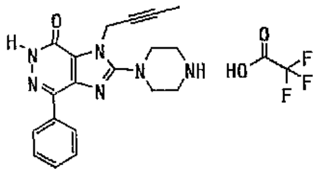
実施例３２７．ｂ）



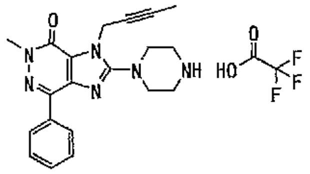
実施例３２７．ｃ）



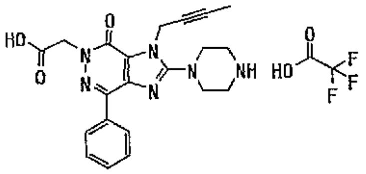
実施例３２７．ｄ）



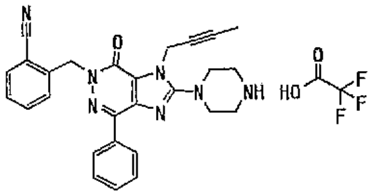
実施例３２８．



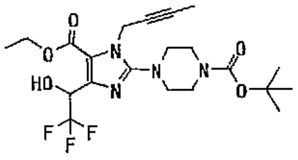
実施例３２９．



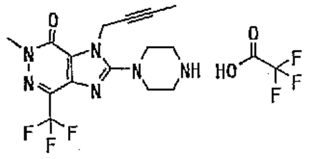
実施例３３０．



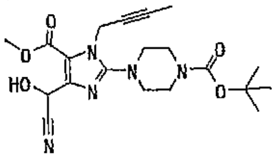
実施例３３１．ａ）



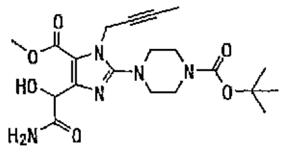
実施例３３１．ｂ）



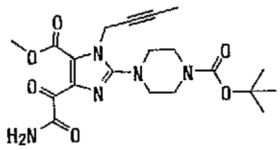
実施例３３２．ａ）



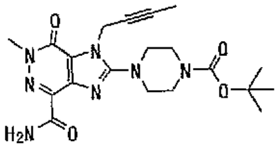
実施例３３２．ｂ）



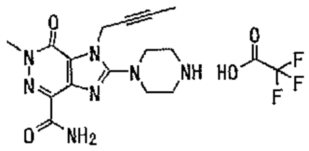
実施例３３２．ｃ）



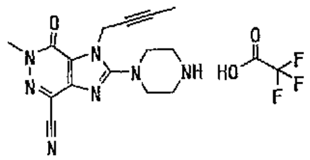
実施例３３２．ｄ）



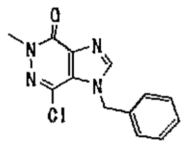
実施例３３２．ｅ）



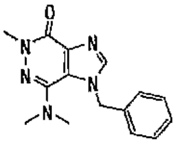
実施例３３３．



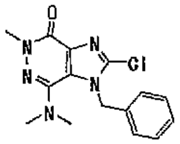
実施例３３４．ａ）



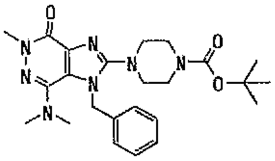
実施例３３４．ｂ）



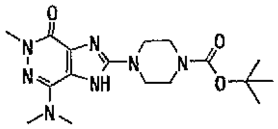
実施例３３４．ｃ）



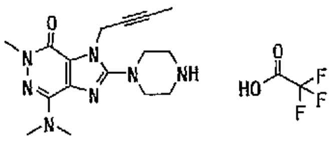
実施例３３４．ｄ）



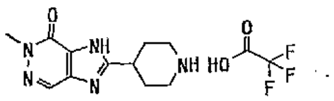
実施例３３４．ｅ）



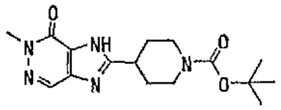
実施例３３４．ｆ）



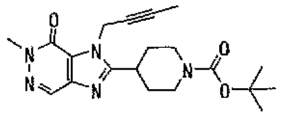
実施例３３５．ａ）



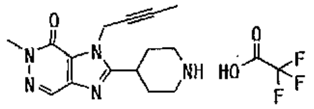
実施例３３５．ｂ）



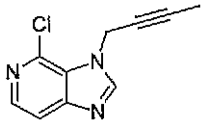
実施例３３５．ｃ）



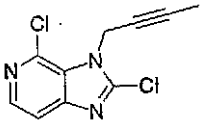
実施例３３５．ｄ）



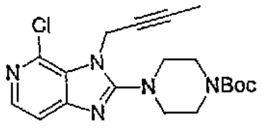
実施例３３６．ａ）



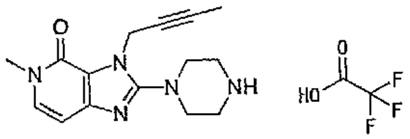
