

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5201817号  
(P5201817)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int. Cl.	F 1
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 304 頁)

(21) 出願番号	特願2006-293353 (P2006-293353)	(73) 特許権者	000206956
(22) 出願日	平成18年10月27日(2006.10.27)		大塚製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2007-145828 (P2007-145828A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公開日	平成19年6月14日(2007.6.14)	(74) 代理人	100065215
審査請求日	平成21年9月15日(2009.9.15)		弁理士 三枝 英二
(31) 優先権主張番号	特願2005-315444 (P2005-315444)	(74) 代理人	100076510
(32) 優先日	平成17年10月28日(2005.10.28)		弁理士 掛樋 悠路
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100086427
			弁理士 小原 健志
		(72) 発明者	加藤 正也
			兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内
		(72) 発明者	佐藤 範典
			兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

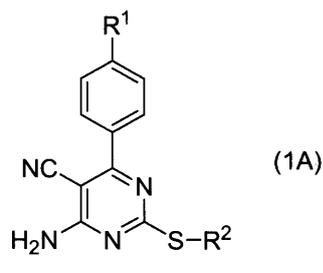
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1A)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する緑内障を治療するための医薬。

一般式(1A)：

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、フェニルカルボニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。

(17)ピリジル基上に、下記の(17.1)、(17.3)、(17.7)~(17.10)、(17.12)~(17.15)、及び(17.17)からなる群から選ばれた置換基を有することのあるピリジル基置換低級ア

ルキル基：

- (17.1)未置換低級アルキル基、
- (17.3)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.7)モルホリニル低級アルキル基、
- (17.8)モルホリニルカルボニル基、
- (17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - ( C = O ) - を示す。

Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub> におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1) ~ (17.9.3)、(17.9.5) ~ (17.9.8)、(17.9.10) ~ (17.9.22)、及び(17.9.26) ~ (17.9.33) からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよい：

(17.9.1)低級アルキル基、

(17.9.2)アリール低級アルキル基 [ アリール基上には下記(17.9.2.1)、(17.9.2.3) ~ (17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有していてもよい：

(17.9.2.1)水酸基、

(17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.2.4)低級アルコキシ基、

(17.9.2.5)カルボキシ基、

(17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.2.7)ハロゲン原子、

(17.9.2.8)アリールオキシ基、

(17.9.2.9)置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、

(17.9.2.11)未置換低級アルキル基、

(17.9.2.12)低級アルキル基を有することのある複素環基、

(17.9.2.14)アリール基 ( アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい ) ]、

(17.9.3)アリール低級アルケニル基、

(17.9.5)複素環基置換低級アルキル基 [ 複素環基上には下記(17.9.5.1) ~ (17.9.5.3)、及び(17.9.5.5)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が少なくとも置換していてもよい

(17.9.5.1)低級アルキル基、

(17.9.5.2)ハロゲン原子、

(17.9.5.3)ハロゲンを有することのあるアリール基、

(17.9.5.5)カルボキシ基、

(17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.9.5.7)オキソ基 ]、

(17.9.6)複素環基置換低級アルケニル基、

(17.9.7)複素環基置換カルボニル低級アルキル基、

(17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基を有していてもよい)、

(17.9.10)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.9.12)アリールオキシ低級アルキル基、

(17.9.13)低級アルカノイル基、

(17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.15)低級アルコキシ低級アルカノイル基、

(17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基 [ アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.3)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：

(17.9.16.1)低級アルカノイル基、

10

20

30

40

50

- (17.9.16.2)低級アルキル基、  
 (17.9.16.3)アリール基 ]、  
 (17.9.17)アリールカルボニル基 [ アリール基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：  
 (17.9.17.1)低級アルコキシ基、  
 (17.9.17.2)置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有することのあるアミノ基、  
 (17.9.17.3)アリール基、  
 (17.9.17.4)ニトロ基、  
 (17.9.17.5)ハロゲン原子、  
 (17.9.17.6)低級アルキル基、  
 (17.9.17.7)アリールオキシ基、  
 (17.9.17.8)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、  
 (17.9.17.12)オキソ基を有することのある複素環基 ]、  
 (17.9.18)アリール低級アルカノイル基 [ アリール基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：  
 (17.9.18.1)低級アルコキシ基、  
 (17.9.18.2)ハロゲン原子 ]、  
 (17.9.19)アリール低級アルケニルカルボニル基 ( アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも1個置換していてもよい )、  
 (17.9.20)アリールオキシ低級アルカノイル基 ( アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい )、  
 (17.9.21)アリールチオ低級アルカノイル基、  
 (17.9.22)アリールカルボニル低級アルカノイル基、  
 (17.9.26)複素環基置換カルボニル基 [ 複素環基上には下記(17.9.26.1)~(17.9.26.3)、(17.9.26.5)、(17.9.26.6)、及び(17.9.26.8)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：  
 (17.9.26.1)水酸基、  
 (17.9.26.2)ハロゲン原子、  
 (17.9.26.3)低級アルキルチオ基、  
 (17.9.26.5)低級アルキル基、  
 (17.9.26.6)カルバモイル基及び  
 (17.9.26.8)オキソ基 ]、  
 (17.9.27)複素環基置換低級アルカノイル基 ( 複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい )、  
 (17.9.28)複素環基置換低級アルケニルカルボニル基、  
 (17.9.29)複素環基上にオキソ基を有することのある複素環基置換オキシ低級アルカノイル基、  
 (17.9.30)複素環基置換チオ低級アルカノイル基、  
 (17.9.31)C<sub>1</sub> - C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、  
 (17.9.32)アリールスルホニル基 ( アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい )、  
 (17.9.33)複素環基上に低級アルキル基を有することのある複素環基置換スルホニル基  
 ;  
 (17.10)基 - A<sub>2</sub> - ( C = O ) - Z<sub>2</sub>  
 上記において、 - A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。  
 Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)~(17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す：  
 (17.10.1)低級アルキル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.2)水酸基、
- (17.10.3)低級アルコキシ基、
- (17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいアミノ基：
- (17.10.4.1)低級アルキル基、
- (17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.10.4.4)アリール基（アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）、
- (17.10.4.5)アリール基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、
- (17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、アリール低級アルキル基及びアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペリジル基、
- (17.10.4.7)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、
- (17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基（ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい）及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基、
- (17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を有していてもよい）、
- (17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、
- (17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、
- (17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基（モルホリン環上には、アリール低級アルキル基を有していてもよい）、
- (17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）及び
- (17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、
- (17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5)～(17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18)～(17.10.5.29)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペラジニル基：
- (17.10.5.1)低級アルキル基、
- (17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.10.5.5)低級アルカノイル基、
- (17.10.5.6)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいアリール基、
- (17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピリジル基、
- (17.10.5.9)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、
- (17.10.5.10)ピラジニル基、
- (17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、
- (17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、
- (17.10.5.13)アリール基上に低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、
- (17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.19)ジオキソラニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.23)フリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にアリアル基を有していてもよい）、  
 (17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリアル基、アリアル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい）が置換した低級アルキル基、  
 (17.10.5.28)オキソ基、  
 (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)～(17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペリジル基：  
 (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2)水酸基、  
 (17.10.6.3)アリアル基、  
 (17.10.6.4)アリアル低級アルキル基、  
 (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい）；アリアル低級アルキル基；アリアル低級アルカノイル基；シクロC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を有することのあるアリアル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、  
 (17.10.6.6)低級アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.6.7)ピペリジル基、  
 (17.10.6.8)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.6.9)アリアル基を有することのあるモルホリニル基、  
 (17.10.6.10)低級アルキル基を有することのあるジアゼパニル基、ならびに  
 (17.10.6.14)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいモルホリニル基：  
 (17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）、  
 (17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいジアゼパニル基：  
 (17.10.8.1)低級アルキル基、  
 (17.10.8.2)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.8.3)アリアル低級アルキル基、  
 (17.10.8.4)ピリジル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.8.5) モルホリニル低級アルキル基、ならびに  
 (17.10.10) ヒドロキシ低級アルキル基を有することのあるピロリジニル基、  
 (17.12) カルボキシ低級アルキル基、  
 (17.13) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (17.14) カルバモイル基上に、アリール基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基、  
 (17.15) ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.17) アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有してもよいアミノ低級アルキル基]

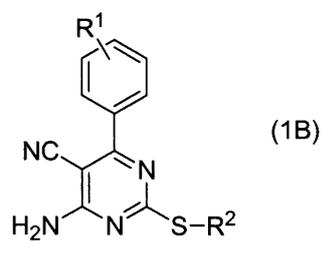
10

## 【請求項 2】

下記一般式 (1 B) に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するアデノシン A<sub>2</sub>a 受容体を作動させるための医薬。

一般式 (1 B) :

## 【化 2】



20

[ 式中、R<sup>1</sup> は、未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、フェニルカルボニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基 (当該アミノ基は、フェニル基上の 3 位又は 4 位に結合している。) を示す

30

。R<sup>2</sup> は、下記 (17) の基を示す。 :

(17) ピリジル基上に、下記の (17.1)、(17.3)、(17.7) ~ (17.10)、(17.12) ~ (17.15)、及び (17.17) からなる群から選ばれた置換基を有することのあるピリジル基置換低級アルキル基 :

- (17.1) 未置換低級アルキル基、  
 (17.3) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.7) モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.8) モルホリニルカルボニル基、  
 (17.9) 基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

40

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - (C=O) - を示す。

Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub> におけるピペラジン環上には、下記 (17.9.1) ~ (17.9.3)、(17.9.5) ~ (17.9.8)、(17.9.10) ~ (17.9.22)、及び (17.9.26) ~ (17.9.33) からなる群から選ばれた少なくとも 1 つの基が置換してもよい :

(17.9.1) 低級アルキル基、

(17.9.2) アリール低級アルキル基 [ アリール基上には下記 (17.9.2.1)、(17.9.2.3) ~ (17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び (17.9.2.14) からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有していてもよい :

(17.9.2.1) 水酸基、

(17.9.2.3) 低級アルカノイルオキシ基、

50

- (17.9.2.4)低級アルコキシ基、  
 (17.9.2.5)カルボキシ基、  
 (17.9.2.6)低級アルコシカルボニル基、  
 (17.9.2.7)ハロゲン原子、  
 (17.9.2.8)アリールオキシ基、  
 (17.9.2.9)置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、  
 (17.9.2.11)未置換低級アルキル基、  
 (17.9.2.12)低級アルキル基を有することのある複素環基、  
 (17.9.2.14)アリール基(アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい)、
- (17.9.3)アリール低級アルケニル基、  
 (17.9.5)複素環基置換低級アルキル基[複素環基上には下記(17.9.5.1)~(17.9.5.3)、及び(17.9.5.5)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が少なくとも置換していてもよい]、
- (17.9.5.1)低級アルキル基、  
 (17.9.5.2)ハロゲン原子、  
 (17.9.5.3)ハロゲンを有することのあるアリール基、  
 (17.9.5.5)カルボキシ基、  
 (17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.9.5.7)オキシ基]、
- (17.9.6)複素環基置換低級アルケニル基、  
 (17.9.7)複素環基置換カルボニル低級アルキル基、  
 (17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基を有していてもよい)、  
 (17.9.10)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.9.12)アリールオキシ低級アルキル基、  
 (17.9.13)低級アルカノイル基、  
 (17.9.14)低級アルコシカルボニル基、  
 (17.9.15)低級アルコキシ低級アルカノイル基、  
 (17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基[アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.3)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい]、  
 (17.9.16.1)低級アルカノイル基、  
 (17.9.16.2)低級アルキル基、  
 (17.9.16.3)アリール基]、  
 (17.9.17)アリールカルボニル基[アリール基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい]、  
 (17.9.17.1)低級アルコキシ基、  
 (17.9.17.2)置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有することのあるアミノ基、  
 (17.9.17.3)アリール基、  
 (17.9.17.4)ニトロ基、  
 (17.9.17.5)ハロゲン原子、  
 (17.9.17.6)低級アルキル基、  
 (17.9.17.7)アリールオキシ基、  
 (17.9.17.8)低級アルコシカルボニル基、  
 (17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、  
 (17.9.17.12)オキシ基を有することのある複素環基]、  
 (17.9.18)アリール低級アルカノイル基[アリール基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.

10

20

30

40

50

18.2)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：

(17.9.18.1)低級アルコキシ基、

(17.9.18.2)ハロゲン原子]、

(17.9.19)アリール低級アルケニルカルボニル基（アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも1個置換していてもよい）、

(17.9.20)アリールオキシ低級アルカノイル基（アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）、

(17.9.21)アリールチオ低級アルカノイル基、

(17.9.22)アリールカルボニル低級アルカノイル基、

(17.9.26)複素環基置換カルボニル基 [複素環基上には下記(17.9.26.1)～(17.9.26.3)、(17.9.26.5)、及び(17.9.26.6)、及び(17.9.26.8)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：

(17.9.26.1)水酸基、

(17.9.26.2)ハロゲン原子、

(17.9.26.3)低級アルキルチオ基、

(17.9.26.5)低級アルキル基、

(17.9.26.6)カルバモイル基及び

(17.9.26.8)オキシ基]、

(17.9.27)複素環基置換低級アルカノイル基（複素環基上には低級アルキル基及びオキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）、

(17.9.28)複素環基置換低級アルケニルカルボニル基、

(17.9.29)複素環基上にオキシ基を有することのある複素環基置換オキシ低級アルカノイル基、

(17.9.30)複素環基置換チオ低級アルカノイル基、

(17.9.31)C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、

(17.9.32)アリールスルホニル基（アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）、

(17.9.33)複素環基上に低級アルキル基を有することのある複素環基置換スルホニル基

；

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)～(17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.4)アリール基（アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）、

(17.10.4.5)アリール基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、アリール低級アルキル基及びアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれ

10

20

30

40

50

た基が置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基（ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい）及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、

(17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基（モルホリン環上には、アリール低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）及び

(17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5)～(17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18)～(17.10.5.29)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.5)低級アルカノイル基、

(17.10.5.6)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいアリール基、

(17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピリジル基、

(17.10.5.9)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、

(17.10.5.10)ピラジニル基、

(17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、

(17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、

(17.10.5.13)アリール基上に低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、

(17.10.5.23)フリル低級アルキル基、

(17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にアリール基を有していてもよい）、

(17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい）が置換した低級アルキル基、

(17.10.5.28)オキソ基、

10

20

30

40

50

- (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)～(17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペリジル基：
- (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2)水酸基、  
 (17.10.6.3)アリール基、  
 (17.10.6.4)アリール低級アルキル基、  
 (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい）；アリール低級アルキル基；アリール低級アルカノイル基；シクロC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を有することのあるアリール基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、  
 (17.10.6.6)低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.6.7)ピペリジル基、  
 (17.10.6.8)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.6.9)アリール基を有することのあるホルホルニル基、  
 (17.10.6.10)低級アルキル基を有することのあるジアゼパニル基、ならびに  
 (17.10.6.14)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、
- (17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいホルホルニル基：
- (17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）、  
 (17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、
- (17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいジアゼパニル基：
- (17.10.8.1)低級アルキル基、  
 (17.10.8.2)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.8.3)アリール低級アルキル基、  
 (17.10.8.4)ピリジル基、  
 (17.10.8.5)ホルホルニル低級アルキル基、ならびに  
 (17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を有することのあるピロリジニル基、  
 (17.12)カルボキシ低級アルキル基、  
 (17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (17.14)カルバモイル基上に、アリール基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；ホルホルニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基、  
 (17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有してもよいアミノ低級アルキル基]
- 【請求項3】  
 一般式(1 A)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1 A')に記載の化合物

10

20

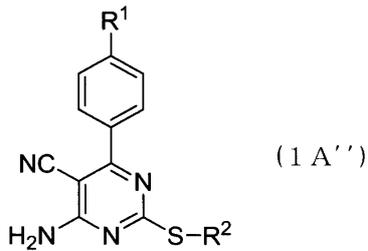
30

40

50

またはその塩である請求項 1 に記載の医薬：

【化 3】



[ 式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換していてもよいアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記 ( 17 ) の基を示す。

( 17 ) ピリジル基を 1 個有する低級アルキル基 ( ピリジル基上に、下記の(17.1)、(17.3)、(17.7) ~ (17.10)、(17.12) ~ (17.15)、及び(17.17)からなる群から選ばれた置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい ) :

- (17.1) 未置換低級アルキル基、
- (17.3) 低級アルコキシカルボニル基、
- (17.7) モルホリニル低級アルキル基、
- (17.8) モルホリニルカルボニル基、
- (17.9) 基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - ( C = O ) - を示す。

Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub>におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1) ~ (17.9.3)、(17.9.5) ~ (17.9.8)、(17.9.10) ~ (17.9.22)、及び(17.9.26) ~ (17.9.33)からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい :

- (17.9.1) 低級アルキル基、
- (17.9.2) フェニル低級アルキル基 [ フェニル基上には下記(17.9.2.1)、(17.9.2.3) ~ (17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個有していてもよい :

- (17.9.2.1) 水酸基、
- (17.9.2.3) 低級アルカノイルオキシ基、
- (17.9.2.4) 低級アルコキシ基、
- (17.9.2.5) カルボキシ基、
- (17.9.2.6) 低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.2.7) ハロゲン原子、
- (17.9.2.8) フェノキシ基、
- (17.9.2.9) 置換基として低級アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基、
- (17.9.2.11) 未置換低級アルキル基、

(17.9.2.12) ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれる複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を 1 ~ 3 個有していてもよい。)

(17.9.2.14) フェニル基 ( フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を 1 ~ 3 個有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい ) ]、

(17.9.3) フェニル低級アルケニル基、

(17.9.5) ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ベンゾジオキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、モルホリニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、アゼパニル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、ベン

10

20

30

40

50

ゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基、テトラゾリル基、カルバゾリル基、テトラヒドロピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基及びジヒドロベンゾオキサジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルキル基〔複素環基上には下記(17.9.5.1)~(17.9.5.3)、及び(17.9.5.5)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が1~2個置換していてもよい〕:

- (17.9.5.1)低級アルキル基、
- (17.9.5.2)ハロゲン原子、
- (17.9.5.3)ハロゲンを1~3個有することのあるフェニル基、
- (17.9.5.5)カルボキシ基、
- (17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.9.5.7)オキシ基〕、
- (17.9.6)フリル低級アルキル基、
- (17.9.7)ピペリジニルカルボニル低級アルキル基、
- (17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基を1~2個有していてもよい)、
- (17.9.10)低級アルキル基を1~2個有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.9.12)フェノキシ低級アルキル基、
- (17.9.13)低級アルカノイル基、
- (17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.15)低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基〔アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.3)からなる群から選ばれた基が1~2個置換していてもよい〕:
  - (17.9.16.1)低級アルカノイル基、
  - (17.9.16.2)低級アルキル基、
  - (17.9.16.3)フェニル基〕、
  - (17.9.17)ベンゾイル基〔フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい〕:
    - (17.9.17.1)低級アルコキシ基、
    - (17.9.17.2)置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を1~2個有することのあるアミノ基、
    - (17.9.17.3)フェニル基、
    - (17.9.17.4)ニトロ基、
    - (17.9.17.5)ハロゲン原子、
    - (17.9.17.6)低級アルキル基、
    - (17.9.17.7)フェノキシ基、
    - (17.9.17.8)低級アルコキシカルボニル基、
    - (17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、
    - (17.9.17.12)ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれる複素環基(複素環基は、オキシ基を1~2個有していてもよい)、
    - (17.9.18)フェニル低級アルカノイル基〔フェニル基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい〕:
      - (17.9.18.1)低級アルコキシ基、
      - (17.9.18.2)ハロゲン原子〕、
      - (17.9.19)フェニル低級アルケノイル基(フェニル基上には低級アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基が1~3個置換していてもよい)、
      - (17.9.20)フェノキシ低級アルカノイル基(フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい)、
      - (17.9.21)フェニルチオ低級アルカノイル基、

10

20

30

40

50

(17.9.22)ベンゾイル低級アルカノイル基、

(17.9.26)複素環基部分が、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、テトラヒドロキノリル基、ジヒドロキノリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる基である複素環基置換カルボニル基〔複素環基上には下記(17.9.26.1)～(17.9.26.3)、(17.9.26.5)、(17.9.26.6)、及び(17.9.26.8)及び(17.9.26.6)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい〕

(17.9.26.1)水酸基、

(17.9.26.2)ハロゲン原子、

(17.9.26.3)低級アルキルチオ基、

(17.9.26.5)低級アルキル基、

(17.9.26.6)カルバモイル基及び

(17.9.26.8)オキソ基〕、

(17.9.27)ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルカノイル基（複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい）、