実施例３３６．ｂ）



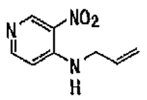
実施例３３６．ｃ）



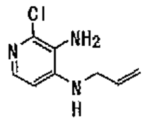
実施例３３６．ｄ）



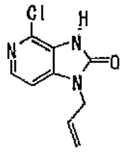
実施例３３７．ａ）



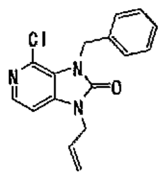
実施例３３７．ｂ）



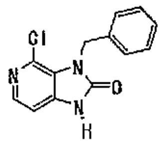
実施例３３７．ｃ）



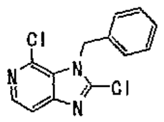
実施例３３７．ｄ）



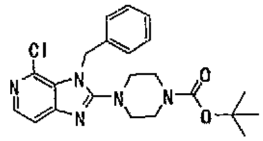
実施例３３７．ｅ）



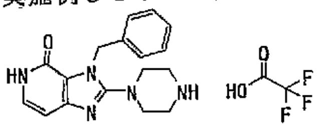
実施例３３７．ｆ）



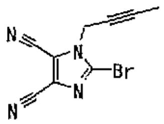
実施例３３７．ｇ）



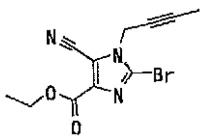
実施例３３７．ｈ）



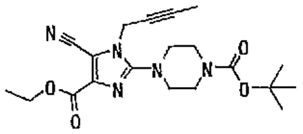
実施例３３８．ａ）



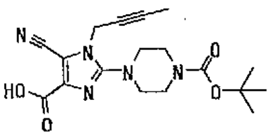
実施例３３８．ｂ）



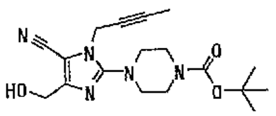
実施例３３８．ｃ）



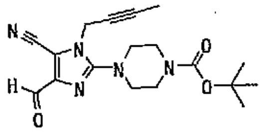
実施例３３８．ｄ）



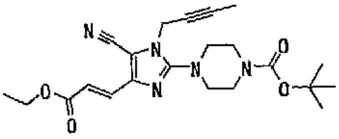
実施例３３８．ｅ）



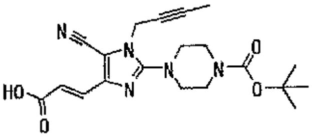
実施例３３８．ｆ）



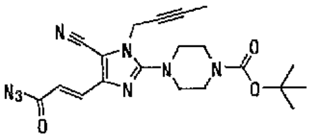
実施例３３８．ｇ）



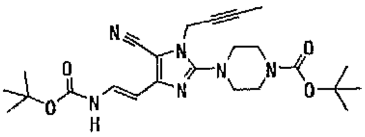
実施例３３８．ｈ）



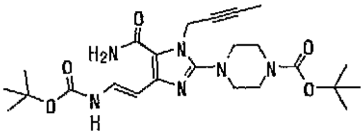
実施例３３８．ｉ）



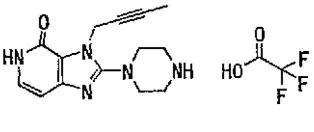
実施例３３８．ｊ）



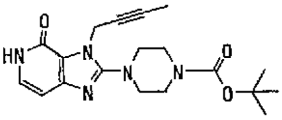
実施例３３８．ｋ）



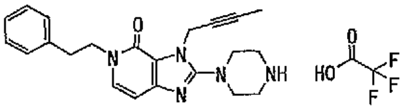
実施例３３８．ｌ）



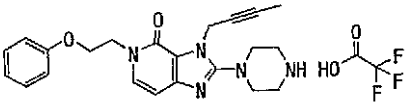
実施例３３９．ａ）



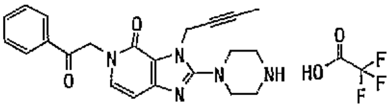
実施例３３９．ｂ）



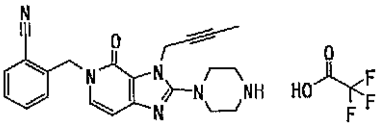
実施例３４０．