(17.9.28)ピリジル基及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルケニルカルボニル基、

(17.9.29)テトラヒドロキノリル基上にオキソ基を1～2個有することのあるテトラヒドロキノリルオキシ低級アルカノイル基、

(17.9.30)ピリジルチオ低級アルカノイル基、

(17.9.31)C<sub>1</sub> - C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、

(17.9.32)フェニルスルホニル基（フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい）、

(17.9.33)イミダゾリル基上に低級アルキル基を1～3個有することのあるイミダゾリルスルホニル基、

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)～(17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.4)フェニル基（フェニル基上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を1～3個有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい）、

(17.10.4.5)フェニル基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、

10

20

30

40

50

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基（フェニル基上に置換基としてシアノ基を1～3個有していてもよい）からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基（ピペリジン環上には、低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基が置換していてもよい）及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるベンゾチアゾリル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、

(17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基（モルホリン環上には、フェニル低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリアル環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを1～3個有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい）及び

(17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5)～(17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18)～(17.10.5.29)からなる群から選ばれた基が1～3個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.5)低級アルカノイル基、

(17.10.5.6)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基、

(17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた基が1～3個置換してもよいピリジル基、

(17.10.5.9)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基、

(17.10.5.10)ピラジニル基、

(17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、

(17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、

(17.10.5.13)フェニル基上に低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、

(17.10.5.23)フリル低級アルキル基、

(17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にフェニル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、

10

20

30

40

50

フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい)が1～2個置換した低級アルキル基、

(17.10.5.28)オキソ基、

(17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、

(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)～(17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基が1～3個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.6.2)水酸基、

(17.10.6.3)フェニル基、

(17.10.6.4)フェニル低級アルキル基、

(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に水酸基を1～3個有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3-C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有していてもよい）からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、

(17.10.6.6)低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.6.8)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.6.9)フェニル基を1～3個有することのあるモルホリニル基、

(17.10.6.10)低級アルキル基を1～3個有することのあるジアゼパニル基、ならびに

(17.10.6.14)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた基が1～3個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を1～2個有していてもよい）が1～3個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基が1～3個置換してもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリジニル基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

(17.15)ピペリジルピペリジニルカルボニル低級アルキル基、

(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジニルカルボニル基（ピペラジン環上には低級アルキル基を1～3個有していてもよい）

10

20

30

40

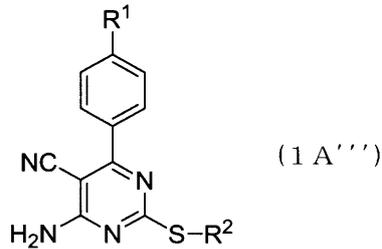
50

、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいアミノ低級アルキル基]

【請求項4】

一般式(1A)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1A''')に記載の化合物またはその塩である請求項1に記載の医薬:

【化4】



10

[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイル、低級アルケニルカルボニル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)のいずれかの基を示す:

(17)ピリジル基を1個有する低級アルキル基(ピリジル基上に、下記の(17.1)、(17.3)、(17.7)～(17.10)、(17.12)～(17.15)、及び(17.17)からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよい):

20

- (17.1)未置換低級アルキル基、
- (17.3)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.7)モルホリニル低級アルキル基、
- (17.8)モルホリニルカルボニル基、
- (17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、-A<sub>1</sub>-は、低級アルキレン基または-(C=O)-を示す。

Z<sub>1</sub>は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub>におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1)、(17.9.2)、(17.9.14)、(17.9.16)、(17.9.17)及び(17.9.27)からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい:

(17.9.1)低級アルキル基、

30

(17.9.2)フェニル低級アルキル基[フェニル基上には下記(17.9.2.1)、(17.9.2.3)～(17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい:

- (17.9.2.1)水酸基、
- (17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、
- (17.9.2.4)低級アルコキシ基、
- (17.9.2.5)カルボキシ基、
- (17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.2.7)ハロゲン原子、
- (17.9.2.8)フェノキシ基、
- (17.9.2.9)N,N-ジ低級アルキルアミノ基
- (17.9.2.11)未置換低級アルキル基、

40

(17.9.2.12)ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれた複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を1個有していてもよい)

(17.9.2.14)フェニル基(フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい)]、

(17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基[アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.1

50

6.3) かななる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換していてもよい :

(17.9.16.1) 低級アルカノイル基、

(17.9.16.2) 低級アルキル基、

(17.9.16.3) フェニル基 ]、

(17.9.17) ベンゾイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12) かななる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい :

(17.9.17.1) 低級アルコキシ基、

(17.9.17.2) N , N - ジ低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基、

(17.9.17.3) フェニル基、

(17.9.17.4) ニトロ基、

(17.9.17.5) ハロゲン原子、

(17.9.17.6) 低級アルキル基、

(17.9.17.7) フェノキシ基、

(17.9.17.8) 低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.17.9) 低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.17.12) ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれた複素環基 ( 複素環基上には、オキソ基を 1 個有していてもよい ) )、

(17.9.27) ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれた複素環基を 1 ~ 3 個有する低級アルカノイル基 ( 複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよい )、

(17.10) 基 - A<sub>2</sub> - ( C = O ) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1) ~ (17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す :

(17.10.1) 低級アルキル基、

(17.10.2) 水酸基、

(17.10.3) 低級アルコキシ基、

(17.10.4) 置換基として、下記(17.10.4.1) ~ (17.10.4.3)、(17.10.4.6)、(17.10.4.7)、及び(17.10.4.9) かななる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換してもよいアミノ基 :

(17.10.4.1) 低級アルキル基、

(17.10.4.2) アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基または N , N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3) ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.6) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基上に置換基としてシアノ基を 1 個有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基が 1 個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7) 低級アルキル基を 1 個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.9) ピペリジル低級アルキル基 ( ピペリジン環上には低級アルキル基を 1 個有していてもよい )、

(17.10.5) 置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5) ~ (17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18) ~ (17.10.5.29) かななる群から選ばれた基が 1 個置換してもよいピペラジニル基 :

(17.10.5.1) 低級アルキル基、

(17.10.5.2) 低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.5) 低級アルカノイル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.5.6) N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.5.7) 水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた 1 ~ 2 個が置換していてもよいフェニル基、  
 (17.10.5.8) シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた基が 1 個置換していてもよいピリジル基、  
 (17.10.5.9) 低級アルキル基を 1 個有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.5.10) ピラジニル基、  
 (17.10.5.11) ベンゾオキサゾリル基、  
 (17.10.5.12) ベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.5.13) フェニル基上に低級アルコキシ基を 1 ~ 2 個有することのあるフェニル低級アルキル基、 10  
 (17.10.5.15) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.16) 低級アルコキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.18) ピロリジニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.19) ジオキソラニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.20) モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.21) ピペリジル低級アルキル基 (ピペリジル基上に低級アルキル基を 1 個有していてもよい)、  
 (17.10.5.22) テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.23) フリル低級アルキル基、 20  
 (17.10.5.24) イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.25) ピリジル低級アルキル基 (低級アルキル基上にフェニル基を 1 個有していてもよい)、  
 (17.10.5.26) ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.27) カルバモイル基 (カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個置換していてもよい) が置換した低級アルキル基、  
 (17.10.5.28) オキソ基、  
 (17.10.5.29) ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6) 置換基として、下記(17.10.6.1) ~ (17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基 30  
 が 1 個置換していてもよいピペリジル基：  
 (17.10.6.1) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2) 水酸基、  
 (17.10.6.3) フェニル基、  
 (17.10.6.4) フェニル低級アルキル基、  
 (17.10.6.5) 低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基 (低級アルキル基上に 1 個の水酸基を有していてもよい)；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を 1 ~ 2 個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換していてもよいアミノ基、 40  
 (17.10.6.6) 低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.6.7) ピペリジル基、  
 (17.10.6.8) 低級アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.6.9) フェニル基を 1 個有することのあるモルホリニル基、  
 (17.10.6.10) 低級アルキル基を 1 個有することのあるジアゼパニル基、ならびに  
 (17.10.6.14) 低級アルキル基を 1 個有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.7) 置換基として、下記(17.10.7.1) - (17.10.7.3) からなる群から選ばれた基が 1 50

個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N，N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基を1個置換してもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)N，N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1個有することのあるピロリジニル基、  
(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

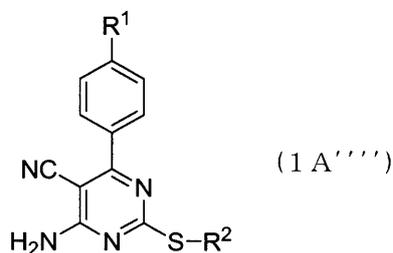
(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいアミノ低級アルキル基]

【請求項5】

一般式(1A)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1A''''')に記載の化合物またはその塩である請求項1に記載の医薬：

【化5】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイルアミノ基、低級アルケニルカルボニルアミノ基または低級アルコキシカルボニルアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリジル低級アルキル基：

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基を示す。

Z<sub>2</sub>は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1) - (17.10.4.2)、(17.10.4.6) - (17.10.4.7)及び(17.10.4.9)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

10

20

30

40

50

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びシアノフェニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.2)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.18)及び(17.10.5.20)-(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.6)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)、(17.10.6.5)及び(17.10.6.7)からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基：

(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に1個の水酸基を有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N, N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

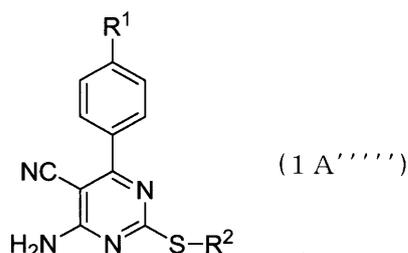
(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、低級アルキル基を1個置換していてもよいジアゼパニル基]

【請求項6】

一般式(1A)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1A''''')に記載の化合物またはその塩である請求項1に記載の医薬：

【化6】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイルアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。：

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリ

10

20

30

40

50

ジル低級アルキル基：

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.2)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.20)及び(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1) 低級アルキル基、

(17.10.5.6) N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.6)置換基として、ピペリジル基が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上には、N, N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい)、

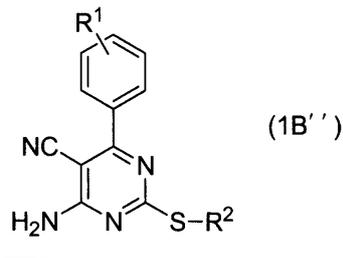
(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.8)低級アルキル基を1個置換してもよいジアゼパニル基]

【請求項7】

一般式(1B)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1B'')に記載の化合物またはその塩である請求項2に記載の医薬：

【化7】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基を示す(当該アミノ基は、フェニル基上の3位又は4位に結合している。)]。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。：

(17)ピリジル基を1個有する低級アルキル基(ピリジル基上に、下記の(17.1)、(17.3)、(17.7)～(17.10)、(17.12)～(17.15)、及び(17.17)からなる群から選ばれた置換基を1～3個有していてもよい)：

(17.1)未置換低級アルキル基、

(17.3)低級アルコキシカルボニル基、

(17.7)モルホリニル低級アルキル基、

(17.8)モルホリニルカルボニル基、

(17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - (C=O) - を示す。

$Z_1$  は、ピペラジニル基を示す。ここで、 $Z_1$  におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1)～(17.9.3)、(17.9.5)～(17.9.8)、(17.9.10)～(17.9.22)、及び(17.9.26)～(17.9.33)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい：

(17.9.1)低級アルキル基、

(17.9.2)フェニル低級アルキル基 [フェニル基上には下記(17.9.2.1)、(17.9.2.3)～(17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい：

(17.9.2.1)水酸基、

(17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.2.4)低級アルコキシ基、

(17.9.2.5)カルボキシ基、

(17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.2.7)ハロゲン原子、

(17.9.2.8)フェノキシ基、

(17.9.2.9)置換基として低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基、

(17.9.2.11)未置換低級アルキル基、

(17.9.2.12)ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれる複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を1～3個有していてもよい。)

(17.9.2.14)フェニル基 (フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい) ]、

(17.9.3)フェニル低級アルケニル基、

(17.9.5)ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ベンゾジオキサソリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、モルホリニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、アゼパニル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基、テトラゾリル基、カルバゾリル基、テトラヒドロピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基及びジヒドロベンゾオキサジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルキル基 [複素環基上には下記(17.9.5.1)～(17.9.5.3)、及び(17.9.5.5)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい：

(17.9.5.1)低級アルキル基、

(17.9.5.2)ハロゲン原子、

(17.9.5.3)ハロゲンを1～3個有することのあるフェニル基、

(17.9.5.5)カルボキシ基、

(17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.9.5.7)オキシ基 ]、

(17.9.6)フリル低級アルキル基、

(17.9.7)ピペリジニルカルボニル低級アルキル基、

(17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基を1～2個有していてもよい)、

(17.9.10)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.9.12)フェノキシ低級アルキル基、

(17.9.13)低級アルカノイル基、

(17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.15)低級アルコキシ低級アルカノイル基、

(17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基 [アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.3)からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい：

10

20

30

40

50

- (17.9.16.1)低級アルカノイル基、  
(17.9.16.2)低級アルキル基、  
(17.9.16.3)フェニル基 ]、  
(17.9.17)ベンゾイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい :  
(17.9.17.1)低級アルコキシ基、  
(17.9.17.2)置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ基、  
(17.9.17.3)フェニル基、  
(17.9.17.4)ニトロ基、  
(17.9.17.5)ハロゲン原子、  
(17.9.17.6)低級アルキル基、  
(17.9.17.7)フェノキシ基、  
(17.9.17.8)低級アルコキシカルボニル基、  
(17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、  
(17.9.17.12)ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれる複素環基 (複素環基は、オキソ基を1～2個有していてもよい)、  
(17.9.18)フェニル低級アルカノイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい :  
(17.9.18.1)低級アルコキシ基、  
(17.9.18.2)ハロゲン原子 ]、  
(17.9.19)フェニル低級アルケノイル基 (フェニル基上には低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基が1～3個置換していてもよい)、  
(17.9.20)フェノキシ低級アルカノイル基 (フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい)、  
(17.9.21)フェニルチオ低級アルカノイル基、  
(17.9.22)ベンゾイル低級アルカノイル基、  
(17.9.26)複素環基部分が、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、テトラヒドロキノリル基、ジヒドロキノリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる基である複素環基置換カルボニル基 [ 複素環基上には下記(17.9.26.1)～(17.9.26.3)、(17.9.26.5)、(17.9.26.6)、及び(17.9.26.8)及び(17.9.26.6)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい :  
(17.9.26.1)水酸基、  
(17.9.26.2)ハロゲン原子、  
(17.9.26.3)低級アルキルチオ基、  
(17.9.26.5)低級アルキル基、  
(17.9.26.6)カルバモイル基及び  
(17.9.26.8)オキソ基 ]、  
(17.9.27)ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルカノイル基 (複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい)、  
(17.9.28)ピリジル基及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基を1個有する低級アルケニルカルボニル基、

10

20

30

40

50

(17.9.29)テトラヒドロキノリル基上にオキシ基を1～2個有することのあるテトラヒドロキノリルオキシ低級アルカノイル基、

(17.9.30)ピリジルチオ低級アルカノイル基、

(17.9.31)C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、

(17.9.32)フェニルスルホニル基(フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい)、

(17.9.33)イミダゾリル基上に低級アルキル基を1～3個有することのあるイミダゾリルスルホニル基、

(17.10)基-A<sub>2</sub>-(C=O)-Z<sub>2</sub>

上記において、-A<sub>2</sub>-は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub>は、下記(17.10.1)～(17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.4)フェニル基(フェニル基上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を1～3個有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい)、

(17.10.4.5)フェニル基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基(フェニル基上に置換基としてシアノ基を1～3個有していてもよい)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基(ピペリジン環上には、低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基が置換していてもよい)及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるベンゾチアゾリル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジン環上には低級アルキル基を1～3個有していてもよい)、

(17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、

(17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基(モルホリン環上には、フェニル低級アルキル基を1～3個有していてもよい)、

(17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリアル環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを1～3個有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい)及び

(17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基(ピロリジニル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい)、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5)～(17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18)～(17.10.5.29)からなる群から選ばれた基が1～3個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、  
(17.10.5.5)低級アルカノイル基、  
(17.10.5.6)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
(17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基、  
(17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよいピリジル基、  
(17.10.5.9)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基、  
(17.10.5.10)ピラジニル基、  
(17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、  
(17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、  
(17.10.5.13)フェニル基上に低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、  
(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、  
(17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、  
(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、  
(17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、  
(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、  
(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上に低級アルキル基を1～3個有していてもよい)、  
(17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
(17.10.5.23)フリル低級アルキル基、  
(17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、  
(17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基(低級アルキル基上にフェニル基を1～3個有していてもよい)、  
(17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
(17.10.5.27)カルバモイル基(カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい)が1～2個置換した低級アルキル基、  
(17.10.5.28)オキソ基、  
(17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)～(17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいピペリジル基：  
(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
(17.10.6.2)水酸基、  
(17.10.6.3)フェニル基、  
(17.10.6.4)フェニル低級アルキル基、  
(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基(低級アルキル基上に水酸基を1～3個有していてもよい)；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3-C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ低級アルキル基(アミノ基上には、低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有していてもよい)からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、  
(17.10.6.6)低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
(17.10.6.7)ピペリジル基、  
(17.10.6.8)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペラジニル基、  
(17.10.6.9)フェニル基を1～3個有することのあるモルホリニル基、  
(17.10.6.10)低級アルキル基を1～3個有することのあるジアゼパニル基、ならびに

(17.10.6.14)低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基、  
(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた基が1  
～3個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基  
上に低級アルキル基を1～2個有していてもよい）が1～3個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1  
～3個有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を1  
～3個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基が1  
～3個置換してもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリジニル基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（ア  
ミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキ  
ル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1～3個有することのあるピペリジル基か  
らなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

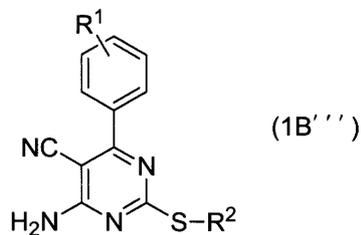
(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイ  
ル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラ  
ジニルカルボニル基（ピペラジン環上には低級アルキル基を1～3個有していてもよい）  
、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群か  
ら選ばれた基を1～2個有してもよいアミノ低級アルキル基]

**【請求項8】**

一般式(1B)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1B'')に記載の化合  
物またはその塩である請求項2に記載の医薬：

**【化8】**



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイル、低級アルケニルカルボニル基及び低級アルコキ  
シカルボニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいアミノ基を示す（当  
該アミノ基は、フェニル基上の3位又は4位に結合している。）。

R<sup>2</sup>は、下記(17)のいずれかの基を示す。：

(17)ピリジル基を1個有する低級アルキル基（ピリジル基上に、下記の(17.1)、(17.  
3)、(17.7)～(17.10)、(17.12)～(17.15)、及び(17.17)からなる群から選ばれた置換基を  
1～2個有していてもよい）：

(17.1)未置換低級アルキル基、

10

20

30

40

50

- (17.3)低級アルコキシカルボニル基、  
(17.7)モルホリニル低級アルキル基、  
(17.8)モルホリニルカルボニル基、  
(17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - ( C = O ) - を示す。

Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub>におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1)、(17.9.2)、(17.9.14)、(17.9.16)、(17.9.17)及び(17.9.27)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよい：

(17.9.1)低級アルキル基、

(17.9.2)フェニル低級アルキル基 [ フェニル基上には下記(17.9.2.1)、(17.9.2.3) ~ (17.9.2.9)、(17.9.2.11)、(17.9.2.12)、及び(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を1 ~ 3個有していてもよい：

(17.9.2.1)水酸基、

(17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.2.4)低級アルコキシ基、

(17.9.2.5)カルボキシ基、

(17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.2.7)ハロゲン原子、

(17.9.2.8)フェノキシ基、

(17.9.2.9)N, N - ジ低級アルキルアミノ基

(17.9.2.11)未置換低級アルキル基、

(17.9.2.12)ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれた複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を1個有していてもよい))

(17.9.2.14)フェニル基(フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい)]、

(17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基 [ アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.3)からなる群から選ばれた基が1 ~ 2個置換していてもよい：

(17.9.16.1)低級アルカノイル基、

(17.9.16.2)低級アルキル基、

(17.9.16.3)フェニル基 ]、

(17.9.17)ベンゾイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.9)、及び(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が1 ~ 3個置換していてもよい：

(17.9.17.1)低級アルコキシ基、

(17.9.17.2)N, N - ジ低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基、

(17.9.17.3)フェニル基、

(17.9.17.4)ニトロ基、

(17.9.17.5)ハロゲン原子、

(17.9.17.6)低級アルキル基、

(17.9.17.7)フェノキシ基、

(17.9.17.8)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.17.12)ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれた複素環基(複素環基上には、オキソ基を1個有していてもよい))、

(17.9.27)ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアソリ

10

20

30

40

50

ジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれた複素環基を1～3個有する低級アルカノイル基（複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい）、

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)～(17.10.8)、及び(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)～(17.10.4.3)、(17.10.4.6)、(17.10.4.7)、及び(17.10.4.9)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基上に置換基としてシアノ基を1個有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.2)、(17.10.5.5)～(17.10.5.13)、(17.10.5.15)、(17.10.5.16)、及び(17.10.5.18)～(17.10.5.29)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.5)低級アルカノイル基、

(17.10.5.6)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた1～2個が置換していてもよいフェニル基、

(17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた基が1個置換してもよいピリジル基、

(17.10.5.9)低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基、

(17.10.5.10)ピラジニル基、

(17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、

(17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、

(17.10.5.13)フェニル基上に低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.19)ジオキソラニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、

(17.10.5.23)フリル低級アルキル基、

(17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、

10

20

30

40

50

(17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にフェニル基を1個有していてもよい）、

(17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個置換していてもよい）が置換した低級アルキル基、

(17.10.5.28)オキソ基、

(17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、

(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)～(17.10.6.10)、及び(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基

が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.6.2)水酸基、

(17.10.6.3)フェニル基、

(17.10.6.4)フェニル低級アルキル基、

(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に1個の水酸基を有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3-C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、

(17.10.6.6)低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.6.8)低級アルキル基を1～2個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.6.9)フェニル基を1個有することのあるモルホリニル基、

(17.10.6.10)低級アルキル基を1個有することのあるジアゼパニル基、ならびに

(17.10.6.14)低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N,N-ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基を1個置換してもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)N,N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1個有することのあるピロリジニル基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

10

20

30

40

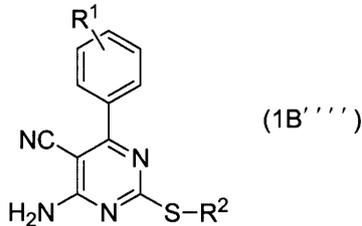
50

(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
(17.17)アミノ基上に低級アルコシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいアミノ低級アルキル基]

【請求項9】

一般式(1B)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1B''')に記載の化合物またはその塩である請求項2に記載の医薬：

【化9】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイルアミノ基、低級アルケニルカルボニルアミノ基または低級アルコシカルボニルアミノ基を示す(当該アミノ基は、フェニル基上の3位又は4位に結合している。)]

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。：

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリジニル低級アルキル基：

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、-A<sub>2</sub>-は、低級アルキレン基を示す。

Z<sub>2</sub>は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.2)、(17.10.4.6)-(17.10.4.7)及び(17.10.4.9)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN,N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びシアノフェニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.9)ピペリジニル低級アルキル基(ピペリジン環上には低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.2)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.18)及び(17.10.5.20)-(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコシカルボニル基、

(17.10.5.6)N,N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジニル低級アルキル基(ピペリジン環上に低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)、(17.10.6.5)及び(17.10.6.7)からなる群

10

20

30

40

50

から選ばれた基が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に1個の水酸基を有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N, N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

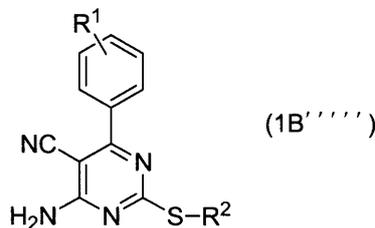
(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、低級アルキル基を1個置換してもよいジアゼパニル基]

【請求項10】

一般式(1B)に記載の化合物またはその塩が下記一般式(1B''''')に記載の化合物またはその塩である請求項2に記載の医薬：

【化10】



[式中、R<sup>1</sup>は、未置換低級アルカノイルアミノ基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す。：

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリジニル低級アルキル基：

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基を示す。

Z<sub>2</sub>は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.2)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.20)及び(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.6)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.6)置換基として、ピペリジル基が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基

10

20

30

40

50

が1個置換してもよいホルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N，N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)低級アルキル基を1個置換してもよいジアゼパニル基]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、細胞表面に存在する受容体と結合することによって各種の生理作用を示す物質である。細胞表面に存在するアデノシン受容体は、G蛋白質共役型受容体のファミリーに属し、A1、A2a、A2bおよびA3に分類される。このうちアデノシンA1およびA3受容体は、Gi蛋白質と共役し、その活性化は細胞内c-AMPレベルを低下させる。また、アデノシンA2aおよびA2b受容体はGs蛋白質と共役し、その活性化は細胞内c-AMPレベルを上昇させる。これら4種のアデノシン受容体サブタイプはそれぞれクローニングされている。

【0003】

上記アデノシン受容体サブタイプのそれぞれに作用する作動薬および阻害薬については、既に種々の研究がなされている。これらの作動薬および阻害薬は、心血管系障害、虚血再還流障害、炎症、パーキンソン病、統合失調症などの治療薬としての可能性が既に報告されている。特に、アデノシンA2a受容体作動薬の有効成分化合物としては、数多くのアデノシン誘導体が報告されている(特許文献1-24参照)。

20

【0004】

更に、上記アデノシン誘導体とは構造的に異なってアデニン骨格を持たない化合物もアデノシンA1またはA2受容体作動薬の有効成分化合物として報告されている。その具体例としては、例えばジアノピリジン誘導体を挙げることができる(特許文献25-32、非特許文献1および2参照)。しかしながら、アデノシンA2a受容体を活性化する作用を有するシアノピリミジン誘導体は知られていない。

30

【0005】

一方、緑内障は、霊長類を始めとして哺乳類全般が罹患する難治性眼疾患である。その症状としては、眼のかすみや痛みあるいは視力低下が観察され、視神経の障害で視野の欠損が生じ、場合によっては失明に至ることさえある。該緑内障は、眼内圧の上昇(眼圧亢進)を特徴とする高眼圧緑内障と眼圧亢進を伴わない正常眼圧緑内障に分類される。緑内障における眼圧亢進は、毛様体上皮から後眼房内に分泌される房水の分泌速度と、前房から主としてシュレム管を介して排出除去される房水の排出速度とのバランスが崩れた結果として起こる。このバランスの崩れは、主として房水の排出経路の目詰まりによる房水の流出抵抗の増加に起因すると考えられている。該緑内障は、超高齢化社会を迎えている先進諸国において、年々患者数が増加している重大な疾患であり、その治療剤の開発における社会的重要性は、今後、益々増大すると考えられる。

40

【0006】

現在、緑内障の治療においては、最大の危険因子である眼圧のコントロールが最も重要な課題であり、その治療薬としては、例えばカルテオロール、チモロールなどの遮断薬、例えばラタノプロスト、イソプロピルウノプロストンなどのプロスタグランジン誘導体、例えばドルゾラミドなどの炭酸脱水素酵素阻害薬などが用いられている。これらの薬物は房水の産生または排出を調節し眼圧を低下させる作用を奏し得る。

【0007】

アデノシンA2a受容体作動薬は、強い血圧降下作用を有し、前述したように、抗高血圧剤、心臓または脳の虚血性疾患の治療予防剤、抗動脈硬化症剤などとして有効であること

50

が報告されている他にも、眼圧低下作用を持つことも報告されている(非特許文献3参照)。

【0008】

また、眼圧降下作用を有するアデノシン誘導体についても既に一部研究、開発がなされている(特許文献23および24、33および34、非特許文献4-7参照)。

【0009】

しかるに、このようなアデノシン誘導体は、これを緑内障治療薬として使用する場合、中枢および心血管系に対する副作用が伴われるという重大な弊害が懸念される。

【特許文献1】WO 01/027131 A1

【特許文献2】WO 00/077018 A1

10

【特許文献3】WO 00/078776 A1

【特許文献4】WO 00/078777 A1

【特許文献5】WO 00/078778 A1

【特許文献6】WO 00/078779 A1

【特許文献7】WO 00/072799 A1

【特許文献8】WO 00/023457 A1

【特許文献9】WO 99/67266 A1

【特許文献10】WO 99/67265 A1

【特許文献11】WO 99/67264 A1

【特許文献12】WO 99/67263 A1

20

【特許文献13】WO 99/41267 A1

【特許文献14】WO 99/38877 A1

【特許文献15】WO 98/28319 A1

【特許文献16】US特許第5877180号明細書

【特許文献17】WO 00/044763 A1

【特許文献18】WO 93/22328 A1

【特許文献19】特公平1-33477号公報

【特許文献20】特許第2774169号明細書

【特許文献21】US特許第4968697号明細書

【特許文献22】特開昭63-201196号公報

30

【特許文献23】特開2003-055395号公報

【特許文献24】特開2002-173427号公報

【特許文献25】WO 00/125210 A1

【特許文献26】WO 02/070484 A1

【特許文献27】WO 02/070485 A1

【特許文献28】WO 02/070520 A1

【特許文献29】WO 02/079195 A1

【特許文献30】WO 02/079196 A1

【特許文献31】WO 03/008384 A1

【特許文献32】WO 03/053441 A1

40

【特許文献33】WO 02/020539 A1

【特許文献34】WO 02/020540 A1

【非特許文献1】J. Med. Chem. 3707-3709, 47, (2004)

【非特許文献2】J. Med. Chem. 2045-2053, 48, (2005)

【非特許文献3】J. Pharmacol. Exp. Ther. 320-326, 273 (1995)

【非特許文献4】Eur. J. Pharmacol. 307-316, 486 (2004)

【非特許文献5】Eur. J. Pharmacol. 203-211, 518 (2005)

【非特許文献6】J. Pharmacol. Sci. 501-509, 97 (2005)

【非特許文献7】日薬理誌 289-294, 123 (2004)。

【0010】

50

以上のようにアデニン骨格を有するアデノシン誘導体は、アデノシンA2a受容体作動薬として、特に眼圧低下作用を奏し得ることから緑内障などの治療薬として、その効果が期待できるものの、尚、その眼圧低下作用は不十分である。しかも、これらの化合物は、アデニン骨格を有することに基づいて、アデノシンA2a受容体作動薬本来の強い血圧降下作用などの中枢および心血管系に対する副作用を伴うという致命的な欠点を有している。従って、これら化合物に代わって、より安全に使用できるアデノシンA2a受容体作動薬、特に緑内障などの治療薬として有効な眼圧低下作用を奏し得る化合物の開発が、当業界で要望されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0011】

本発明の目的は、当業界で要望されている、より安全で且つ強力なアデノシンA2a受容体作動作用を有する化合物を含有する医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ある種の4-アミノ-5-シアノピリミジン誘導体の製造に成功すると共に、該化合物が優れたアデノシンA2a受容体作動作用を有するという事実を見出した。本発明はこの知見を基礎として更に研究を重ねた結果、完成されたものである。

【0013】

20

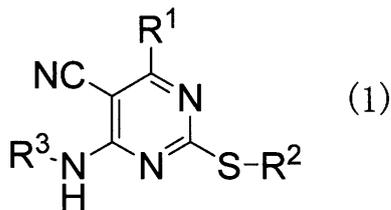
本発明は、下記項1～4に係る医薬及び項5に係る化合物を提供する。

【0014】

項1、下記一般式(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬。  
一般式(1)：

【0015】

【化1】



30

【0016】

[式中、R<sup>1</sup>は、アリール基または複素環基を示す。ここで、R<sup>1</sup>におけるアリール基及び複素環基上には、下記(1)～(19)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよい：

(1) アミノ基上に置換基として、ハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ低級アルカノイル基(アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有していてもよい)、低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、

40

(2) 水酸基、

(3) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

(4) ハロゲン置換または未置換低級アルコキシ基、

(5) ハロゲン原子、

(6) ホスホノイルオキシ基(ホスホノイルオキシ基上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい)、

50

- ( 7 ) シアノ基、  
 ( 8 ) ハロゲン原子を有することのあるフェニル基、  
 ( 9 ) ニトロ基、  
 ( 10 ) 低級アルキル基を有することのあるカルバモイル基、  
 ( 11 ) カルボキシ基、  
 ( 12 ) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 ( 13 ) 低級アルカノイルオキシ基、  
 ( 14 ) ハロゲン置換または未置換低級アルキルチオ基、  
 ( 15 ) 低級アルキルスルホニル基、  
 ( 16 ) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基、 10  
 ( 17 ) 低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、  
 ( 18 ) イミダゾリル基、  
 ( 19 ) トリアゾリル基；
- R<sup>2</sup>は、下記( 1 ) ~ ( 17 ) のいずれかの基を示す：
- ( 1 ) C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、  
 ( 2 ) 低級アルケニル基、  
 ( 3 ) 低級アルキニル基、  
 ( 4 ) 低級アルコキシ低級アルキル基、  
 ( 5 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 ( 6 ) アリールオキシ低級アルキル基、 20  
 ( 7 ) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 ( 8 ) 低級アルキル基を有することのあるカルバモイル低級アルキル基、  
 ( 9 ) ウレイド低級アルキル基、  
 ( 10 ) アリール低級アルケニル基、  
 ( 11 ) シクロC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル低級アルキル基、  
 ( 12 ) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 ( 13 ) シアノ低級アルキル基、  
 ( 14 ) アリールカルボニル低級アルキル基、  
 ( 15 ) 複素環基置換カルボニル低級アルキル基、  
 ( 16 ) アリール基上に、以下の(16.1) - (16.18)からなる群から選ばれた置換基を有す 30  
 ることのあるアリール低級アルキル基：
- (16.1) 水酸基、  
 (16.2) ハロゲン置換または未置換低級アルコキシ基、  
 (16.3) アリール基、  
 (16.4) アリールオキシ基、  
 (16.5) アリール低級アルコキシ基、  
 (16.6) 飽和複素環基を有する低級アルコキシ基、  
 (16.7) 低級アルカノイルオキシ基、  
 (16.8) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、  
 (16.9) 低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイ 40  
 ル低級アルキル基、  
 (16.10) カルボキシ低級アルキル基、  
 (16.11) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (16.12) ハロゲン原子、  
 (16.13) ニトロ基、  
 (16.14) 低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた  
 基を有することのあるアミノ基、  
 (16.15) シアノ基、  
 (16.16) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (16.17) 低級アルキルチオ基、 50

- (16.18) 低級アルキルスルホニル基、  
 ( 1 7 ) 複素環基上に、下記の(17.1) - (17.17)からなる群から選ばれた置換基を有することのある複素環基置換低級アルキル基：
- (17.1) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、  
 (17.2) アリール基、  
 (17.3) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.4) ハロゲン原子、  
 (17.5) 水酸基、  
 (17.6) オキソ基、  
 (17.7) モルホリニル低級アルキル基、 10  
 (17.8) モルホリニルカルボニル基、  
 (17.9) 基 -  $A_1$  -  $Z_1$
- 上記において、 -  $A_1$  - は、低級アルキレン基または - ( C = O ) - を示す。  
 $Z_1$  は、ピペラジニル基を示す。ここで、 $Z_1$  におけるピペラジン環上には、下記 (17.9.1) - (17.9.33) からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよい：
- (17.9.1) 低級アルキル基、  
 (17.9.2) アリール低級アルキル基 [ アリール基上には下記(17.9.2.1)-(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有していてもよい：
- (17.9.2.1) 水酸基、 20  
 (17.9.2.2) アリール低級アルコキシ基、  
 (17.9.2.3) 低級アルカノイルオキシ基、  
 (17.9.2.4) 低級アルコキシ基、  
 (17.9.2.5) カルボキシ基、  
 (17.9.2.6) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.9.2.7) ハロゲン原子、  
 (17.9.2.8) アリールオキシ基、  
 (17.9.2.9) 置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基、  
 (17.9.2.10) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.9.2.11) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、 30  
 (17.9.2.12) 低級アルキル基を有することのある複素環基、  
 (17.9.2.13) モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基、  
 (17.9.2.14) アリール基 ( アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい ) ]、
- (17.9.3) アリール低級アルケニル基、  
 (17.9.4) シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルキル基、  
 (17.9.5) 複素環基置換低級アルキル基 [ 複素環基上には下記(17.9.5.1)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：
- (17.9.5.1) 低級アルキル基、 40  
 (17.9.5.2) ハロゲン原子、  
 (17.9.5.3) ハロゲンを有することのあるアリール基、  
 (17.9.5.4) ヒドロキシスルホニル基、  
 (17.9.5.5) カルボキシ基、  
 (17.9.5.6) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.9.5.7) オキソ基 ]、  
 (17.9.6) 複素環基置換低級アルケニル基、  
 (17.9.7) 複素環基置換カルボニル低級アルキル基、  
 (17.9.8) カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基またはシクロ C 3 - C 8 アルキル基を有していてもよい)、 50

- (17.9.9) アミジノ低級アルキル基、  
 (17.9.10) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.9.11) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.9.12) アリールオキシ低級アルキル基、  
 (17.9.13) 低級アルカノイル基、  
 (17.9.14) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.9.15) 低級アルコキシ低級アルカノイル基、  
 (17.9.16) アミノ低級アルキルカルボニル基 [ アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.4)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい ]、
- (17.9.16.1) 低級アルカノイル基、  
 (17.9.16.2) 低級アルキル基、  
 (17.9.16.3) アリール基、  
 (17.9.16.4) アミジノ基 ]、
- (17.9.17) アリールカルボニル基 [ アリール基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい ]、
- (17.9.17.1) 低級アルコキシ基、  
 (17.9.17.2) 置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有することのあるアミノ基、  
 (17.9.17.3) アリール基、  
 (17.9.17.4) ニトロ基、  
 (17.9.17.5) ハロゲン原子、  
 (17.9.17.6) 低級アルキル基、  
 (17.9.17.7) アリールオキシ基、  
 (17.9.17.8) 低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.9.17.9) 低級アルカノイルオキシ基、  
 (17.9.17.10) グアニジノ基、  
 (17.9.17.11) スルファモイル基、  
 (17.9.17.12) オキソ基を有することのある複素環基 ]、
- (17.9.18) アリール低級アルカノイル基 [ アリール基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい ]、
- (17.9.18.1) 低級アルコキシ基、  
 (17.9.18.2) ハロゲン原子 ]、
- (17.9.19) アリール低級アルケニルカルボニル基 (アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも1個置換していてもよい)、  
 (17.9.20) アリールオキシ低級アルカノイル基 (アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい)、  
 (17.9.21) アリールチオ低級アルカノイル基、  
 (17.9.22) アリールカルボニル低級アルカノイル基、  
 (17.9.23) シクロC3 - C8アルキルカルボニル基 (シクロC3 - C8アルキル基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい)、  
 (17.9.24) シクロC3 - C8アルキル低級アルカノイル基、  
 (17.9.25) アダマンタニル低級アルカノイル基、  
 (17.9.26) 複素環基置換カルボニル基 [ 複素環基上には下記(17.9.26.1)-(17.9.26.8)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい ]、
- (17.9.26.1) 水酸基、  
 (17.9.26.2) ハロゲン原子、  
 (17.9.26.3) 低級アルキルチオ基、  
 (17.9.26.4) ピロリル基、  
 (17.9.26.5) 低級アルキル基、

10

20

30

40

50

- (17.9.26.6)カルバモイル基、  
 (17.9.26.7)低級アルカノイル基及び  
 (17.9.26.8)オキソ基 ]、  
 (17.9.27)複素環基置換低級アルカノイル基（複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）、  
 (17.9.28)複素環基置換低級アルケニルカルボニル基、  
 (17.9.29)複素環基上にオキソ基を有することのある複素環基置換オキシ低級アルカノイル基、  
 (17.9.30)複素環基置換チオ低級アルカノイル基、  
 (17.9.31)C<sub>1</sub> - C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、  
 (17.9.32)アリールスルホニル基（アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）、  
 (17.9.33)複素環基上に低級アルキル基を有することのある複素環基置換スルホニル基；  
 (17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>  
 上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。  
 Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)-(17.10.10)のいずれかを示す：
- (17.10.1)低級アルキル基、  
 (17.10.2)水酸基、  
 (17.10.3)低級アルコキシ基、  
 (17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいアミノ基：
- (17.10.4.1)低級アルキル基、  
 (17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.4.4)アリール基（アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）、  
 (17.10.4.5)アリール基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、  
 (17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、アリール低級アルキル基及びアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペリジル基、  
 (17.10.4.7)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基（ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい）及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、  
 (17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基（モルホリン環上には、アリール低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）及び  
 (17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を

10

20

30

40

50

有していてもよい)、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.29)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペラジニル基：