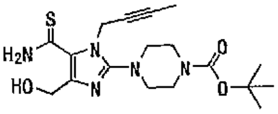
実施例３４１．



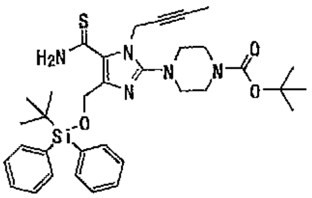
実施例３４２．



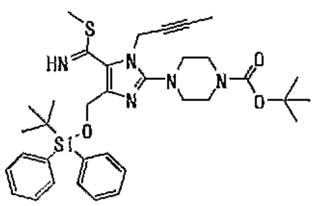
実施例３４３．ａ）



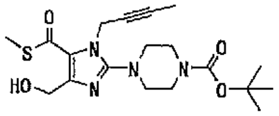
実施例３４３．ｂ）



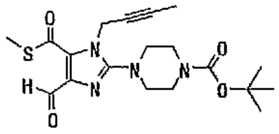
実施例３４３．ｃ）



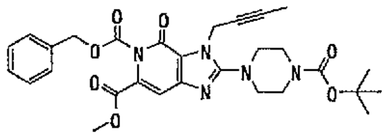
実施例３４３．ｄ）



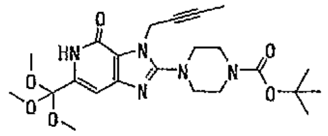
実施例３４３．ｅ）



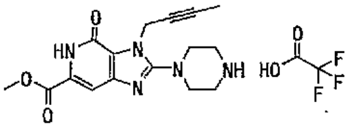
実施例３４３．ｆ）



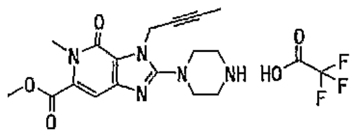
実施例３４３．ｇ）



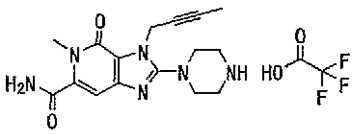
実施例３４３．ｈ）



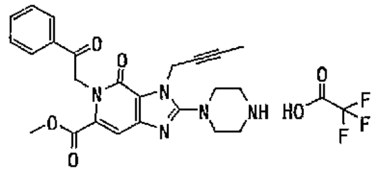
実施例３４４．



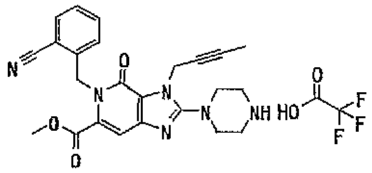
実施例３４５．



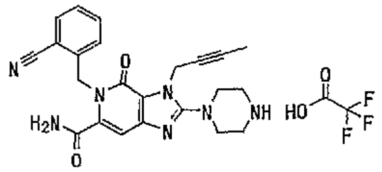
実施例３４６．



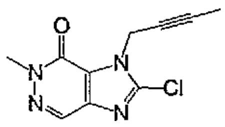
実施例３４７．



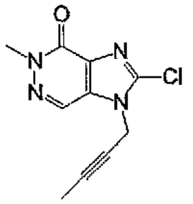
実施例３４８．



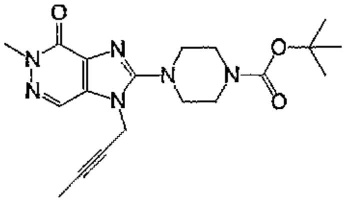
実施例３４９．ａ）－１



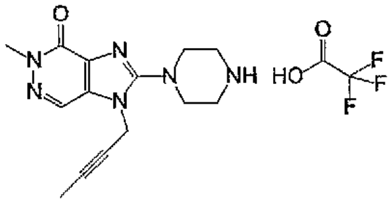
実施例３４９．ａ）－２



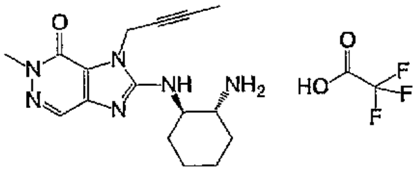
実施例３４９．ｂ）



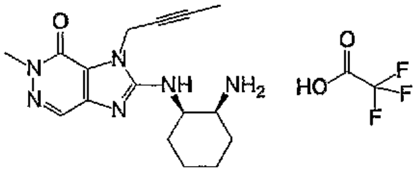
実施例３４９．ｃ）



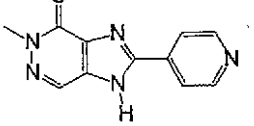
実施例３５０．



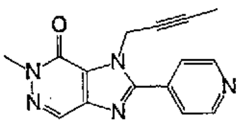
実施例３５１．



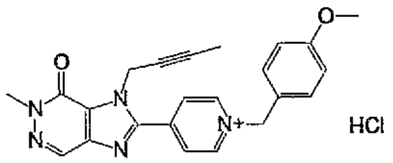
実施例３５２．ａ）



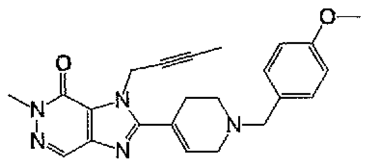
実施例３５２．ｂ）



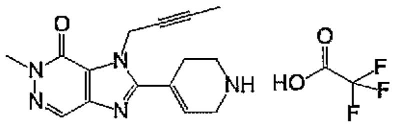
実施例３５２．ｃ）



実施例３５２．ｄ）



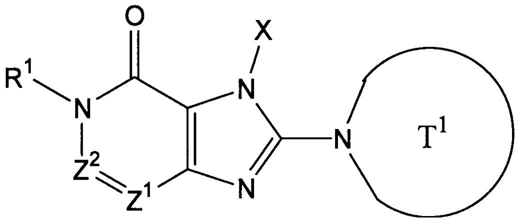
実施例３５２．ｅ）



産業上の利用可能性