- (17.10.5.1)低級アルキル基、
  - (17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、
  - (17.10.5.3)シクロC3 - C8アルキル基、
  - (17.10.5.4)シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基、
  - (17.10.5.5)低級アルカノイル基、
  - (17.10.5.6)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、
  - (17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいアリール基、
  - (17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいピリジル基、
  - (17.10.5.9)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、
  - (17.10.5.10)ピラジニル基、
  - (17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、
  - (17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、
  - (17.10.5.13)アリール基上に低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、
  - (17.10.5.14)カルバモイル基、
  - (17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、
  - (17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、
  - (17.10.5.17)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を有することのあるアリール基を有することのあるアミノ基、
  - (17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、
  - (17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、
  - (17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、
  - (17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい)、
  - (17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、
  - (17.10.5.23)フリル低級アルキル基、
  - (17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、
  - (17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基(低級アルキル基上にアリール基を有していてもよい)、
  - (17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、
  - (17.10.5.27)カルバモイル基(カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい)が置換した低級アルキル基、
  - (17.10.5.28)オキソ基、
  - (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、
- (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)-(17.10.6.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペリジル基：
- (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、
  - (17.10.6.2)水酸基、
  - (17.10.6.3)アリール基、
  - (17.10.6.4)アリール低級アルキル基、
  - (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基(低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい)；アリール低級アルキル基；アリール低級アルカノイル基；シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を有することのあるアリール基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びア

リール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、

(17.10.6.6)低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.6.8)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、

(17.10.6.9)アリール基を有することのあるモルホリニル基、

(17.10.6.10)低級アルキル基を有することのあるジアゼパニル基、

(17.10.6.11)低級アルキル基、

(17.10.6.12)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.6.13)低級アルキルアミノ低級アルキルカルボニル基ならびに

(17.10.6.14)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)アリール低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.9)アリール基及びオキシ基を有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカニル基ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を有することのあるピロリジニル基、

(17.11)低級アルコキシ基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、アリール基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.16)ピペラジン環上に低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペラジニル基、

(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有してもよいアミノ低級アルキル基：

R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル基またはアシル基を示す。]

項2．アデノシン A 2 a 受容体作動薬である上記項1に記載の医薬。

【0017】

項3．眼疾患治療薬である上記項2に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

項 4 . 緑内障治療薬である上記項 3 に記載の医薬。

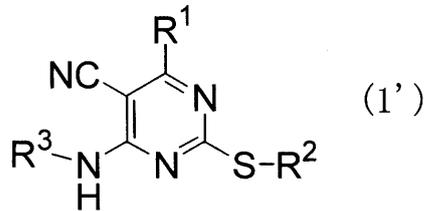
【 0 0 1 9 】

項 5 . 下記一般式 ( 1 ' ) に記載の化合物またはその塩。

一般式 ( 1 ' ) :

【 0 0 2 0 】

【 化 2 】



10

【 0 0 2 1 】

[ 式中、R<sup>1</sup>は、アリール基または複素環基を示す。ここで、R<sup>1</sup>におけるアリール基及び複素環基上には、下記 ( 1 ) ~ ( 1 9 ) からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよい :

( 1 ) アミノ基上に置換基として、ハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ低級アルカノイル基 ( アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有していてもよい )、低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、

20

( 2 ) 水酸基、

( 3 ) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

( 4 ) ハロゲン置換または未置換低級アルコキシ基、

( 5 ) ハロゲン原子、

( 6 ) ホスホノイルオキシ基 ( ホスホノイルオキシ基上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい )、

30

( 7 ) シアノ基、

( 8 ) ハロゲン原子を有することのあるフェニル基、

( 9 ) ニトロ基、

( 1 0 ) 低級アルキル基を有することのあるカルバモイル基、

( 1 1 ) カルボキシ基、

( 1 2 ) ヒドロキシ低級アルキル基、

( 1 3 ) 低級アルカノイルオキシ基、

( 1 4 ) ハロゲン置換または未置換低級アルキルチオ基、

( 1 5 ) 低級アルキルスルホニル基、

40

( 1 6 ) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基、

( 1 7 ) 低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、

( 1 8 ) イミダゾリル基、

( 1 9 ) トリアゾリル基 ;

R<sup>2</sup>は、下記 ( 1 ) ~ ( 1 7 ) のいずれかの基を示す :

( 1 ) C 3 - C 6 アルキル基、

( 2 ) 低級アルケニル基、

( 3 ) 低級アルキニル基、

( 4 ) 低級アルコキシ低級アルキル基、

( 5 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

50

- ( 6 ) アリールオキシ低級アルキル基、  
 ( 7 ) 低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 ( 8 ) 低級アルキル基を有することのあるカルバモイル低級アルキル基、  
 ( 9 ) ウレイド低級アルキル基、  
 ( 10 ) アリール低級アルケニル基、  
 ( 11 ) シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルキル基、  
 ( 12 ) ヒドロキシ低級アルキル基、  
 ( 13 ) シアノ低級アルキル基、  
 ( 14 ) アリールカルボニル低級アルキル基、  
 ( 15 ) 複素環基置換カルボニル低級アルキル基、 10  
 ( 16 ) アリール基上に、以下の(16.1) - (16.18)からなる群から選ばれた置換基を有することのあるアリール低級アルキル基：
- (16.1)水酸基、  
 (16.2)ハロゲン置換または未置換低級アルコキシ基、  
 (16.3)アリール基、  
 (16.4)アリールオキシ基、  
 (16.5)アリール低級アルコキシ基、  
 (16.6)飽和複素環基を有する低級アルコキシ基、  
 (16.7)低級アルカノイルオキシ基、  
 (16.8)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、 20  
 (16.9)低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、  
 (16.10)カルボキシ低級アルキル基、  
 (16.11)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (16.12)ハロゲン原子、  
 (16.13)ニトロ基、  
 (16.14)低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基、  
 (16.15)シアノ基、  
 (16.16)低級アルコキシカルボニル基、 30  
 (16.17)低級アルキルチオ基、  
 (16.18)低級アルキルスルホニル基、
- ( 17 ) チアゾリル、イミダゾリル、キノリル、イソキサゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール、チエニル、フリル、ピロリル、ベンゾオキサジアゾリル、ピペリジル、ピロリジル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチエニル、モルホリニル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、アゼパニル、テトラヒドロピリミジニル、オキサゾリル、3 - ピリジル及び4 - ピリジルからなる群から選ばれた複素環基が置換した低級アルキル基であって、該複素環基上に、下記の(17.1) - (17.17)からなる群から選ばれた置換基を有することのある複素環基置換低級アルキル基：
- (17.1)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、 40  
 (17.2)アリール基、  
 (17.3)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.4)ハロゲン原子、  
 (17.5)水酸基、  
 (17.6)オキソ基、  
 (17.7)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.8)モルホリニルカルボニル基、  
 (17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>
- 上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - ( C = O ) - を示す。  
 Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub>におけるピペラジン環上には、下記 (17.9 50

- .1) - (17.9.33)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよい：
- (17.9.1)低級アルキル基、
- (17.9.2)アリーール低級アルキル基 [アリーール基上には下記(17.9.2.1)-(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を少なくとも1個有していてもよい：
- (17.9.2.1)水酸基、
- (17.9.2.2)アリーール低級アルコキシ基、
- (17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、
- (17.9.2.4)低級アルコキシ基、
- (17.9.2.5)カルボキシ基、
- (17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、 10
- (17.9.2.7)ハロゲン原子、
- (17.9.2.8)アリーールオキシ基、
- (17.9.2.9)置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基、
- (17.9.2.10)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.9.2.11)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、
- (17.9.2.12)低級アルキル基を有することのある複素環基、
- (17.9.2.13)モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基、
- (17.9.2.14)アリーール基 (アリーール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい) ]、 20
- (17.9.3)アリーール低級アルケニル基、
- (17.9.4)シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基、
- (17.9.5)複素環基置換低級アルキル基 [複素環基上には下記(17.9.5.1)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：
- (17.9.5.1)低級アルキル基、
- (17.9.5.2)ハロゲン原子、
- (17.9.5.3)ハロゲンを有することのあるアリーール基、
- (17.9.5.4)ヒドロキシスルホニル基、
- (17.9.5.5)カルボキシ基、 30
- (17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.9.5.7)オキソ基 ]、
- (17.9.6)複素環基置換低級アルケニル基、
- (17.9.7)複素環基置換カルボニル低級アルキル基、
- (17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基またはシクロC3 - C8アルキル基を有していてもよい)、
- (17.9.9)アミジノ低級アルキル基、
- (17.9.10)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.9.12)アリーールオキシ低級アルキル基、 40
- (17.9.13)低級アルカノイル基、
- (17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.15)低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基 [アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.4)からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい：
- (17.9.16.1)低級アルカノイル基、
- (17.9.16.2)低級アルキル基、
- (17.9.16.3)アリーール基、
- (17.9.16.4)アミジノ基 ]、
- (17.9.17)アリーールカルボニル基 [アリーール基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.12) 50

からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい：

(17.9.17.1) 低級アルコキシ基、

(17.9.17.2) 置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有することのあるアミノ基、

(17.9.17.3) アリール基、

(17.9.17.4) ニトロ基、

(17.9.17.5) ハロゲン原子、

(17.9.17.6) 低級アルキル基、

(17.9.17.7) アリールオキシ基、

(17.9.17.8) 低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.17.9) 低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.17.10) グアニジノ基、

(17.9.17.11) スルファモイル基、

(17.9.17.12) オキソ基を有することのある複素環基 ]、

(17.9.18) アリール低級アルカノイル基 [ アリール基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい：

(17.9.18.1) 低級アルコキシ基、

(17.9.18.2) ハロゲン原子 ]、

(17.9.19) アリール低級アルケニルカルボニル基 (アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも 1 個置換していてもよい)、

(17.9.20) アリールオキシ低級アルカノイル基 (アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい)、

(17.9.21) アリールチオ低級アルカノイル基、

(17.9.22) アリールカルボニル低級アルカノイル基、

(17.9.23) シクロ C 3 - C 8 アルキルカルボニル基 (シクロ C 3 - C 8 アルキル基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基が少なくとも 1 個置換していてもよい)、

(17.9.24) シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルカノイル基、

(17.9.25) アダマンタニル低級アルカノイル基、

(17.9.26) 複素環基置換カルボニル基 [ 複素環基上には下記(17.9.26.1)-(17.9.26.8)からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい：

(17.9.26.1) 水酸基、

(17.9.26.2) ハロゲン原子、

(17.9.26.3) 低級アルキルチオ基、

(17.9.26.4) ピロリル基、

(17.9.26.5) 低級アルキル基、

(17.9.26.6) カルバモイル基、

(17.9.26.7) 低級アルカノイル基及び

(17.9.26.8) オキソ基 ]、

(17.9.27) 複素環基置換低級アルカノイル基 (複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい)、

(17.9.28) 複素環基置換低級アルケニルカルボニル基、

(17.9.29) 複素環基上にオキソ基を有することのある複素環基置換オキシ低級アルカノイル基、

(17.9.30) 複素環基置換チオ低級アルカノイル基、

(17.9.31) C 1 - C 16 アルキルスルホニル基、

(17.9.32) アリールスルホニル基 (アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい)、

(17.9.33) 複素環基上に低級アルキル基を有することのある複素環基置換スルホニル基；

10

20

30

40

50

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)-(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.4)アリール基（アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）、

(17.10.4.5)アリール基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、アリール低級アルキル基及びアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基（ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい）及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、

(17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、

(17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基（モルホリン環上には、アリール低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）及び

(17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.29)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.3)シクロC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、

(17.10.5.4)シクロC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル低級アルキル基、

(17.10.5.5)低級アルカノイル基、

(17.10.5.6)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいアリール基、

(17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいピリジル基、

(17.10.5.9)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、

10

20

30

40

50

- (17.10.5.10)ピラジニル基、  
 (17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、  
 (17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.5.13)アリール基上に低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基、  
 (17.10.5.14)カルバモイル基、  
 (17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.17)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を有することのあるアリール基を有することのあるアミノ基、 10  
 (17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、  
 (17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.23)フリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にアリール基を有していてもよい）、 20  
 (17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい）が置換した低級アルキル基、  
 (17.10.5.28)オキソ基、  
 (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)-(17.10.6.14)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいピペリジル基：  
 (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2)水酸基、 30  
 (17.10.6.3)アリール基、  
 (17.10.6.4)アリール低級アルキル基、  
 (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい）；アリール低級アルキル基；アリール低級アルカノイル基；シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を有することのあるアリール基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基、  
 (17.10.6.6)低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基、 40  
 (17.10.6.7)ピペリジル基、  
 (17.10.6.8)低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.6.9)アリール基を有することのあるモルホリニル基、  
 (17.10.6.10)低級アルキル基を有することのあるジアゼパニル基、  
 (17.10.6.11)低級アルキル基、  
 (17.10.6.12)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.10.6.13)低級アルキルアミノ低級アルキルカルボニル基ならびに  
 (17.10.6.14)低級アルキル基を有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいモルホリニル基： 50

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換してもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)アリール低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.9)アリール基及びオキソ基を有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカニル基ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を有することのあるピロリジニル基、

(17.11)低級アルコキシ基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、アリール基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.16)ピペラジン環上に低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペラジニル基、

(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有してもよいアミノ低級アルキル基：

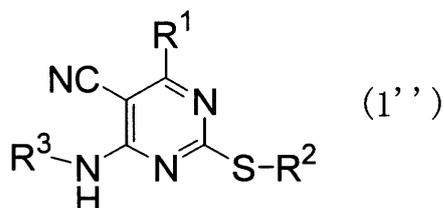
R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル基またはアシル基を示す。]

本発明医薬の有効成分である下記一般式(1)の化合物またはその塩は、下記一般式(1')の化合物またはその塩が好ましく、下記一般式(1'')の化合物またはその塩がより好ましく、下記一般式(1''')の化合物またはその塩がさらに好ましく、下記一般式(1''''')の化合物またはその塩が特に好ましい。

一般式(1')：

【0022】

【化3】



【0023】

[式中、R<sup>1</sup>は、フェニル基またはチエニル基、フリル基、ピロリル基、ベンゾジオキサソリル基、ベンゾジオキササン基、クロマニル基、ジヒドロベンゾフリル基、キノリル基、チア

10

20

30

40

50

ゾリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、インドリル基及びベンゾイミダゾリル基からなる群から選ばれた複素環基を示す。ここで、 $R^1$ におけるフェニル基及び複素環基上には、下記(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(12)及び(13)からなる群から選ばれた基が1~3個(好ましくは1個)置換してもよい:

(1) アミノ基上に置換基として、ハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基が1~2個置換していてもよいアミノ基、

(2) 水酸基、

(3) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

(5) ハロゲン原子、

(6) ホスホノイルオキシ基、

(12) ヒドロキシ低級アルキル基、

(13) 低級アルカノイルオキシ基、

$R^2$ は、下記(16)及び(17)のいずれかの基を示す:

(16) フェニル基上に、以下の(16.1)、(16.6)、(16.7)、(16.9)、(16.10)、(16.11)、(16.12)、(16.13)、(16.14)及び(16.15)からなる群から選ばれた置換基を1~3個(好ましくは1個)有することのあるフェニル低級アルキル基:

(16.1) 水酸基、

(16.2) ハロゲン置換低級アルコキシ基、

(16.6) モルホリニル低級アルキル基、

(16.7) 低級アルカノイルオキシ基、

(16.9) 低級アルコキシカルボニル基を1個有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、

(16.10) カルボキシ低級アルキル基、

(16.11) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(16.12) ハロゲン原子、

(16.13) ニトロ基、

(16.14) 低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1~2個有することのあるアミノ基、

(16.15) シアノ基、

(16.16) 低級アルコキシカルボニル基、

(17) ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、キノリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ペリリル基、ベンゾジオキサソリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、モルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリリル基、ピリミジニル基、アゼパニル基、テトラヒドロピリミジニル基及びオキサゾリジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1~3個(好ましくは1個)有する低級アルキル基(複素環基上に、下記の(17.1)-(17.17)からなる群から選ばれた置換基を1~3個(好ましくは1個)有していてもよい):

(17.1) ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

(17.2) フェニル基、

(17.3) 低級アルコキシカルボニル基、

(17.4) ハロゲン原子、

(17.5) 水酸基、

(17.6) オキシ基、

(17.7) モルホリニル低級アルキル基、

(17.8) モルホリニルカルボニル基、

(17.9) 基 -  $A_1$  -  $Z_1$

上記において、-  $A_1$  - は、低級アルキレン基または - (C=O) - を示す。

$Z_1$  は、ピペラジニル基を示す。ここで、 $Z_1$ におけるピペラジン環上には、下記(17.9.1)-(17.9.33)からなる群から選ばれた基が1~3個(好ましくは1個)置換していても

10

20

30

40

50

よい：

- (17.9.1)低級アルキル基、
- (17.9.2)フェニル低級アルキル基 [ フェニル基上には下記(17.9.2.1)-(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい：
- (17.9.2.1)水酸基、
- (17.9.2.2)フェニル低級アルコキシ基、
- (17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、
- (17.9.2.4)低級アルコキシ基、
- (17.9.2.5)カルボキシ基、
- (17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、 10
- (17.9.2.7)ハロゲン原子、
- (17.9.2.8)フェノキシ基、
- (17.9.2.9)置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ基、
- (17.9.2.10)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.9.2.11)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、
- (17.9.2.12)ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれる複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい。)
- (17.9.2.13)モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基、 20
- (17.9.2.14)フェニル基(フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよい) ]、
- (17.9.3)フェニル低級アルケニル基、
- (17.9.4)シクロC3-C8アルキル低級アルキル基、
- (17.9.5)ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、モルホリニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、アゼパニル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基、テトラゾリル基、カルバゾリル基、テトラヒドロピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基及びジヒドロベンゾオキサジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1～3個(好ましくは1個)有する低級アルキル基 [ 複素環基上には下記(17.9.5.1)-(17.9.5.7)からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい：
- (17.9.5.1)低級アルキル基、
- (17.9.5.2)ハロゲン原子、
- (17.9.5.3)ハロゲンを1～3個(好ましくは1個)有することのあるフェニル基、
- (17.9.5.4)ヒドロキシスルホニル基、
- (17.9.5.5)カルボキシ基、
- (17.9.5.6)ヒドロキシ低級アルキル基、 40
- (17.9.5.7)オキソ基 ]、
- (17.9.6)フリル低級アルキル基、
- (17.9.7)ピペリジニルカルボニル低級アルキル基、
- (17.9.8)カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基またはシクロC3-C8アルキル基を1～2個有していてもよい)、
- (17.9.9)アミジノ低級アルキル基、
- (17.9.10)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、
- (17.9.11)ヒドロキシ低級アルキル基、
- (17.9.12)フェノキシ低級アルキル基、
- (17.9.13)低級アルカノイル基、 50

- (17.9.14) 低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.15) 低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (17.9.16) アミノ低級アルキルカルボニル基 [ アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.4)からなる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換していてもよい ] :
- (17.9.16.1) 低級アルカノイル基、
- (17.9.16.2) 低級アルキル基、
- (17.9.16.3) フェニル基、
- (17.9.16.4) アミジノ基 ]、
- (17.9.17) ベンゾイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい ] :
- (17.9.17.1) 低級アルコキシ基、
- (17.9.17.2) 置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基、
- (17.9.17.3) フェニル基、
- (17.9.17.4) ニトロ基、
- (17.9.17.5) ハロゲン原子、
- (17.9.17.6) 低級アルキル基、
- (17.9.17.7) フェノキシ基、
- (17.9.17.8) 低級アルコキシカルボニル基、
- (17.9.17.9) 低級アルカノイルオキシ基、
- (17.9.17.10) グアニジノ基、
- (17.9.17.11) スルファモイル基、
- (17.9.17.12) ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれる複素環基 (複素環基は、オキソ基を 1 ~ 2 個有していてもよい)、
- (17.9.18) フェニル低級アルカノイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.18.1)及び(17.9.18.2)からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい ] :
- (17.9.18.1) 低級アルコキシ基、
- (17.9.18.2) ハロゲン原子 ]、
- (17.9.19) フェニル低級アルケノイル基 (フェニル基上には低級アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい)、
- (17.9.20) フェノキシ低級アルカノイル基 (フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい)、
- (17.9.21) フェニルチオ低級アルカノイル基、
- (17.9.22) ベンゾイル低級アルカノイル基、
- (17.9.23) シクロ C 3 - C 8 アルキルカルボニル基 (シクロ C 3 - C 8 アルキル基上には低級アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ低級アルキル基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい)、
- (17.9.24) シクロ C 3 - C 8 アルキル低級アルカノイル基、
- (17.9.25) アダマンタニル低級アルカノイル基、
- (17.9.26) 複素環基部分が、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、テトラヒドロキノリル基、ジヒドロキノリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる基である複素環基置換カルボニル基 [ 複素環基上には下記(17.9.26.1)-(17.9.26.8)からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 置換していてもよい ] :
- (17.9.26.1) 水酸基、
- (17.9.26.2) ハロゲン原子、

10

20

30

40

50

- (17.9.26.3)低級アルキルチオ基、
- (17.9.26.4)ピロリル基、
- (17.9.26.5)低級アルキル基、
- (17.9.26.6)カルバモイル基、
- (17.9.26.7)低級アルカノイル基及び
- (17.9.26.8)オキシ基 ]、

(17.9.27)ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれる複素環基を1～3個(好ましくは1個)有する低級アルカノイル基(複素環基上には低級アルキル基及びオキシ基からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよい)、

10

(17.9.28)ピリジル基及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基を1～3個(好ましくは1個)有する低級アルケニルカルボニル基、

(17.9.29)テトラヒドロキノリル基上にオキシ基を1～2個有することのあるテトラヒドロキノリルオキシ低級アルカノイル基、

(17.9.30)ピリジルチオ低級アルカノイル基、

(17.9.31)C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>アルキルスルホニル基、

(17.9.32)フェニルスルホニル基(フェニル基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよい)、

20

(17.9.33)イミダゾリル基上に低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるイミダゾリルスルホニル基、

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。

Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)-(17.10.10)のいずれかを示す：

(17.10.1)低級アルキル基、

(17.10.2)水酸基、

(17.10.3)低級アルコキシ基、

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

30

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.4.4)フェニル基(フェニル基上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるピペリジルオキシ基；低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基；及び低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよい)、

40

(17.10.4.5)フェニル基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるフェニル低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基(フェニル基上に置換基としてシアノ基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.8)ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基(ピペリジン環上には、低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基が置換していてもよい)及び低級アルコ

50

- キシ基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジン環上には低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.4.10)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.4.11)ピリジル低級アルキル基、  
 (17.10.4.12)モルホリニル低級アルキル基(モルホリン環上には、フェニル低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.4.13)ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリアル環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)及び  
 (17.10.4.14)ピロリジニル低級アルキル基(ピロリジニル基上に低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.29)からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換してもよいピペラジニル基：  
 (17.10.5.1)低級アルキル基、  
 (17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.10.5.3)シクロC3-C8アルキル基、  
 (17.10.5.4)シクロC3-C8アルキル低級アルキル基、  
 (17.10.5.5)低級アルカノイル基、  
 (17.10.5.6)低級アルキル基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよいフェニル基、  
 (17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換してもよいピリジル基、  
 (17.10.5.9)低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.5.10)ピラジニル基、  
 (17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、  
 (17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.5.13)フェニル基上に低級アルコキシ基を1～3個(好ましくは1～2個)有することのあるフェニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.14)カルバモイル基、  
 (17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.17)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を1～2個(好ましくは1個)有することのあるフェニル基を有することのあるアミノ基、  
 (17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上に低級アルキル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.23)フリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基(低級アルキル基上にフェニル基を1～3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.27)カルバモイル基(カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基が1～3個置換して

- いてもよい)が置換した低級アルキル基、  
 (17.10.5.28)オキソ基、  
 (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)-(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基  
 が1~3個(好ましくは1個)置換してもよいピペリジル基：  
 (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2)水酸基、  
 (17.10.6.3)フェニル基、  
 (17.10.6.4)フェニル低級アルキル基、  
 (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル  
 低級アルキル基(低級アルキル基上に水酸基を1~3個(好ましくは1個)有していても  
 よい)；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3-C8アル  
 キル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1~3個(好ましくは1個)有することのある  
 フェニル基；ならびにアミノ低級アルキル基(アミノ基上には低級アルキル基及びフェニ  
 ル基からなる群から選ばれた基を1~2個有していてもよい)からなる群から選ばれた基  
 が1~2個置換していてもよいアミノ基、  
 (17.10.6.6)低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1~2個  
 有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.6.7)ピペリジル基、  
 (17.10.6.8)低級アルキル基を1~3個(好ましくは1個)有することのあるピペ  
 ラジニル基、  
 (17.10.6.9)フェニル基を1~3個(好ましくは1個)有することのあるモルホリニ  
 ル基、  
 (17.10.6.10)低級アルキル基を1~3個(好ましくは1個)有することのあるジアゼ  
 パニル基、  
 (17.10.6.11)低級アルキル基、  
 (17.10.6.12)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.10.6.13)低級アルキルアミノ低級アルキルカルボニル基ならびに  
 (17.10.6.14)低級アルキル基を1~3個(好ましくは1個)有することのあるピペリ  
 ジル基、  
 (17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた基が  
 1~3個(好ましくは1個)置換してもよいモルホリニル基：  
 (17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上には、アミノ基(アミノ  
 基上に低級アルキル基を1~2個有していてもよい)が1~3個(好ましくは1個)置換  
 していてもよい)、  
 (17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジニル基上に低級アルキル基を  
 1~3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基(ジアゼパニル基上に低級アルキル基を  
 1~3個(好ましくは1個)有していてもよい)、  
 (17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基が  
 1~3個(好ましくは1個)置換してもよいジアゼパニル基：  
 (17.10.8.1)低級アルキル基、  
 (17.10.8.2)低級アルキル基を1~2個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、  
 (17.10.8.4)ピリジル基、  
 (17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.9)フェニル基及びオキソ基を有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカ  
 ニル基ならびに  
 (17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1~3個(好ましくは1個)有することのある  
 ピロリジニル基、

10

20

30

40

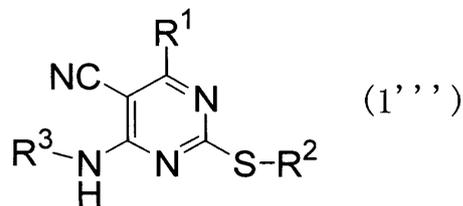
50

- (17.11) 低級アルコキシ基、  
 (17.12) カルボキシ低級アルキル基、  
 (17.13) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (17.14) カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1～3個（好ましくは1個）有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個有していてもよいカルバモイル低級アルキル基、  
 (17.15) ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.16) ピペラジン環上に低級アルコキシカルボニル基及びアミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）からなる群から選ばれた基が1～3個（好ましくは1個）置換していてもよいピペラジニル基、  
 (17.17) アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジニルカルボニル基（ピペラジン環上には低級アルキル基を1～3個（好ましくは1個）有していてもよい）、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有していてもよいアミノ低級アルキル基：  
 $R^3$ は、水素、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。]

一般式(1''')：

【0024】

【化4】



【0025】

[式中、 $R^1$ は、フェニル基を示す。ここで、 $R^1$ におけるフェニル基には、下記(1)の基が1個置換していてもよい：

(1) アミノ基上に置換基として、低級アルカノイル、トリハロ低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいアミノ基、

$R^2$ は、下記(16)及び(17)のいずれかの基を示す：

(16) フェニル基上に、以下の(16.1)、(16.2)、(16.6)、(16.7)、(16.9)、(16.10)、(16.11)、(16.12)、(16.13)、(16.14)、(16.15)及び(16.16)からなる群から選ばれた置換基を1～2個有することのあるフェニル低級アルキル基：

- (16.1) 水酸基、  
 (16.2) ハロゲン置換低級アルコキシ基、  
 (16.6) モルホリニル低級アルコキシ基、  
 (16.7) 低級アルカノイルオキシ基、  
 (16.9) 低級アルコキシカルボニル基を1個有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、  
 (16.10) カルボキシ低級アルキル基、  
 (16.11) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、  
 (16.12) ハロゲン原子、  
 (16.13) ニトロ基、  
 (16.14) 低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1個有することのあるアミノ基、

(16.15)シアノ基、

(16.16)低級アルコキシカルボニル基、

(17)ピリジル基及びチアゾリル基からなる群から選ばれる複素環基を1~3個(好ましくは1個)有する低級アルキル基(複素環基上に、下記の(17.1)-(17.3)及び(17.7)-(17.17)からなる群から選ばれた置換基を1~2個(好ましくは1個)有していてもよい) :

(17.1)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

(17.2)フェニル基、

(17.3)低級アルコキシカルボニル基、

(17.7)モルホリニル低級アルキル基、

10

(17.8)モルホリニルカルボニル基、

(17.9)基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>

上記において、- A<sub>1</sub> - は、低級アルキレン基または - (C=O) - を示す。

Z<sub>1</sub> は、ピペラジニル基を示す。ここで、Z<sub>1</sub> におけるピペラジン環上には、下記 (17.9.1) - (17.9.33) からなる群から選ばれた基が1個置換してもよい :

(17.9.1)低級アルキル基、

(17.9.2)フェニル低級アルキル基 [ フェニル基上には下記(17.9.2.1)-(17.9.2.14)からなる群から選ばれた基を1~3個(好ましくは1個)有していてもよい :

(17.9.2.1)水酸基、

(17.9.2.2)フェニル低級アルコキシ基、

20

(17.9.2.3)低級アルカノイルオキシ基、

(17.9.2.4)低級アルコキシ基、

(17.9.2.5)カルボキシ基、

(17.9.2.6)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.2.7)ハロゲン原子、

(17.9.2.8)フェノキシ基、

(17.9.2.9)N, N - ジ低級アルキルアミノ基または低級アルキルスルホニルアミノ基、

(17.9.2.10)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.9.2.11)ハロゲン置換または未置換低級アルキル基、

30

(17.9.2.12)ピペリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基及びピペラジニル基からなる群から選ばれた複素環基(複素環基上には、低級アルキル基を1個有していてもよい) )

(17.9.2.13)モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基、

(17.9.2.14)フェニル基(フェニル基上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい) ]、

(17.9.14)低級アルコキシカルボニル基、

(17.9.16)アミノ低級アルキルカルボニル基 [ アミノ基上には下記(17.9.16.1)-(17.9.16.4)からなる群から選ばれた基が1~2個置換していてもよい :

40

(17.9.16.1)低級アルカノイル基、

(17.9.16.2)低級アルキル基、

(17.9.16.3)フェニル基、

(17.9.16.4)アミジノ基 ]、

(17.9.17)ベンゾイル基 [ フェニル基上には下記(17.9.17.1)-(17.9.17.12)からなる群から選ばれた基が1~3個(好ましくは1個)置換していてもよい :

(17.9.17.1)低級アルコキシ基、

(17.9.17.2)N, N - ジ低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基、

(17.9.17.3)フェニル基、

(17.9.17.4)ニトロ基、

50

- (17.9.17.5)ハロゲン原子、  
 (17.9.17.6)低級アルキル基、  
 (17.9.17.7)フェノキシ基、  
 (17.9.17.8)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.9.17.9)低級アルカノイルオキシ基、  
 (17.9.17.10)グアニジノ基、  
 (17.9.17.11)スルファモイル基、  
 (17.9.17.12)ピロリジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チオモルホリニル基及びモルホリニル基からなる群から選ばれた複素環基(複素環基上には、オキソ基を1個有していてもよい)、  
 (17.9.27)ピリジル基、チエニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ジヒドロキノリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、クロマニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、インドリル基及びインドリジニル基からなる群から選ばれた複素環基を1~3個(好ましくは1個)有する低級アルカノイル基(複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよい)、  
 (17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>  
 上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基または低級アルキニレン基を示す。  
 Z<sub>2</sub> は、下記(17.10.1)-(17.10.10)のいずれかを示す：  
 (17.10.1)低級アルキル基、  
 (17.10.2)水酸基、  
 (17.10.3)低級アルコキシ基、  
 (17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1)-(17.10.4.14)からなる群から選ばれた基が1~2個置換してもよいアミノ基：  
 (17.10.4.1)低級アルキル基、  
 (17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.4.3)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基上に置換基としてシアノ基を1個有することのあるフェニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基、  
 (17.10.4.7)低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジン環上には低級アルキル基を1個有していてもよい)、  
 (17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.29)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：  
 (17.10.5.1)低級アルキル基、  
 (17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.10.5.3)シクロC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、  
 (17.10.5.4)シクロC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>アルキル低級アルキル基、  
 (17.10.5.5)低級アルカノイル基、  
 (17.10.5.6)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.5.7)水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた1~2個が置換していてもよいフェニル基、  
 (17.10.5.8)シアノ基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群より選ばれた1個が置換していてもよいピリジル基、  
 (17.10.5.9)低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.5.10)ピラジニル基、  
 (17.10.5.11)ベンゾオキサゾリル基、

- (17.10.5.12)ベンゾチアゾリル基、  
 (17.10.5.13)フェニル基上に低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.14)カルバモイル基、  
 (17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.16)低級アルコキシ低級アルキル基、  
 (17.10.5.17)ハロゲン置換低級アルキルフェニル基を有するアミノ基、  
 (17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.19)ジオキサニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、  
 (17.10.5.22)テトラヒドロフリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.23)フリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.24)イミダゾリル低級アルキル基、  
 (17.10.5.25)ピリジル低級アルキル基（低級アルキル基上にフェニル基を1個有していてもよい）、  
 (17.10.5.26)ピペリジルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.5.27)カルバモイル基（カルバモイル基上に、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個（好ましくは1個）置換していてもよい）が1～2個（好ましくは1個）置換した低級アルキル基、  
 (17.10.5.28)オキソ基、  
 (17.10.5.29)ピロリジニルカルボニル低級アルキル基、  
 (17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)-(17.10.6.14)からなる群から選ばれた基が1～3個（好ましくは1個）置換してもよいピペリジル基：  
 (17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、  
 (17.10.6.2)水酸基、  
 (17.10.6.3)フェニル基、  
 (17.10.6.4)フェニル低級アルキル基、  
 (17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に1個の水酸基を有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3-C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、  
 (17.10.6.6)低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基、  
 (17.10.6.7)ピペリジル基、  
 (17.10.6.8)低級アルキル基を1～2個有することのあるピペラジニル基、  
 (17.10.6.9)フェニル基を1個有することのあるモルホリニル基、  
 (17.10.6.10)低級アルキル基を1個有することのあるジアゼパニル基、  
 (17.10.6.11)低級アルキル基、  
 (17.10.6.12)低級アルコキシカルボニル基、  
 (17.10.6.13)低級アルキルアミノ低級アルキルカルボニル基ならびに  
 (17.10.6.14)低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基、  
 (17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)-(17.10.7.3)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：  
 (17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N,N-ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

10

20

30

40

50

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.7.3)ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

(17.10.8)置換基として、下記(17.10.8.1)-(17.10.8.5)からなる群から選ばれた基を1個置換していてもよいジアゼパニル基：

(17.10.8.1)低級アルキル基、

(17.10.8.2)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.8.3)フェニル低級アルキル基、

(17.10.8.4)ピリジル基、

(17.10.8.5)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.9)フェニル基及びオキソ基を有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカニル基ならびに

(17.10.10)ヒドロキシ低級アルキル基を1個有することのあるピロリジニル基、

(17.11)低級アルコキシ基、

(17.12)カルボキシ低級アルキル基、

(17.13)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(17.14)カルバモイル基上に、フェニル基；低級アルキル基；アミノ低級アルキル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を1個有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいカルバモイル低級アルキル基、

(17.15)ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基、

(17.16)ピペラジン環上に低級アルコキシカルボニル基及びアミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、低級アルキル基を1～2個有していてもよい）からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペラジニル基、

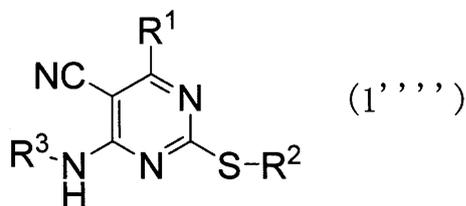
(17.17)アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有してもよいアミノ低級アルキル基：

R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。]

一般式(1'') :

【0026】

【化5】



【0027】

[式中、R<sup>1</sup>は、低級アルカノイルアミノフェニル基、低級アルケニルカルボニルアミノフェニル基または低級アルコキシカルボニルアミノフェニル基を示す。

R<sup>2</sup>は、下記(17)の基を示す：

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリジル低級アルキル基：

(17.10)基 - A<sub>2</sub> - (C=O) - Z<sub>2</sub>

上記において、- A<sub>2</sub> - は、低級アルキレン基を示す。

Z<sub>2</sub>は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

10

20

30

40

50

(17.10.4)置換基として、下記(17.10.4.1) - (17.10.4.2)、(17.10.4.6) - (17.10.4.7)及び(17.10.4.9)からなる群から選ばれた基が1～2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.1)低級アルキル基、

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.4.6)低級アルキル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基及びシアノフェニル基からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペリジル基、

(17.10.4.7)低級アルキル基を1個有することのあるピペラジニル基、

(17.10.4.9)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジン環上には低級アルキル基を1個有していてもよい）、

10

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)-(17.10.5.2)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.18)及び(17.10.5.20)-(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換していてもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1)低級アルキル基、

(17.10.5.2)低級アルコキシカルボニル基、

(17.10.5.6)N, N - ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.18)ピロリジニル低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

20

(17.10.6)置換基として、下記(17.10.6.1)、(17.10.6.5)及び(17.10.6.7)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.6.1)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.6.5)低級アルキル基；トリアゾリル低級アルキル基；テトラヒドロフリル低級アルキル基（低級アルキル基上に1個の水酸基を有していてもよい）；フェニル低級アルキル基；フェニル低級アルカノイル基；シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基；低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニル基；ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよいアミノ基、

30

(17.10.6.7)ピペリジル基、

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、N, N - ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい）、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい）、

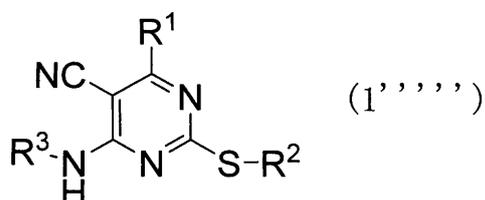
(17.10.8)置換基として、低級アルキル基を1個置換してもよいジアゼパニル基：  
R<sup>3</sup>は、水素を示す。]

一般式(1''''')：

40

【0028】

【化6】



【0029】

50

[ 式中、 $R^1$ は、低級アルカノイルアミノフェニル基を示す。

$R^2$ は、下記(17)の基を示す：

(17)ピリジン環上に、下記の(17.10)に示された置換基を1個有することのあるピリジル低級アルキル基：

(17.10)基 -  $A_2$  - (C=O) -  $Z_2$

上記において、 $-A_2-$ は、低級アルキレン基を示す。

$Z_2$ は、下記(17.10.4)-(17.10.8)のいずれかを示す：

(17.10.4)

置換基として、下記(17.10.4.2)からなる群から選ばれた基が1~2個置換してもよいアミノ基：

(17.10.4.2)アミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはN, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5)置換基として、下記(17.10.5.1)、(17.10.5.6)、(17.10.5.15)、(17.10.5.20)及び(17.10.5.21)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいピペラジニル基：

(17.10.5.1) 低級アルキル基、

(17.10.5.6) N, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、

(17.10.5.15)ヒドロキシ低級アルキル基、

(17.10.5.20)モルホリニル低級アルキル基、

(17.10.5.21)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.6)置換基として、ピペリジル基が1個置換してもよいピペリジル基：

(17.10.7)置換基として、下記(17.10.7.1)及び(17.10.7.2)からなる群から選ばれた基が1個置換してもよいモルホリニル基：

(17.10.7.1)ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上には、N, N-ジ低級アルキルアミノ基が1個置換していてもよい)、

(17.10.7.2)ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジニル基上に低級アルキル基を1個有していてもよい)、

(17.10.8)低級アルキル基を1個置換してもよいジアゼパニル基：

$R^3$ は、水素を示す。]

前記一般式において示される各基は、具体的には次の通りである。

【0030】

低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、イソヘキシル、3-メチルペンチル基等が含まれる。

【0031】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0032】

アリール基としては、例えば、フェニル、ピフェニル、ナフチル、9H-フルオレニル基等を挙げることができる。アリールの具体例としては、フェニル、(2-、3-、または4-)ピフェニル、(1-、または2-)ナフチル、(1-、2-、3-、4-または9-)9H-フルオレニル基等が挙げられる。

【0033】

複素環基としては、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1~4個有する5~15員の単環、二項環または三項環の飽和または不飽和の複素環基を挙げることができる。このような複素環基としては、例えば、(1-、2-または3-)ピロリル、(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル、(1-、3-、4-または5-)ピラゾリル、ジヒドロピ