本発明により、ＤＰＰＩＶ阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、ＡＩＤＳ治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。
【手続補正書】
【提出日】平成16年8月25日(2004.8.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
　一般式
【化１】

(I)

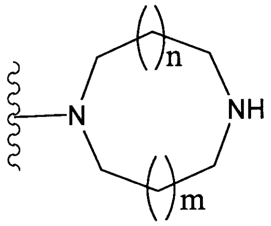
〔式中、T^1は環中１または２個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である４～１２員ヘテロ環式基を意味する；
　Ｘは置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する；
　Z^1は式$-CR^2=$で表される基、Z^2は窒素原子を意味する；
　R^1およびR^2はそれぞれ独立して、式$-A^0-A^1-A^2$（式中、A^0は、単結合または下記置換基Ｂ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；
　A^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式$-O-CO-$、式$-CO-O-$、式$-NR^A-$、式$-CO-NR^A-$、式$-NR^A-CO-$、式$-SO_2-NR^A-$または式$-NR^A-SO_2-$を意味する；
　A^2およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、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、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{2-7}アルキルカルボニル基を意味する。
　ただし、A^2およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。
<置換基Ｂ群>
　置換基Ｂ群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、式$-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$、式$-NR^{B1}-CO-R^{B2}$、式$-NR^{B1}-R^{B2}$（式中、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{B3}$（式中、R^{B3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{B4}-R^{B5}$および式$-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$（式中、R^{B4}は単結合、酸素原子または式$-NR^{B6}-$を意味し、R^{B}