10

20

30

40

50

ラゾリル(例えば、4, 5 - ジヒドロピラゾール - (1 -, 3 -, 4 - または 5 - ) イル)、(2 -, 3 - または 4 - ) ピリジル、(2 -, 3 - または 4 - ) ピリジル N - オキシド、ジヒドロピリジル(例えば、1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 - または 6 - ) イル等)、テトラヒドロピリジン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 - または 6 - ) イル、(2 -, 4 -, 5 - または 6 - ) ピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル(例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 - または 6 - ) イル等)、(2 - または 3 - ) ピラジニル、(3 - または 4 - ) ピリダジニル、トリアジニル(例えば、1, 2, 4 - トリアジン - (3 -, 5 - または 6 - ) イル)、ジヒドロトリアジニル(例えば 1, 2 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - (1 -, 2 -, 3 -, 5 - または 6 - ) イル、1, 2 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - (1 -, 2 -, 4 - または 6 - ) イル等)、トリアゾリル(例えば 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - (3 - または 5 - ) イル、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - (1 -, 4 - または 5 - ) イル、1H - 1, 3, 5 - トリアゾール - (2 - または 4 - ) イル等)、テトラジニル(例えば、1, 2, 3, 4 - テトラジン - (5 - または 6 - ) イル等)、テトラゾリル(例えば 1H - テトラゾール - (2 - または 5 - ) イル、2H - テトラゾール - (1 - または 5 - ) イル等)、(1 -, 2 - または 3 - ) ピロリジニル、(1 -, 2 -, 3 -, 4 - または 5 - ) イミダゾリジニル、(1 -, 2 -, 3 - または 4 - ) ピペリジル、(1 - または 2 - ) ピペラジニル、ジアゼパニル(たとえば、1, 4 - ジアゼパン - (1 -, 2 -, 5 - または 6 - ) イル等)、(1 -, 2 -, 3 - または 4 - ) アゼパニル、トリアザスピロ [4.5] デカニル(例えば、1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 -, 8 -, 9 - または 10 - ) イル等)、(1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) インドリル、(1 -, 2 -, 4 - または 5 - ) イソインドリル、(1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) インドリニル、ベンゾイミダゾリル(例えば、1H - ベンゾ [d] イミダゾール - (1 -, 4 - または 5 - ) イル等)、(1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - ) キノリル、ジヒドロキノリル(例えば、1, 2 - ジヒドロキノリン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - ) イル等)、テトラヒドロキノリル(例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - (1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - ) イル等)、(1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - ) イソキノリル、(1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル(例えば、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル等)、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル(例えばテトラゾロ [1, 5, b] ピリダジニル等)、ジヒドロトリアゾロピリダジニル、(1 -, 2 -, 3 -, 4 - または 9 - ) カルバゾリル、(2 - または 3 - ) チエニル、2, 3 - ジヒドロチオフェン - (2 -, 3 -, 4 - または 5 - ) イル、(2 - または 3 - ) テトラヒドロチエニル、(2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) ベンゾチエニル、(2 - または 3 - ) フリル、ジオキソール(例えば、1, 3 - ジオキソール - (2 - または 4 - ) イル等)、(2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル、(2 -, 3 - または 4 - ) テトラヒドロピラニル、ベンゾフリル、ベンゾジオキサニル(例えば、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - (2 -, 4 - または 5 - ) イルなど)、ベンゾジオキサニル(例えば、1, 2 - ベンゾジオキサニル - (2 -, 5 - または 6 - ) イル、1, 3 - ベンゾジオキサニル - (2 -, 5 - または 6 - ) イル、1, 4 - ベンゾジオキサニル - (2 -, 5 - または 6 - ) イル、など)、(2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - ) クロマニル、ジヒドロベンゾフリル(例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル - (2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) イルなど)、(2 -, 4 - または 5 - ) オキサゾリル、(3 -, 4 - または 5 - ) イソキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば 1, 2, 4 - オキサジアゾール - (3 - または 5 - ) イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - (2 - または 5 - ) イル、1, 2, 5 - オキサジアゾール - (3 - または 4 - ) イル等)、(2 -, 3 - または 4 - ) オキサゾリジニル、(2 -, 3 - または 4 - ) モルホリニル、ベンゾオキサゾリル(例えば、ベンゾ [d] オキサゾール - (4 -, 5 -, 6 - または 7 - ) イル等)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、ベンゾ [C] [1.2.5] オキ

10

20

30

40

50

サジアゾール - ( 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) イル等)、ジヒドロイミダゾオキサゾール (例えば、 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ[ 2 . 1 - b ]オキサゾール - ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) イル等)、ジヒドロイミダゾオキサジニル (例えば、 6 , 7 - ジヒドロイミダゾ[ 2 . 1 - b ] [ 1 . 3 ]オキサジン - ( 2 - 、 3 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) イル等)、( 2 - 、 4 - または 5 - )チアゾリル、( 3 - 、 4 - または 5 - )イソチアゾリル、チアジアゾリル (例えば 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル、 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - ( 2 - または 5 - ) イル、 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - ( 3 - または 4 - ) イル、 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - ( 4 - または 5 - ) イル等)、ジヒドロチアジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - )チオモルホリニル、チアゾリジニル、ベンゾチアゾリル(例えば、ベンゾ[ d ]チアゾリル等)、ベンゾチアジアゾリル基等が挙げられる。

10

## 【 0 0 3 4 】

低級アルカノイル基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert - ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等が含まれる。

## 【 0 0 3 5 】

ハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基としては、ハロゲン原子が 1 ~ 3 個置換していてもよい、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert - ブチルカルボニル、ヘキサノイル、クロロメチルカルボニル、フルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル基等が含まれる。

20

## 【 0 0 3 6 】

低級アルケニル基としては、二重結合を 1 ~ 3 個有する炭素数 2 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルケニル基を挙げることができ、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的には、例えば、ビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、1 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、1 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 , 3 - ブタジエニル、1 , 3 - ペンタジエニル、2 - ペンテン - 4 - イル、2 - ヘキセニル、1 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、3 , 3 - ジメチル - 1 - プロペニル、2 - エチル - 1 - プロペニル、1 , 3 , 5 - ヘキサトリエニル、1 , 3 - ヘキサジエニル、1 , 4 - ヘキサジエニル基等が含まれる。

30

## 【 0 0 3 7 】

低級アルケニルカルボニル基としては、アルケニル部分が前記例示のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ビニルカルボニル、1 - プロペニルカルボニル、2 - プロペニルカルボニル、1 - メチル - 1 - プロペニルカルボニル、2 - メチル - 1 - プロペニルカルボニル、2 - メチル - 2 - プロペニルカルボニル、2 - プロペニルカルボニル、2 - ブテニルカルボニル、1 - ブテニルカルボニル、3 - ブテニルカルボニル、2 - ペンテニルカルボニル、1 - ペンテニルカルボニル、3 - ペンテニルカルボニル、4 - ペンテニルカルボニル、1 , 3 - ブタジエニルカルボニル、1 , 3 - ペンタジエニルカルボニル、2 - ペンテン - 4 - イルカルボニル、2 - ヘキセニルカルボニル、1 - ヘキセニルカルボニル、5 - ヘキセニルカルボニル、3 - ヘキセニルカルボニル、4 - ヘキセニルカルボニル、3 , 3 - ジメチル - 1 - プロペニルカルボニル、2 - エチル - 1 - プロペニルカルボニル、1 , 3 , 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、1 , 3 - ヘキサジエニルカルボニル、1 , 4 - ヘキサジエニルカルボニル基等が含まれる。

40

## 【 0 0 3 8 】

アリールカルボニル基としては、上記アリール基を有するカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンゾイル、( 2 - 、 3 - 、または 4 - )ピフェニルカルボニル、( 1 - 、または 2 - )ナフチルカルボニル、( 1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - また

50

は 9 - ) 9 H - フルオレニルカルボニル基等が含まれる。

【 0 0 3 9 】

低級アルコキシカルボニル基としては、低級アルコキシ部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニル、n - ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、3 - メチルペンチルオキシカルボニル基等が含まれる。

【 0 0 4 0 】

低級アルキルスルホニル基としては、低級アルキル部分が前記例示のものであり、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルキル基である、アルキルスルホニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert - ブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、3 - メチルペンチルスルホニル基等が含まれる。

【 0 0 4 1 】

アミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）としては、アミノ基を 1 ~ 5 個、好ましくは 1 個有する、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルカノイル基を挙げることができる。ここで、当該アミノ基上には、前記例示の低級アルコキシカルボニル基及び前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルキル基）からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有していてもよい。このようなアミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）には、より具体的には、例えば、アミノメチルカルボニル、2 - アミノエチルカルボニル、1 - アミノエチルカルボニル、3 - アミノプロピルカルボニル、4 - アミノブチルカルボニル、5 - アミノペンチルカルボニル、6 - アミノヘキシルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエチルカルボニル、2 - メチル - 3 - アミノプロピルカルボニル、N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル、N - メチル - N - エチルアミノメチルカルボニル、N - メチルアミノメチルカルボニル、2 - (N - メチルアミノ)エチルカルボニル、1 - メチル - 2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチルカルボニル、2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチルカルボニル、2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチルカルボニル、2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチルカルボニル、3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピルカルボニル、3 - (N, N - ジエチルアミノ)プロピルカルボニル、N - tert - ブトキシカルボニルアミノメチルカルボニル、N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル基等が含まれる。

【 0 0 4 2 】

アミノ基上に置換基として、ハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）、低級アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基としては、アミノ基上に置換基として、前記例示のハロゲン置換または未置換低級アルカノイル基；前記例示の低級アルケニルカルボニル基；前記例示のアリールカルボニル基；前記例示の低級アルコキシカルボニル基；前記例示の低級アルキルスルホニル基；前記例示のアミノ低級アルカノイル基（アミノ基上には、置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有していてもよい）；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルキル基）及び前記例示のアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基を挙げる

10

20

30

40

50

ことができる。より具体的には、例えば、アミノ、N - アセチルアミノ、N - プロピオニルアミノ、N - ブチリルアミノ、N - ヘキサノイルアミノ、N - ビニルカルボニルアミノ、N - ベンゾイルアミノ、N - メトキシカルボニルアミノ、N - メチル - N - アセチルアミノ、N - メチルスルホニルアミノ、N - トリフルオロメチルカルボニルアミノ、N - アミノメチルカルボニルアミノ、N - (N - t - ブトキシカルボニルアミノメチルカルボニル)アミノ、N - (N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル)アミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジブチルアミノ、N, N - ジフェニルアミノ基を挙げることができる。

#### 【0043】

ハロゲン置換または未置換低級アルキル基としては、ハロゲン原子が1～7個、より好ましくは1～3個置換していてもよい前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、1 - エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、3, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブromoメチル、ジブromoメチル、ジクロロフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、3 - クロロプロピル、2 - クロロプロピル、3 - ブromoプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、4, 4, 4, 3, 3 - ペンタフルオロブチル、4 - クロロブチル、4 - ブromoブチル、2 - クロロブチル、5, 5, 5 - トリフルオロペンチル、5 - クロロペンチル、6, 6, 6 - トリフルオロヘキシル、6 - クロロヘキシル、ペルフルオロヘキシル基等が含まれる。

#### 【0044】

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ基等が含まれる。

#### 【0045】

ハロゲン置換または未置換低級アルコキシ基としては、ハロゲン原子が1～7個、好ましくは1～3個置換していてもよい前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ブromoメトキシ、ジブromoメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2 - クロロエトキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、3 - クロロプロポキシ、2 - クロロプロポキシ、3 - ブromoプロポキシ、4, 4, 4 - トリフルオロブトキシ、4, 4, 4, 3, 3 - ペンタフルオロブトキシ、4 - クロロブトキシ、4 - ブromoブトキシ、2 - クロロブトキシ、5, 5, 5 - トリフルオロペントキシ、5 - クロロペントキシ、6, 6, 6 - トリフルオロヘキシルオキシ、6 - クロロヘキシルオキシ基等が含まれる。

#### 【0046】

ホスホノイルオキシ基(ホスホノイルオキシ基上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい)としては、置換基としてアミノ基が置換していてもよいホスホノイルオキシ基が挙げられる。ここで、アミノ基上には、置換基

として前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有していてもよい。より具体的には、例えば、このようなホスホノイルオキシ基（ホスホノイルオキシ基上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい）には、ホスホノイルオキシ基、（ジアミノ）ホスホノイルオキシ基、ビス（N, N - ジメチルアミノ）ホスホノイルオキシ基等が含まれる。

【 0 0 4 7 】

ハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、ハロゲン原子が 1 ~ 3 個置換していてもよい前記例示のフェニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、このようなハロゲン原子を有することのあるフェニル基には、フェニル、（ 2 - 、 3 - 、または 4 - ）クロロフェニル、（ 2 - 、 3 - 、または 4 - ）フルオロフェニル、（ 2 - 、 3 - 、または 4 - ）ブロモフェニル、 2 , 3 - ジクロロフェニル、 3 , 4 - ジフルオロフェニル、 2 , 4 - ジブロモフェニル、 2 , 5 - ジクロロフェニル、 2 , 6 - ジフルオロフェニル、 2 , 4 , 6 - トリブロモフェニル、 3 , 4 , 5 - トリクロロフェニル等が含まれる。

10

【 0 0 4 8 】

低級アルキル基を有することのあるカルバモイル基としては、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を 1 ~ 2 個有することのあるカルバモイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、この低級アルキル基を有することのあるカルバモイル基には、カルバモイル、N - メチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル基等を挙げることができる。

20

【 0 0 4 9 】

ヒドロキシ低級アルキル基としては、ヒドロキシ基を 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 3 個有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、ヒドロキシメチル、 2 - ヒドロキシエチル、 1 - ヒドロキシエチル、 3 - ヒドロキシプロピル、 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル、 4 - ヒドロキシブチル、 3 , 4 - ジヒドロキシブチル、 1 , 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、 5 - ヒドロキシペンチル、 6 - ヒドロキシヘキシル、 3 , 3 - ジメチル - 3 - ヒドロキシプロピル、 2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピル、 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシブチル、ペルヒドロキシヘキシル基等が含まれる。

30

【 0 0 5 0 】

低級アルカノイルオキシ基としては、アルカノイル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基であるアルカノイルオキシ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等が含まれる。

【 0 0 5 1 】

ハロゲン置換または未置換低級アルキルチオ基としては、アルキル部分が前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）であり、ハロゲン原子が 1 ~ 7 個、より好ましくは 1 ~ 3 個置換していてもよいアルキルチオ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、イソブチルチオ、tert - ブチルチオ、sec - ブチルチオ、n - ペンチルチオ、1 - エチルプロピルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、n - ヘキシルチオ、1 , 2 , 2 - トリメチルプロピルチオ、3 , 3 - ジメチルブチルチオ、2 - エチルブチルチオ、イソヘキシルチオ、3 - メチルペンチルチオ、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、クロロメチルチオ、ジクロロメチルチオ、トリクロロメチルチオ、プロモメチルチオ、ジプロモメチルチオ、ジクロロフルオロメチルチオ、2 , 2 - ジフルオロエチルチオ、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオ、2 - フルオロエチルチオ、2 - クロロエチルチオ、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルチオ、ヘプタフルオロプロピルチオ、2 , 2

40

50

、3、3、3 - ペンタフルオロプロピルチオ、ヘプタフルオロイソプロピルチオ、3 - クロロプロピルチオ、2 - クロロプロピルチオ、3 - プロモプロピルチオ、4、4、4 - トリフルオロブチルチオ、4、4、4、3、3 - ペンタフルオロブチルチオ、4 - クロロブチルチオ、4 - プロモブチルチオ、2 - クロロブチルチオ、5、5、5 - トリフルオロペンチルチオ、5 - クロロペンチルチオ、6、6、6 - トリフルオロヘキシルチオ、6 - クロロヘキシルチオ、ペルフルオロヘキシルチオ基等が含まれる。

【0052】

低級アルキルスルホニル基としては、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であるアルキルスルホニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert - ブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、1 - エチルプロピルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル、1、2、2 - トリメチルプロピルスルホニル、3、3 - ジメチルブチルスルホニル、2 - エチルブチルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、3 - メチルペンチルスルホニル基等が含まれる。

【0053】

低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基としては、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を1～2個有していてもよいアミノ基を1～5個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基）を挙げることができる。このような低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基は、より具体例には、アミノメトキシ、2 - アミノエトキシ、1 - アミノエトキシ、3 - アミノプロポキシ、4 - アミノブトキシ、5 - アミノペンチルオキシ、6 - アミノヘキシルオキシ、1、1 - ジメチル - 2 - アミノエトキシ、2 - メチル - 3 - アミノプロポキシ、N、N - ジメチルアミノメトキシ、N - メチル - N - エチルアミノメトキシ、N - メチルアミノメトキシ、2 - (N - メチルアミノ)エトキシ、1 - メチル - 2 - (N、N - ジメチルアミノ)エトキシ、2 - (N、N - ジメチルアミノ)エトキシ、2 - (N、N - ジエチルアミノ)エトキシ、2 - (N、N - ジイソプロピルアミノ)エトキシ、3 - (N、N - ジメチルアミノ)プロポキシ、3 - (N、N - ジエチルアミノ)プロポキシ基等が含まれる。

【0054】

低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基としては、ピペラジン環上に置換基として前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を1～3個有することのあるピペラジニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1 -、2 - または3 - )ピペラジニル、4 - メチル - (1 -、2 -、または3 - )ピペラジニル、2、3 - ジメチル - (1 - または5 - )ピペラジニル、2、3、4 - トリメチル - (1 -、5 - または6 - )ピペラジニル基等が含まれる。

【0055】

トリアゾリル基としては、1、2、4 - トリアゾリル、1、3、5 - トリアゾリル基等を挙げることができる。

【0056】

C3 - C6アルキル基としては、炭素数3～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、1 - エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、1、2、2 - トリメチルプロピル、3、3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル基等が含まれる。

【0057】

低級アルキニル基としては、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖状アルキニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、エチニル、2 - プロピニル、2 - ブチニル、3

10

20

30

40

50

- ブチニル、1 - メチル - 2 - プロピニル、2 - ペンチニル、2 - ヘキシニル基等が含まれる。

【0058】

低級アルコキシ低級アルキル基としては、前記例示の低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基）を1～3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を例示できる。より具体的には、例えば、メトキシメチル、2 - メトキシエチル、1 - エトキシエチル、2 - エトキシエチル、2 - イソプトキシエチル、2, 2 - ジメトキシエチル、2 - メトキシ - 1 - メチルエチル、2 - メトキシ - 1 - エチルエチル、3 - メトキシプロピル、3 - エトキシプロピル、3 - イソプトキシプロピル、3 - n - ブトキシプロピル、4 - n - プロポキシブチル、1 - メチル - 3 - イソプトキシプロピル、1, 1 - ジメチル - 2 - n - ペンチルオキシエチル、5 - n - ヘキシルオキシペンチル、6 - メトキシヘキシル、1 - エトキシイソプロピル、2 - メチル - 3 - メトキシプロピル基等が含まれる。

10

【0059】

低級アルコシカルボニル低級アルキル基としては、前記例示の低級アルコシカルボニル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルコシカルボニル基）を、1～3個（好ましくは1～2個）有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、メトシカルボニルメチル、エトシカルボニルメチル、1 - メトシカルボニルエチル、2 - メトシカルボニルエチル、2 - エトシカルボニルエチル、1 - エトシカルボニルエチル、2 - tert - ブトシカルボニルエチル、3 - メトシカルボニルプロピル、3 - エトシカルボニルプロピル、4 - エトシカルボニルブチル、5 - イソプロポキシカルボニルペンチル、6 - n - プロポキシカルボニルヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - n - ブトシカルボニルエチル、1 - メチル - 1 - メトシカルボニルエチル、2 - メチル - 1 - メトシカルボニルプロピル、2 - メチル - 3 - tert - ブトシカルボニルプロピル、3 - メチル - 1 - メトシカルボニルブチル、ジエトシカルボニルメチル、1, 2 - ジエトシカルボニルエチル、2 - n - ペンチルオキシカルボニルエチル、n - ヘキシルオキシカルボニルメチル基等が含まれる。

20

【0060】

アリールオキシ低級アルキル基としては、アリール部分が、フェニル、ビフェニル、ナフチル等であるアリールオキシ基を1～3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。このようなアリールオキシ低級アルキルの具体例としては、フェノキシメチル、2 - フェノキシエチル、2 - [(1 -、または2 - )ナフチルオキシ]エチル、3 - フェノキシプロピル、2, 3 - ジフェノキシプロピル、4 - フェノキシブチル、3, 4 - ジフェノキシブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - フェノキシエチル、5 - フェノキシペンチル、6 - フェノキシヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - フェノキシプロピル、2 - メチル - 3 - フェノキシプロピル、2, 3, 4 - トリフェノキシブチル、3 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]プロピル、2, 3 - ジ[(1 - または2 - )ナフチルオキシ]プロピル、4 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]ブチル、3, 4 - ジ[(1 - または2 - )ナフチルオキシ]ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]エチル、5 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]ペンチル、6 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]ヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]プロピル、2 - メチル - 3 - [(1 - または2 - )ナフチルオキシ]プロピル、2, 3, 4 - トリ[(1 - または2 - )ナフチルオキシ]ブチル基等が挙げられる。

30

40

【0061】

低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を1～2個有していてもよいアミノ基を1～5個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルキル基（好