^{5} およびR^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、C_{1-6} アルキル基、C_{3-8} シクロアルキル基、C_{2-6} アルケニル基、C_{2-6} アルキニル基、C_{6-10} アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環C_{1-6} アルキル基、C_{6-10} アリールC_{1-6} アルキル基または５～１０員ヘテロアリールC_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２】

T^{1} が置換基を有していてもよい式

【化２】

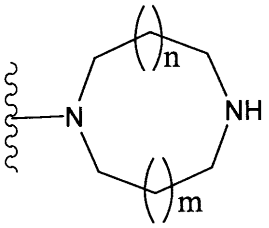


（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基または置換基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項３】

T^{1} が式

【化３】



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項４】

T^{1} がピペラジン－１－イル基または３－アミノピペリジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項５】

T^{1} がピペラジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項６】

Ｘが式$-X^{1}-X^{2}$（式中、X^{1} は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；X^{2} は置換基を有していてもよいC_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項７】

Ｘが式$-X^{11}-X^{12}$（式中、X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する；X^{12} はC_{2-6} アルケニル基、C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニ

ル基を意味する。）で表わされる基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項８】

置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC_{2-7}アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を２位に有していてもよいフェニル基である請求項６または７記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項９】

Ｘが３－メチル－２－ブテン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、ベンジル基または２－クロロフェニル基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１０】

Ｘが２－ブチン－１－イル基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１１】

R^{1}が水素原子または式$-A^{10}-A^{11}-A^{12}$（式中、A^{10}は、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；
A^{11}は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；
A^{12}は、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項１～<u>１０</u>のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$-NR^{C1}-R^{C2}$（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{C3}-R^{C4}$および式$-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式$-NR^{C5}-$を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項１２】

R^{1}が、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基である、請求項１～<u>１０</u>のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$-NR^{C1}-R^{C2}$（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{C3}-R^{C4}$および式$-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式$-NR^{C5}-$を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項１３】

置換基Ｃ群が、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基お

よびハロゲン原子からなる群である請求項１１または１２記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１４】

Ｒ^{1}が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、２－メトキシエチル基または４－メトキシカルボニルピリジン－２－イル基である、請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１５】

Ｒ^{1}が、メチル基または２－シアノベンジル基である、請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１６】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、または式－Ａ^{21}－Ａ^{22}(式中、Ａ^{21}が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－ＮＲ^{A2}－、式－ＣＯ－ＮＲ^{A2}－または式－ＮＲ^{A2}－ＣＯ－を意味する；Ａ^{22}およびＲ^{A2}は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{6-10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル基またはＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。ただし、Ａ^{22}およびＲ^{A2}はそれぞれ独立して下記置換基Ｄ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基である請求項１～１５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ群＞

置換基Ｄ群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－ＮＲ^{D1}－Ｒ^{D2}（式中、Ｒ^{D1}およびＲ^{D2}はそれぞれ独立して水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－Ｒ^{D3}(式中、Ｒ^{D3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式－ＣＯ－Ｒ^{D4}－Ｒ^{D5}(式中、Ｒ^{D4}は単結合、酸素原子または式－ＮＲ^{D6}－を意味し、Ｒ^{D5}およびＲ^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項１７】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基または式－Ａ^{23}－Ａ^{24}(式中、Ａ^{23}が、酸素原子、硫黄原子または式－ＮＲ^{A3}－を意味する；Ａ^{24}およびＲ^{A3}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{2-6}$アルキニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基を意味する。）で表わされる基である請求項１～１５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項１８】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基または式－Ａ^{25}－Ａ^{26}(式中、Ａ^{25}が、酸素原子、硫黄原子または式－ＮＲ^{A4}－を意味する；Ａ^{26}およびＲ^{A4}

は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているＣ$_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているＣ$_{3-8}$シクロアルキル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているフェニル基）で表わされる基である請求項１～１５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

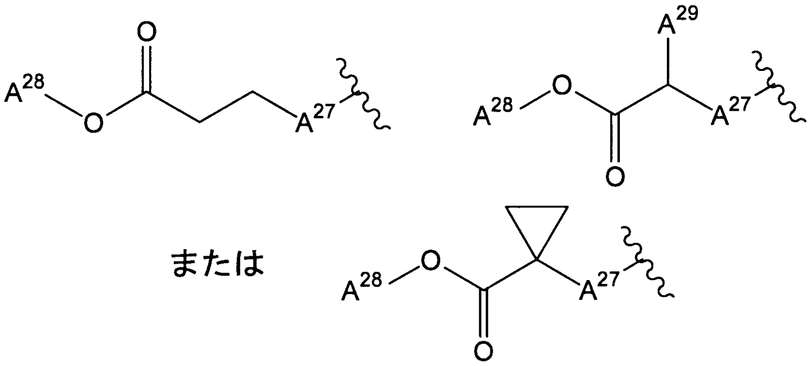
＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項１９】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

【化４】



（式中、Ａ^{27}は酸素原子、硫黄原子または－ＮＨ－を意味する；

Ａ^{28}およびＡ^{29}はそれぞれ独立して水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基である、請求項１～１５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２０】

Ｒ^{2}が水素原子、シアノ基または２－カルバモイルフェニルオキシ基である請求項１～１５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２１】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２２】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２３】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリルである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２４】

請求項１記載の化合物を含有する医薬。

【請求項２５】

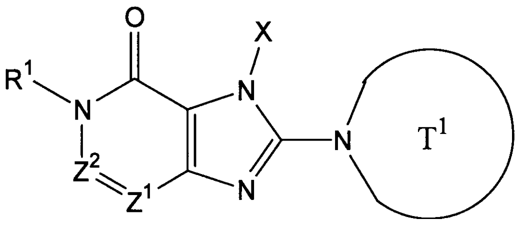
請求項１記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。

【請求項２６】

請求項１記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

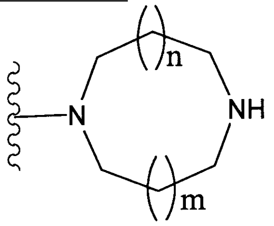
【請求項２７】

請求項１記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。
【請求項２８】
請求項１記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、ＡＩＤＳ、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。
【請求項２９】
請求項１記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。
【手続補正書】
【提出日】平成17年3月23日(2005.3.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式
【化１】



(I)

〔式中、T^1は式
【化２】



（式中、ｎおよびｍはそれぞれ独立して０または１を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン－１－イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン－１－イル基を意味する；
Ｘが式$-X^{11}-X^{12}$（式中、X^{11}は単結合またはメチレン基を意味する；X^{12}はC_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基を意味し、該置換基を有していてもよいフェニル基は、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC_{2-7}アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を２位に有していてもよいフェニル基である；
Z^1は式$-CR^2=$で表される基、Z^2は窒素原子を意味する；
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、式$-A^0-A^1-A^2$（式中、A^0は、単結合または下記置換基Ｂ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；
A^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式$-NR^A-$、式$-CO-NR^A-$、式$-NR^A-CO-$、式$-SO_2-NR^A-$または式$-NR^A-SO_2-$を意味する；
A^2およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、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、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{2-7}アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、A^2およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基Ｂ群からなる群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。

＜置換基Ｂ群＞

置換基Ｂ群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、<u>C_{1-6}アルキル基</u>、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、式$-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$、式$-NR^{B1}-CO-R^{B2}$、式$-NR^{B1}-R^{B2}$（式中、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{B3}$（式中、R^{B3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{B4}-R^{B5}$および式$-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$(式中、R^{B4}は単結合、酸素原子または式$-NR^{B6}-$を意味し、R^{B5}およびR^{B6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環C_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項２】

T^1がピペラジン－１－イル基または３－アミノピペリジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項３】

T^1がピペラジン－１－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項４】

Ｘが３－メチル－２－ブテン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、ベンジル基または２－クロロフェニル基である請求項１～<u>３</u>のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項５】

Ｘが２－ブチン－１－イル基である請求項１～<u>３</u>のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項６】

R^1が水素原子または式$-A^{10}-A^{11}-A^{12}$（式中、A^{10}は、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基を意味する；