50

ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を挙げることができる。このような低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基は、より具体例には、アミノメチル、2 - アミノエチル、1 - アミノエチル、3 - アミノプロピル、4 - アミノブチル、5 - アミノペンチル、6 - アミノヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエチル、2 - メチル - 3 - アミノプロピル、N, N - ジメチルアミノメチル、N - メチル - N - エチルアミノメチル、N - メチルアミノメチル、2 - (N - メチルアミノ) エチル、1 - メチル - 2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチル、2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ) エチル、3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピル、3 - (N, N - ジエチルアミノ) プロピル基等が含まれる。

10

## 【0062】

低級アルキル基を有することのあるカルバモイル低級アルキル基としては、カルバモイル基を、1 ~ 3 個、より好ましくは 1 ~ 2 個有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を挙げることができる。カルバモイル部分には、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を 1 ~ 2 個有していてもよい。低級アルキル基を有していてもよいカルバモイル低級アルキル基の具体例としては、カルバモイルメチル、ジカルバモイルメチル、2 - カルバモイルエチル、1 - カルバモイルエチル、1 - カルバモイル - 2 - メチルプロピル、3 - カルバモイルプロピル、4 - カルバモイルブチル、5 - カルバモイルペンチル、6 - カルバモイルヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - カルバモイルエチル、2 - メチル - 3 - カルバモイルプロピル、N - メチルカルバモイルメチル、N, N - ジメチルカルバモイルメチル、N, N - ジエチルカルバモイルメチル、N - メチル - N - エチルカルバモイルメチル、N - メチルカルバモイルメチル、2 - (N - メチルカルバモイル) エチル、2 - (N - エチルカルバモイル) エチル基等を挙げることができる。

20

## 【0063】

ウレイド低級アルキル基としては、ウレイド基を 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 3 個有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を挙げることができる。より具体的には、例えば、ウレイドメチル、2 - ウレイドエチル、1 - ウレイドエチル、3 - ウレイドプロピル、2, 3 - ジウレイドプロピル、4 - ウレイドブチル、3, 4 - ジウレイドブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ウレイドエチル、5 - ウレイドペンチル、6 - ウレイドヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - ウレイドプロピル、2 - メチル - 3 - ウレイドプロピル、2, 3, 4 - トリウレイドブチル、ペルウレイドヘキシル基等が含まれる。

30

## 【0064】

アリール低級アルケニル基としては、前記例示のアリール基を有する前記例示の低級アルケニル(好ましくは 1 ~ 3 個有する炭素数 1 ~ 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基) を挙げることができる。より具体的には、例えば、2 - フェニルエテニル、3 - フェニル - 2 - プロペニル、3 - [(1 - 、または 2 - ) ナフチル] - 2 - プロペニル、4 - フェニル - 2 - ブテニル、4 - フェニル - 3 - ブテニル、4 - フェニル - 1, 3 - ブタジエニル、5 - フェニル - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニル、5 - フェニル - 2, 4 - ヘキサジエニル、5 - フェニル - 3 - ペンテニル、3 - フェニル - 2 - プロペニル、3 - (1 - ナフチル) - 2 - プロペニル、4 - (2 - ナフチル) - 2 - ブテニル、4 - (1 - ナフチル) - 3 - ブテニル、4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ブタジエニル、5 - (1 - ナフチル) - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニル、5 - (2 - ナフチル) - 2, 4 - ヘキサジエニル、5 - (1 - ナフチル) - 3 - ペンテニル、3 - (2 - ナフチル) - 2 - プロペニル、2 - (1 - ナフチル) エテニル基等が含まれる。

40

## 【0065】

シクロ C3 - C8 アルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を挙げることができる。

50

## 【 0 0 6 6 】

シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基としては、前記例示のシクロC3 - C8アルキル基を1～3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、2 - シクロプロピルエチル、1 - シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、3 - シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2 - シクロヘキシルエチル、3 - シクロヘキシルプロピル、4 - シクロヘキシルブチル、5 - シクロヘプチルペンチル、6 - シクロオクチルヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - シクロヘキシルエチル、2 - メチル - 3 - シクロプロピルプロピル基等が含まれる。

10

## 【 0 0 6 7 】

シアノ低級アルキル基としては、シアノ基を1個有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、シアノメチル、2 - シアノエチル、1 - シアノエチル、3 - シアノプロピル、4 - シアノブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、5 - シアノペンチル、6 - シアノヘキシル、1 - シアノイソプロピル、2 - メチル - 3 - シアノプロピル基等が含まれる。

## 【 0 0 6 8 】

アリールカルボニル低級アルキル基としては、前記例示のアリールカルボニル基を1～3個（好ましくは1個）有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンゾイルメチル、2 - ベンゾイルエチル、1 - ベンゾイルエチル、3 - ベンゾイルプロピル、2, 3 - ジベンゾイルプロピル、4 - ベンゾイルブチル、3, 4 - ジベンゾイルブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ベンゾイルエチル、5 - ベンゾイルペンチル、6 - ベンゾイルヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - ベンゾイルプロピル、2 - メチル - 3 - ベンゾイルプロピル、2, 3, 4 - トリベンゾイルブチル基等が含まれる。

20

## 【 0 0 6 9 】

複素環基置換カルボニル基としては、前記例示の複素環基を有するカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2 - または3 - )チエニルカルボニル、(2 - または3 - )フリルカルボニル、(1 - 、2 - または3 - )ピロリルカルボニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - (2 - 、4 - または5 - )イルカルボニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - (2 - 、5 - または6 - )イルカルボニル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - )クロマニルカルボニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル - (2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - )イルカルボニル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - )ベンゾフリルカルボニル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - )キノリルカルボニル、(2 - 、4 - または5 - )チアゾリルカルボニル、(2 - 、3 - または4 - )ピリジルカルボニル、1H - イミダゾール(1 - 、2 - 、4 - または5 - )イルカルボニル、1H - インドール - (1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - )イルカルボニル、1H - ベンゾ[d]イミダゾール - (1 - 、2 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - )イルカルボニル、(2 - 、3 - または4 - )モルホリルカルボニル、(1 - 、2 - または3 - )ピロリジニルカルボニル、(1 - 、2 - 、3 - または4 - )ピペリジルカルボニル、(1 - 、2 - 、3 - または4 - )カルバゾリルカルボニル、(3 - 、4 - または5 - )イソキサゾリルカルボニル、1, 2, 4 - トリアゾール - (1 - 、3 - または5 - )イルカルボニル、1, 3, 5 - トリアゾール - (1 - 、2 - または5 - )イルカルボニル、チオモルホリン - (2 - 、3 - または4 - )イルカルボニル基等が挙げられる。

30

40

## 【 0 0 7 0 】

複素環基置換カルボニル低級アルキル基としては、前記例示の複素環基置換カルボニルを1～3個、好ましくは1個有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、[

50

( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] メチル、 2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] エチル、 1 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] エチル、 3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] プロピル、 2 , 3 - ジ [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] プロピル、 4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] ブチル、 3 , 4 - ジ [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] ブチル、 1 , 1 - ジメチル - 2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] エチル、 5 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] ペンチル、 6 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] ヘキシル、 3 , 3 - ジメチル - 3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] プロピル、 2 - メチル - 3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] プロピル、 2 , 3 , 4 - トリ [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] ブチル、 1 - ピペリジルカルボニルメチル基等が含まれる。

10

## 【 0 0 7 1 】

アリールオキシ基としては、例えば、フェニルオキシ、ピフェニルオキシ、ナフチルオキシ基等を挙げることができる。アリールオキシの具体例としては、フェニルオキシ、( 2 - 、 3 - 、 または 4 - ) ピフェニルオキシ、( 1 - 、 または 2 - ) ナフチルオキシ、( 1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - または 9 - ) 9 H - フルオレニルオキシ基等が挙げられる。

## 【 0 0 7 2 】

アリール低級アルコキシ基としては、前記例示のアリール基を 1 ~ 3 個、好ましくは 1 個有する前記例示の低級アルコキシ基 ( 好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基 ) を挙げることができる。アリール低級アルコキシ基の具体例としては、ベンジルオキシ、 1 - フェニルエトキシ、 2 - フェニルエトキシ、 1 - メチル - 1 - フェニルエトキシ、 3 - フェニルプロポキシ、 1 , 1 - ジメチル - 2 - フェニルエトキシ、 1 , 1 - ジメチル - 3 - フェニルプロポキシ、 1 - フェニルプトキシ、 2 - フェニルプトキシ、ナフチルメトキシ基等が含まれる。

20

## 【 0 0 7 3 】

飽和複素環基としては、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を 1 ~ 4 個有する 5 ~ 1 5 員の単環、二項環または三項環の飽和複素環基を挙げることができる。このような飽和複素環基には、( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル、( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル、( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペラジル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル基等が含まれる。

30

## 【 0 0 7 4 】

飽和複素環基を有する低級アルコキシ基としては、アルコキシ部分が前記例示の低級アルコキシ基であり、前記例示の飽和複素環基を有するアルコキシ基を挙げることができる。このような飽和複素環基を有する低級アルコキシ基には、 2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] エトキシ、 3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] プロピロキシ、 4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] ブトキシ、 5 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] ペンチルオキシ基等が含まれる。

## 【 0 0 7 5 】

アミノ低級アルキル基としては、アミノ基を 1 ~ 5 個、好ましくは 1 個有する、前記例示の低級アルキル基 ( 好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基 ) を挙げることができる。このようなアミノ低級アルキル基は、より具体例には、アミノメチル、 2 - アミノエチル、 1 - アミノエチル、 3 - アミノプロピル、 4 - アミノブチル、 5 - アミノペンチル、 6 - アミノヘキシル、 1 , 1 - ジメチル - 2 - アミノエチル、 2 - メチル - 3 - アミノプロピル基等が含まれる。

40

## 【 0 0 7 6 】

アミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基としては、前記例示のアミノ低級アルキル基を 1 ~ 2 個有する、 1 ~ 3 個のカルバモイル基で置換した炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、このアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基には、 2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) カルバモイル ] エチル基等が含まれる。

50

## 【 0 0 7 7 】

低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基としては、アミノ基上に置換基として、前記例示の低級アルコキシカルボニル基を有することのある、前記例示のアミノ低級カルバモイル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、この低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基には、2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) カルバモイル ] エチル、2 - { N - [ 2 - ( N - t - ブトキシカルボニルアミノ ) エチル ] カルバモイル } エチル基等が含まれる。

## 【 0 0 7 8 】

カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシ基を1 ~ 3個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、カルボキシメチル、2 - カルボキシエチル、1 - カルボキシエチル、1 - カルボキシ - 1 - メチルエチル、3 - カルボキシプロピル、2, 3 - ジカルボキシプロピル、4 - カルボキシブチル、3, 4 - ジカルボキシブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - カルボキシエチル、5 - カルボキシペンチル、6 - カルボキシヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - カルボキシプロピル、2 - メチル - 3 - カルボキシプロピル、2, 3, 4 - トリカルボキシブチル基等が含まれる。

## 【 0 0 7 9 】

低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基としては、置換基として、前記例示の低級アルカノイル基及び前記例示の低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を1 ~ 2個有することのあるアミノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、このような低級アルカノイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基には、アミノ、N - アセチルアミノ、N - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ基等が含まれる。

## 【 0 0 8 0 】

低級アルキルチオ基としては、アルキル部分が炭素数1 ~ 6の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であるアルキルチオ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、イソブチルチオ、t e r t - ブチルチオ、s e c - ブチルチオ、n - ペンチルチオ、1 - エチルプロピルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、n - ヘキシルチオ、1, 2, 2 - トリメチルプロピルチオ、3, 3 - ジメチルブチルチオ、2 - エチルブチルチオ、イソヘキシルチオ、3 - メチルペンチルチオ基等が含まれる。

## 【 0 0 8 1 】

一般式(1)における上記(16)で定義される $R^2$ としては、前記例示のアリール基を1 ~ 3個、好ましくは1個有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。ここで、アリール基上には、一般式(1)における上記(16.1) - (16.18)で定義される置換基からなる群から選ばれた置換基を1 ~ 3個、好ましくは1 ~ 2個、より好ましくは1個有していてもよい。このような $R^2$ の具体例としては、ベンジル、2 - フェニルエチル、(2 -、3 - または4 - )ヒドロキシベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - )ヒドロキシフェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - )メトキシベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - )メトキシフェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - )ピフェニルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - )ピフェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - )フェノキシベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - )フェノキシフェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - )ベンジルオキシベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - )ベンジルオキシフェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - ) { 2 - [(2 -、3 - または4 - )モルホリニル]エチル } ベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) { 2 - [(2 -、3 - または4 - )モルホリニル]エチル } フェニル]エチル、(2 -、3 - または4 - ) { 3 - [(2 -、3 - または4 - )モルホリニル]プロピル } ベンジル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) { 3 - [(

10

20

30

40

50

2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル } プロピル } フェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル ] プチル } ベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) { 4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル ] プチル } フェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 5 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル ] ベンチル } ベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) { 5 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル ] ベンチル } フェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) アセチルオキシベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) アセチルオキシフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) メチルベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) メチルフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) トリフルオロメチルベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) トリフルオロメチルフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) カルバモイル ] エチル } ベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) カルバモイル ] エチル } フェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) 2 - { N - [ 2 - ( N - t - プトキシカルボニルアミノ ) エチル ] カルバモイル } エチルベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) 2 - { N - [ 2 - ( N - t - プトキシカルボニルアミノ ) エチル ] カルバモイル } エチルフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ 2 - カルボキシエチル ] ベンジル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ 2 - カルボキシエチル ] フェニル } エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ 2 - t e r t - プトキシ - カルボニルエチル ] ベンジル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ 2 - t e r t - プトキシ - カルボニルエチル ] フェニル } エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) クロロベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) クロロフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) フルオロベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) フルオロフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) プロモベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) プロモフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) ヨードベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ヨードフェニル ] エチル、( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジクロロベンジル、2 - [ ( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジクロロフェニル ] エチル、( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジフルオロベンジル、2 - [ ( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジフルオロフェニル ] エチル、( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジプロモフェニル、2 - [ ( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジプロモフェニル ] エチル、( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジヨードベンジル、2 - [ ( 2、3 -、2、4 -、2、5 -、2、6 -、3、4 - または 3、5 - ) ジヨードフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) ニトロベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ニトロフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) アミノベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) アミノフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) N - t e r t - プトキシカルボニルアミノベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - t e r t - プトキシカルボニルアミノフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) N - アセチルアミノベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - アセチルアミノフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) シアノベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) シアノフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) メチルチオベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) メチルチオフェニル ] エチル、( 2 -、3 - または 4 - ) メチルスルホニルベンジル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) メチルスルホニルフェニル ] エチル基等が挙げられる。

【 0 0 8 2 】

モルホリニル低級アルキル基としては、モルホリニル基を 1 ~ 2 個 ( 好ましくは 1 個 ) 有する前記例示の低級アルキル基 ( 好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基 ) を挙げることができる。より具体的には、例えば、2 - モルホリニルメチル、3 - モルホリニルメチル、4 - モルホリニルメチル、2 - ( 2 - モルホリニル ) エチル、2 - ( 3 - モルホリニル ) エチル、2 - ( 4 - モルホリニル ) エチル、1 - ( 2 - モルホリニル ) エチル、1 - ( 3 - モルホリニル ) エチル、1 - ( 4 - モルホリニル ) エチル、3 -

10

20

30

40

50

(2 - モルホリニル) プロピル、3 - (3 - モルホリニル) プロピル、3 - (4 - モルホリニル) プロピル、4 - (2 - モルホリニル) ブチル、4 - (3 - モルホリニル) ブチル、4 - (4 - モルホリニル) ブチル、5 - (2 - モルホリニル) ペンチル、5 - (3 - モルホリニル) ペンチル、5 - (4 - モルホリニル) ペンチル、6 - (2 - モルホリニル) ヘキシル、6 - (3 - モルホリニル) ヘキシル、6 - (4 - モルホリニル) ヘキシル、3 - メチル - 3 - (2 - モルホリニル) ブチル、3 - メチル - 3 - (3 - モルホリニル) ブチル、3 - メチル - 3 - (4 - モルホリニル) ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - (2 - モルホリニル) エチル、1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリニル) エチル、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - モルホリニル) エチル基等が含まれる。

【0083】

モルホリニルカルボニル基としては、(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル基を挙げることができる。

【0084】

置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基としては、置換基として、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)及び前記例示の低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を1~2個有することのあるアミノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N, N - ジブチルアミノ、N - メチルスルホニルアミノ基等が含まれる。

【0085】

低級アルキル基を有することのある複素環基としては、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~3個有することのある複素環基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1 -、2 -、3 - または 4 -) ピペリジル、1H - イミダゾール(1 -、2 -、4 - または 5 -) イル、1, 2, 4 - トリアゾール - (1 -、3 - または 5 -) イル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル基等が含まれる。

【0086】

モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基としては、前記例示のモルホリニルカルボニル基を1~3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルコキシ基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基)を例示できる。より具体的には、例えば、(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニルメトキシ、2 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] エトキシ、1 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] エトキシ、2, 2 - ジ[(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] エトキシ、2 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] - 1 - メチルエトキシ、2 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] - 1 - エチルエトキシ、3 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] プロポキシ、4 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] ブトキシ、1 - メチル - 3 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] プロポキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] エトキシ、5 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] ペンチルオキシ、6 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] ヘキシルオキシ、1 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] - 1 - メチルエトキシ、2 - メチル - 3 - [(2 -、3 - または 4 -) モルホリニルカルボニル] プロポキシ基等が含まれる。

【0087】

アリアル基(アリアル環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい)としては、アリアル環上にピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい前記例示のアリアル基を挙げることができる。ここで、当該ピペラジン環は、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~3個有していてもよい。より具体的には、例えば、この

10

20

30

40

50

ようなアリール基（アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）には、フェニル、4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) フェニル、3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) フェニル基等が含まれる。

【 0 0 8 8 】

アリール低級アルキル基としては、前記例示のアリール基を 1 ~ 3 個、好ましくは 1 個有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、2, 3 - ジフェニルプロピル、4 - フェニルブチル、3, 4 - ジフェニルブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - フェニルエチル、5 - フェニルペンチル、6 - フェニルヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - フェニルブチル、2 - メチル - 3 - フェニルプロピル、2, 3, 4 - トリフェニルブチル基等が含まれる。

【 0 0 8 9 】

アリール低級アルキル基 [ アリール基上には、水酸基；アリール低級アルコキシ基；低級アルカノイルオキシ基；低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；ハロゲン原子；アリールオキシ基；置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；ハロゲン置換または未置換低級アルキル基；低級アルキル基を有することのある複素環基；モルホリニルカルボニル低級アルコキシ基；及びアリール基（アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有していてもよい ] としては、アリール基上に水酸基；前記例示のアリール低級アルコキシ基；前記例示の低級アルカノイルオキシ基；前記例示の低級アルコキシ基；カルボキシ基；前記例示の低級アルコキシカルボニル基；前記例示のハロゲン原子；前記例示のアリールオキシ基；前記例示の置換基として低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるアミノ低級アルキル基；前記例示のハロゲン置換または未置換低級アルキル基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのある複素環基；前記例示のモルホリニルカルボニル低級アルコキシ基；及び前記例示のアリール基（アリール環上には、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が置換していてもよい）からなる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個有していてもよい前記例示のアリールアルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ヒドロキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ヒドロキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ベンジルオキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ベンジルオキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) アセチルオキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) アセチルオキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) エトキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) エトキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) プロキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) プロキシフェニル ] プロピル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、3 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) カルボキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) カルボキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシカルボニルベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシカルボニルフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) フルオロベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) フルオロフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェノキシベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェノキシフェニル ] プロピル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) アミノベンジル、3 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - )

10

20

30

40

50

アミノフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)N, N-ジメチルアミノベンジル、3-[ (2-、3-または4-)N, N-ジメチルアミノフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)N, N-ジエチルアミノベンジル、3-[ (2-、3-または4-)N, N-ジエチルアミノフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)N, N-ジブチルアミノベンジル、3-[ (2-、3-または4-)N, N-ジブチルアミノフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)N-メチルスルホニルアミノベンジル、3-[ (2-、3-または4-)N-メチルスルホニルアミノフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)ベンジル、3-[ (2-、3-または4-)(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)フェニル]プロピル、(2-、3-または4-)トリフルオロメチルベンジル、3-[ (2-、3-または4-)トリフルオロメチルフェニル]プロピル、(2-、3-または4-)[ (1-、2-、3-または4-)ピペリジル]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[ (1-、2-、3-または4-)ピペリジル]フェニル}プロピル、(2-、3-または4-)[1H-イミダゾール(1-、2-、4-または5-)イル]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[1H-イミダゾール(1-、2-、4-または5-)イル]フェニル}プロピル、(2-、3-または4-)[1, 2, 4-トリアゾール-(1-、3-または5-)イル]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[1, 2, 4-トリアゾール-(1-、3-または5-)イル]フェニル}プロピル、(2-、3-または4-)[4-メチル-1-ピペラジニル]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[4-メチル-1-ピペラジニル]フェニル}プロピル、(2-、3-または4-)[(2-、3-または4-)モルホリニルカルボニルメトキシ]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[(2-、3-または4-)モルホリニルカルボニルメトキシ]フェニル}プロピル、(2-、3-または4-)[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]ベンジル、3-{ (2-、3-または4-)[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]フェニル}プロピル基等が含まれる。