A^{11}は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

A^{12}は、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項１～<u>５</u>のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式$-NR^{C1}-R^{C2}$（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式$-CO-R^{C3}-R^{C4}$および式$-CH_2-CO-$

R^{C3}－R^{C4}（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式－NR^{C5}－を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項７】

R^1が、水素原子、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または下記置換基Ｃ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基である、請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｃ群＞

置換基Ｃ群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{C1}－R^{C2}（式中、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{C3}－R^{C4}および式－CH_2－ＣＯ－R^{C3}－R^{C4}（式中、R^{C3}は単結合、酸素原子または式－NR^{C5}－を意味し、R^{C4}およびR^{C5}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項８】

置換基Ｃ群が、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項６または７記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項９】

R^1が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、２－メトキシエチル基または４－メトキシカルボニルピリジン－２－イル基である、請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１０】

R^1が、メチル基または２－シアノベンジル基である、請求項１～５のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１１】

R^2が、水素原子、シアノ基、または式－A^{21}－A^{22}(式中、A^{21}が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式－Ｏ－ＣＯ－、式－ＣＯ－Ｏ－、式－NR^{A2}－、式－ＣＯ－NR^{A2}－または式－NR^{A2}－ＣＯ－を意味する；A^{22}およびR^{A2}は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、４～８員ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基を意味する。ただし、A^{22}およびR^{A2}はそれぞれ独立して下記置換基Ｄ群から選ばれる１～３個の基を有していてもよい。）で表わされる基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ群＞

置換基Ｄ群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式－NR^{D1}－R^{D2}（式中、R^{D1}およびR^{D2}はそれぞれ独立して水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基、式－ＣＯ－R^{D3}(式中、R^{D3}は４～８員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式－ＣＯ－R^{D4}－R^{D5}(式中、R^{D4}は単結合、酸素原子または式－NR^{D6}－を意味し、R^{D5}およびR^{D6}はそれぞれ独立して水素原子、C_{3-8}シクロアルキル基またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

【請求項１２】

R^2が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_1

$_{-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基または式－Ａ^{23}－Ａ^{24}(式中、Ａ^{23}が、酸素原子、硫黄原子または式－ＮＲ^{A3}－を意味する；Ａ^{24}およびＲ^{A3}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいＣ$_{2-6}$アルキニル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリール基を意味する。）で表わされる基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項１３】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基または式－Ａ^{25}－Ａ^{26}(式中、Ａ^{25}が、酸素原子、硫黄原子または式－ＮＲ^{A4}－を意味する；Ａ^{26}およびＲ^{A4}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているＣ$_{1-6}$アルキル基、下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているＣ$_{3-8}$シクロアルキル基または下記置換基Ｄ１群から選ばれる１個の基を有しているフェニル基）で表わされる基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

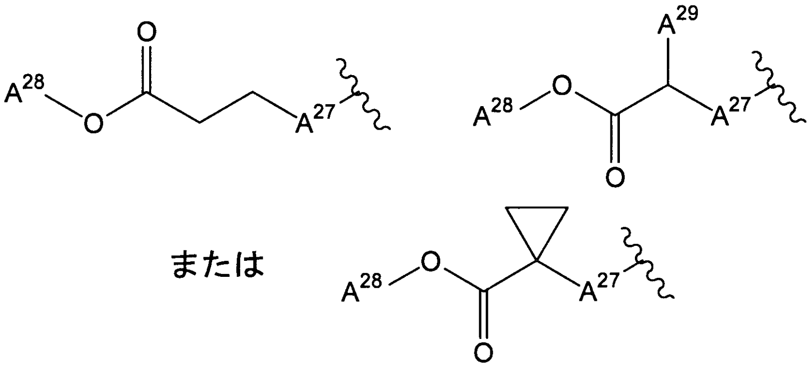
＜置換基Ｄ１群＞

置換基Ｄ１群は、カルボキシ基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、式－ＣＯＮＲ^{D7}Ｒ^{D8}（式中、Ｒ^{D7}およびＲ^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基およびＣ$_{1-6}$アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項１４】

Ｒ^{2}が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

【化３】



（式中、Ａ^{27}は酸素原子、硫黄原子または－ＮＨ－を意味する；
Ａ^{28}およびＡ^{29}はそれぞれ独立して水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表わされる基である、請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１５】

Ｒ^{2}が水素原子、シアノ基または２－カルバモイルフェニルオキシ基である請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１６】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、３－（２－ブチニル）－５－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１７】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、２－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－（２－ブチニル）－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１８】

前記一般式（Ｉ）記載の化合物が、２－［３－（２－ブチニル）－４－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－５－イルメチル］ベンゾニトリルである、請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項１９】

請求項１記載の化合物を含有する医薬。

【請求項２０】

請求項１記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。

【請求項２１】

請求項１記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項２２】

請求項１記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

【請求項２３】

請求項１記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、ＡＩＤＳ、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。

【請求項２４】

請求項１記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl7 C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl7 C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S), 10 January, 2002 (10.01.02), & AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30,32-33
P,A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.), 06 September, 2002 (06.09.02), & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30,32-33
P,A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-30,32-33

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 June, 2003 (24.06.03)	Date of mailing of the international search report 08 July, 2003 (08.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07010

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 30 December, 1986 (30.12.86), & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30,32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. IV. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyridazinone series", Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No.11, pages 2563 to 2566	1-30,32-33
A	BERRY D.A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase", Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.10, pages 2034 to 2037	1-30,32-33

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP03／07010

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷ C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷ C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 02/002560 A2(NOVO NORDISK A/S)2002.01.10 & AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30, 32-33
PA	WO 02/068420 A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.)2002.09.06 & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30, 32-33
PA	WO 03/004496 A1(NOVO NORDISK A/S)2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24.06.03	国際調査報告の発送日 08.07.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 4P 9837 安藤 倫世 電話番号 03－3581－1101 内線 3492

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（1998年7月）

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ０３／０７０１０

Ｃ（続き）． 関連すると認められる文献		
引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	EP 206415 A2(JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.)1986.12.30 & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30, 32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. IV. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4, 5-d]imidazo-4-pyridazinone series" Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No.11, pp.2563-2566	1-30, 32-33
A	BERRY, D. A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase" Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.10, pp.2034-2037	1-30, 32-33

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０７０１０

第Ｉ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

1. ☒ 請求の範囲　３１　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲３１は、治療による人体の処置方法に関するものであって、ＰＣＴ第１７条（２）（ａ）（ｉ）及びＰＣＴ規則３９．１（ｉＶ）の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲　＿＿＿＿　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲　＿＿＿＿　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		FI		
Ａ６１Ｐ	1/00	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	3/04	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ａ６１Ｐ	3/06	Ａ６１Ｐ	3/06	
Ａ６１Ｐ	3/10	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	15/00	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	19/02	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	19/10	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ	29/00	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	31/18	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ	35/00	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	37/00	Ａ６１Ｐ	37/00	
Ａ６１Ｐ	37/08	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	43/00	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ｃ０７Ｄ	473/04	Ｃ０７Ｄ	473/04	
Ｃ０７Ｄ	473/06	Ｃ０７Ｄ	473/06	
Ｃ０７Ｄ	473/18	Ｃ０７Ｄ	473/18	
Ｃ０７Ｄ	473/22	Ｃ０７Ｄ	473/22	
Ｃ０７Ｄ	473/30	Ｃ０７Ｄ	473/30	
Ｃ０７Ｄ	473/40	Ｃ０７Ｄ	473/40	
Ｃ０７Ｄ	487/04	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４０

(81)指定国　AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　リチャード　クラーク
茨城県土浦市乙戸南２－２０－２２
(72)発明者　生田　博憲
茨城県牛久市栄町２－３５－１２
(72)発明者　吉良　和信
茨城県つくば市松代４－９－１０　ライフスクエア手代木Ｆ－２０５
(72)発明者　安田　信之
茨城県土浦市大字常名８２０－１
(72)発明者　長倉　廷
茨城県牛久市田宮２丁目３９番１号　エステスクエア３－４０６
(72)発明者　山崎　一斗
茨城県つくば市吾妻３丁目１９－１　パークヒル吾妻３－３０４

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。