【0090】

複素環基置換低級アルキル基としては、前記例示の複素環基を1~3個(好ましくは1個)有する前記例示のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、[(2-、3-または4-)ピリジル]メチル、2-[ (2-、3-または4-)ピリジル]エチル、1-[ (2-、3-または4-)ピリジル]エチル、3-[ (2-、3-または4-)ピリジル]プロピル、2, 3-ジ[(2-、3-または4-)ピリジル]プロピル、4-[ (2-、3-または4-)ピリジル]ブチル、3, 4-ジ[(2-、3-または4-)ピリジル]ブチル、1, 1-ジメチル-2-[ (2-、3-または4-)ピリジル]エチル、5-[ (2-、3-または4-)ピリジル]ペンチル、6-[ (2-、3-または4-)ピリジル]ヘキシル、3, 3-ジメチル-3-[ (2-、3-または4-)ピリジル]プロピル、2-メチル-3-[ (2-、3-または4-)ピリジル]プロピル、2, 3, 4-トリ[(2-、3-または4-)ピリジル]ブチル、(2-または3-)チエニルメチル、(2-または3-)フリルメチル、(1-、2-または3-)ピロリルメチル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソール-(2-、4-または5-)イルメチル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-(2-、5-または6-)イルメチル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-)クロマニルメチル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル-(2-、3-、4-、5-、6-または7-)イルメチル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-)キノリルメチル、(2-、4-または5-)チアゾリルメチル、1H-イミダゾール(1-、2-、4-または5-)イルメチル、1H-インドール-(1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-)イルメチル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-(1-、2-、4-、5-、6-または7-)イルメチル、(2-、3-または4-)モルホリニルメチル、(1-、2-または3-)ピロリジニルメチル、(1-、2-、3-または4-)ピペリジニルメチル、(1-、2-、3-または4-)カルバゾリルメチル、(3-、4-または5-)イソキサゾリルメチル、2-[ (2-または3-

10

20

30

40

50

)チエニル]エチル、2-[ (2-または3-)フリル]エチル、2-[ (1-、2-または3-)ピロリル]エチル、2-[ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-(2-、4-または5-)イル]エチル、2-[2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-(2-、5-または6-)イル]エチル、2-[ (2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-)クロマニル]エチル、2-[2,3-ジヒドロベンゾフリル-(2-、3-、4-、5-、6-または7-)イル]エチル、2-[ (2-、3-、4-、5-、6-または7-)ベンゾフリル]エチル、2-[ (2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-)キノリル]エチル、2-[ (2-、4-または5-)チアゾリル]エチル、2-[1H-イミダゾール(1-、2-、4-または5-)イル]エチル、2-[1H-インドール-(1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-)イル]エチル、2-[1H-ベンゾ[d]イミダゾール-(1-、2-、4-、5-、6-または7-)イル]エチル、2-[ (2-、3-または4-)モルホリニル]エチル、2-[ (1-、2-または3-)ピロリジニル]エチル、2-[ (1-、2-、3-または4-)ピペリジル]エチル、2-[ (1-、2-、3-または4-)カルバゾリル]エチル、2-[ (3-、4-または5-)イソキサゾリル基等が含まれる。

【0091】

ハロゲン有することのあるアリール基としては、ハロゲン原子を1~7個、好ましくは1~5個、より好ましくは1~2個有することのある前記例示のアリール基を挙げることができる。より具体的には、例えば、フェニル、(2-、3-、または4-)ピフェニル、(1-、または2-)ナフチル、(1-、2-、3-、4-または9-)9H-フルオレニル、(2-、3-、または4-)クロロフェニル、(2-、3-、または4-)フルオロフェニル、(2-、3-、または4-)プロモフェニル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)クロロ-1-ナフチル、(1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)クロロ-2-ナフチル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)フルオロ-1-ナフチル、(1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)フルオロ-2-ナフチル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)プロモ-1-ナフチル、(1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)ヨード-2-ナフチル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジヨードフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,4,5-テトラクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2,4-ジクロロ-1-ナフチル、2,3-ジフルオロ-1-ナフチル、3,4-ジプロモ-1-ナフチル、3,5,7-トリクロロナフチル、3,4,5,7-テトラフルオロ-1-ナフチル、2,3,4,5,7-ペンタクロロ-1-ナフチル、2,3,4,5,6,7-ヘキサフルオロ-1-ナフチル、ヘプタクロロ-1-ナフチル、2,3-ジプロモフェニル、2,4,6-トリプロモフェニル、2-フルオロ-5-クロロ-1-ナフチル基等が挙げられる。

【0092】

複素環基置換低級アルキル基[複素環基上には、低級アルキル基；ハロゲン原子；ハロゲンを有することのあるアリール基；ヒドロキシスルホニル基；カルボキシ基；ヒドロキシ低級アルキル基；及びオキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい]としては、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)；前記例示のハロゲン原子；前記例示のハロゲンを有することのあるアリール基；ヒドロキシスルホニル基；カルボキシ基；前記例示のヒドロキシ低級アルキル基；及びオキシ基からなる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい、前記例示の複素環基置換低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1H-イミダゾール-2-イルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル、2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル、4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル、2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルメチル、2-チエニルメチル、5-クロロ-2-チエニルメチル、5-カルボキシ-2-チエニルメチル、5-エチル-2-チエニルメチル、3-メチル-5-チ

10

20

30

40

50

エニルメチル、(2-または3-)フリルメチル、5-メチル-(2-または3-)フリルメチル、5-ヒドロキシスルホニル-(2-または3-)フリルメチル、5-カルボキシ-(2-または3-)フリルメチル、1-(6-クロロフェニル)-5-ピロリルメチル、5-メチル-3-イソキサゾリルメチル、3,5-ジメチル-4-イソキサゾリルメチル、3-メチル-2-ベンゾチエニルメチル、チアゾール-(2-,4-または5-)イルメチル、5-フェニルチアゾール-2-イルメチル、5-メチルチアゾール-2-イルメチル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルメチル、1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルメチル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-(4-または5-)イルメチル、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-(4-または5-)イルメチル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イルメチル、9-エチル-カルバゾール-3-イルメチル、(2-,3-または4-)ピリジルメチル、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル、4-ブチル-2-ピリジルメチル、6,7-ジヒドロイミダゾ[2.1-b][1.3]オキサジン-2-イルメチル、6,6-ジエチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[2.1-b]オキサゾール-6-イルメチル、2,2-ジエチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-6-イルメチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、2-(1-ピペリジル)エチル、3-(1-メチル-2-ピペリジル)プロピル、2-(4-モルホリニル)エチル、1-n-ヘキシル-5-テトラゾリルメチル、2-イミダゾ[1,2-a]ピリジルメチル、(2-,4-または8-)キノリルメチル、1H-インドール-(2-,3-または7-)イルメチル、2-ベンゾフリルメチル、2,3-ジヒドロベンソフル-4-イルメチル、2-(1-アゼパニル)エチル基等が含まれる。

10

20

## 【0093】

複素環基置換低級アルケニル基としては、前記例示の複素環基を1~3個、好ましくは1個有するトランス体及びシス体の両者を包含する前記例示の低級アルケニル基(好ましくは二重結合を1~3個有する炭素数2から6の直鎖または分枝鎖状アルケニル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、2-[(2-,3-または4-)ピリジル]エテニル、3-[(2-,3-または4-)ピリジル]-2-プロペニル、4-[(2-,3-または4-)ピリジル]-2-ブテニル、4-[(2-,3-または4-)ピリジル]-3-ブテニル、4-[(2-,3-または4-)ピリジル]-1,3-ブタジエニル、5-[(2-,3-または4-)ピリジル]-1,3,5-ヘキサトリエニル、5-[(2-,3-または4-)ピリジル]-2,4-ヘキサジエニル、5-[(2-,3-または4-)ピリジル]-3-ペンテニル、3-[(2-,3-または4-)ピリジル]-1-プロペニル、3-(2-フリル)-2-プロペニル基等が含まれる。

30

## 【0094】

カルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基またはシクロC3-C8アルキル基を有していてもよい)としては、カルバモイル基を1~3個有する前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。カルバモイル部分には、前記例示の低級アルキル基または前記例示のシクロC3-C8アルキル基を有していてもよい。より具体的には、例えば、このようなカルバモイル低級アルキル基(カルバモイル基のアミノ基に低級アルキル基またはシクロC3-C8アルキル基を有していてもよい)には、カルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、N-シクロヘキシルカルバモイルメチル基等が含まれる。

40

## 【0095】

アミジノ低級アルキル基としては、アミジノ基を1~3個有する、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、アミジノメチル、2-アミジノエチル、3-アミジノプロピル、4-アミジノブチル、5-アミジノプロピル、6-アミジノヘキシル、1-アミジノエチル、1,1-ジメチル-2-アミジノエチル、2-メチル-3-アミジノプロピル、2,2-ジアミジノエチル、2,2,2-トリアミジノエチル基等が含まれる。

## 【0096】

50

低級アルコキシ低級アルカノイル基としては、前記例示の低級アルコキシ基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基）を 1 ~ 3 個、好ましくは 1 個有する、前記例示の低級アルカノイル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基）を例示できる。より具体的には、例えば、メトキシメチルカルボニル、2 - メトキシエチルカルボニル、1 - エトキシエチルカルボニル、2 - エトキシエチルカルボニル、2 - イソプトキシエチルカルボニル、2, 2 - ジメトキシエチルカルボニル、2 - メトキシ - 1 - メチルエチルカルボニル、2 - メトキシ - 1 - エチルエチルカルボニル、3 - メトキシプロピルカルボニル、3 - エトキシプロピルカルボニル、3 - イソプトキシプロピルカルボニル、3 - n - プロキシプロピルカルボニル、4 - n - プロキシブチルカルボニル、1 - メチル - 3 - イソプトキシプロピルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - n - ペンチルオキシエチルカルボニル、5 - n - ヘキシルオキシペンチルカルボニル、1 - エトキシイソプロピルカルボニル、2 - メチル - 3 - メトキシプロピルカルボニル基等が含まれる。

10

## 【0097】

アミノ低級アルキルカルボニル基としては、アルキル部分が、アミノ基を 1 ~ 5 個、好ましくは 1 個有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）である、アルキルカルボニル基を挙げることができる。このようなアミノ低級アルキルカルボニル基は、より具体例には、アミノメチルカルボニル、2 - アミノエチルカルボニル、1 - アミノエチルカルボニル、3 - アミノプロピルカルボニル、4 - アミノブチルカルボニル、5 - アミノペンチルカルボニル、6 - アミノヘキシルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエチルカルボニル、2 - メチル - 3 - アミノプロピルカルボニル基等が含まれる。

20

## 【0098】

アミノ低級アルキルカルボニル基 [アミノ基上には、低級アルカノイル基；低級アルキル基；アリール基；およびアミジノ基からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい] としては、前記例示の低級アルカノイル基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；前記例示のアリール基；及びアミジノ基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 2 個置換していてもよい、前記例示のアミノ低級アルキルカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、N - アセチルアミノメチルカルボニル、N - ホルミルアミノメチルカルボニル、N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル、N, N - ジエチルアミノメチルカルボニル、2 - N - フェニルアミノエチルカルボニル、N - アミジノアミノメチルカルボニル、基等が含まれる。

30

## 【0099】

置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有することのあるアミノ基としては、置換基として、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）及び前記例示の低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N, N - ジブチルアミノ、N - アセチルアミノ基等が含まれる。

## 【0100】

オキソ基を有することのある複素環基としては、オキソ基を 1 個有することのある前記例示の複素環基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2 - または 3 - )チエニル、(2 - または 3 - )フリル、(1 - 、2 - または 3 - )ピロリル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - (2 - 、4 - または 5 - )イル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - (2 - 、5 - または 6 - )イル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または 8 - )クロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル - (2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または 7 - )イル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または 7 - )ベンゾフリル、(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または 8 - )キノリル、(2 - 、4 - または 5 - )チアゾリル、(2 - 、3 - または 4 - )ピリジル、1H - イミダゾール (1 - 、2 - 、4 - または 5 - )イル、1H - インドール - (1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、

40

50

6 - または 7 - ) イル、1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - ( 1 - 、 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) イル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル、( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル、( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル、( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) カルバゾリル、( 3 - 、 4 - または 5 - ) イソキサゾリル、チオモルホリン - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) イル、1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - ( 1 - 、 3 - または 5 - ) イル、1 H - ( 3 - 、 4 - または 5 - ) ピラゾリル、1 H - 1 , 3 , 4 - トリアゾール - ( 1 - 、 2 - または 5 - ) イル、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル基等が含まれる。

【 0 1 0 1 】

アリールカルボニル基 [ アリール基上には、低級アルコキシ基 ; 置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有することのあるアミノ基 ; アリール基 ; ニトロ基 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; アリールオキシ基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; 低級アルカノイルオキシ基 ; グアニジノ基 ; スルファモイル基 ; オキソ基を有することのある複素環基からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい ] としては、アリール基部分が前記例示の低級アルコキシ基 ; 前記例示の置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基を少なくとも 1 個有することのあるアミノ基 ; 前記例示のアリール基 ; ニトロ基 ; 前記例示のハロゲン原子 ; 前記例示の低級アルキル基 ( 好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基 ) ; 前記例示のアリールオキシ基 ; 前記例示の低級アルコキシカルボニル基 ; 前記例示の低級アルカノイルオキシ基 ; グアニジノ基 ; スルファモイル基 ; 前記例示のオキソ基を有することのある複素環基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい、前記例示のアリールカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンゾイル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - アセチルアミノフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ニトロフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) N , N - ジメチルアミノフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) クロロフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチルフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェノキシフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシカルボニルフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) アセチルオキシフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) グアニジノフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) スルファモイルフェニルカルボニル、2 , 4 - ジクロロ - 5 - スルファモイルフェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - ピロリル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - ピラゾリル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - チオモルホリニル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - モルホリニル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - イミダゾリル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 , 3 , 5 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル基等が含まれる。

【 0 1 0 2 】

アリール低級アルカノイル基としては、前記例示のアリール基を 1 ~ 2 個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、アリール低級アルカノイル基には、ベンジルカルボニル、2 - フェニルエチルカルボニル、3 - フェニルプロピルカルボニル、4 - フェニルブチルカルボニル、5 - フェニルペンチルカルボニル基等が含まれる。

【 0 1 0 3 】

アリール低級アルカノイル基 [ アリール基上には低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた基が少なくとも 1 個置換していてもよい ] としては、アリール基上に、前記例示の低級アルコキシ基及び前記例示のハロゲン原子が 1 ~ 3 個置換していても

10

20

30

40

50

よい、前記例示のアリール低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンジルカルボニル、2 - フェニルエチルカルボニル、3 - フェニルプロピルカルボニル、4 - フェニルブチルカルボニル、5 - フェニルペンチルカルボニル、3 - クロロ - ベンジルカルボニル、2 - (3 - クロロフェニル)エチルカルボニル、3 - (3 - クロロフェニル)プロピルカルボニル、4 - (3 - クロロフェニル)ブチルカルボニル、5 - (3 - クロロフェニル)フェニルペンチルカルボニル、3 - メトキシベンジルカルボニル、2 - (3 - メトキシフェニル)エチルカルボニル、3 - (3 - メトキシフェニル)プロピルカルボニル、4 - (3 - メトキシフェニル)ブチルカルボニル、5 - (3 - メトキシフェニル)フェニルペンチルカルボニル基等が含まれる。

【0104】

アリール低級アルケニルカルボニル基としては、アリールアルケニル部分が、前記例示のアリール基を有する前記例示の低級アルケニル(好ましくは1~3個有する炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基)であるアリールアルケニルカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、2 - フェニルエテニルカルボニル、3 - フェニル - 2 - プロペニルカルボニル、3 - [(1 - または2 - )ナフチル] - 2 - プロペニルカルボニル、4 - フェニル - 2 - ブテニルカルボニル、4 - フェニル - 3 - ブテニルカルボニル、4 - フェニル - 1, 3 - ブタジエニルカルボニル、5 - フェニル - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、5 - フェニル - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - フェニル - 3 - ペンテニルカルボニル、3 - フェニル - 2 - プロペニルカルボニル、3 - (1 - ナフチル) - 2 - プロペニルカルボニル、4 - (2 - ナフチル) - 2 - ブテニルカルボニル、4 - (1 - ナフチル) - 3 - ブテニルカルボニル、4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ブタジエニルカルボニル、5 - (1 - ナフチル) - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、5 - (2 - ナフチル) - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - (1 - ナフチル) - 3 - ペンテニルカルボニル、3 - (2 - ナフチル) - 2 - プロペニルカルボニル、2 - (1 - ナフチル)エテニル基等が含まれる。

【0105】

アリール低級アルケニルカルボニル基(アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも1個置換していてもよい)としては、アリールアルケニル部分が、前記例示のアリール基を有する前記例示の低級アルケニル(好ましくは1~3個有する炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基)であるアリールアルケニルカルボニル基を挙げることができる。ここで、当該アリール基上には、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~2個有することのあるアミノ基が1~3個(好ましくは1個)置換していてもよい。より具体的には、アリール低級アルケニルカルボニル基(アリール基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ基が少なくとも1個置換していてもよい)には、例えば、2 - フェニルエテニルカルボニル、3 - フェニル - 2 - プロペニルカルボニル、3 - [(1 - 、または2 - )ナフチル] - 2 - プロペニルカルボニル、4 - フェニル - 2 - ブテニルカルボニル、4 - フェニル - 3 - ブテニルカルボニル、4 - フェニル - 1, 3 - ブタジエニルカルボニル、5 - フェニル - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、5 - フェニル - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - フェニル - 3 - ペンテニルカルボニル、4 - (2 - ナフチル) - 2 - ブテニルカルボニル、4 - (1 - ナフチル) - 3 - ブテニルカルボニル、4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - ブタジエニルカルボニル、5 - (1 - ナフチル) - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、5 - (2 - ナフチル) - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - q (2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、又は8 - )N - ブチル - (1 - ナフチル) - 3 - ペンテニルカルボニル、3 - (2 - ナフチル) - 2 - プロペニルカルボニル、2 - (1 - ナフチル)エテニルカルボニル、5 - (1 - ナフチル) - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - [(2 - 、3 - 、または4 - )アミノフェニル] - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニルカルボニル、5 - [(2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、または8 - )アミノ - 1 - ナフチル] - 2, 4 - ヘキサジエニルカルボニル、5 - [(1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、

10

20

30

40

50

6 -、7 -、または8 - ) アミノ - 2 - ナフチル ] - 3 - ペンテニルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 - または4 - ) N , N - ジメチルアミノフェニル ] エテニルカルボニル基等が含まれる。

【 0 1 0 6 】

アリールオキシ低級アルカノイル基としては、アリール部分が、フェニル、ピフェニル、ナフチル、9 H - フルオレニル等であるアリールオキシ基を1 ~ 3 個、好ましくは1 個有する、前記例示の低級アルカノイル基 ( 好ましくは炭素数1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基 ) を挙げることができる。このようなアリールオキシ低級アルカノイルの具体例としては、フェノキシメチルカルボニル、2 - フェノキシエチルカルボニル、3 - フェノキシプロピルカルボニル、4 - フェノキシブチルカルボニル、5 - フェノキシペンチルカルボニル、( 1 - または2 - ) ナフトキシメチルカルボニル、2 - [ ( 1 - または2 - ) ナフトキシ ] エチルカルボニル、3 - [ ( 1 - または2 - ) ナフトキシ ] プロピルカルボニル、4 - [ ( 1 - または2 - ) ナフトキシ ] ブチルカルボニル、5 - [ ( 1 - または2 - ) ナフトキシ ] ペンチルカルボニル、( 1 -、2 -、3 -、4 - または9 - ) 9 H - フルオレニルオキシメチルカルボニル基等が含まれる。

【 0 1 0 7 】

アリールオキシ低級アルカノイル基 ( アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1 個置換していてもよい ) としては、アリール部分が前記例示のアリール基であるアリールオキシ基を1 ~ 3 個、好ましくは1 個有する、前記例示の低級アルカノイル基 ( 好ましくは炭素数1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基 ) を挙げることができる。当該アリール基上には、前記例示の低級アルキル基 ( 好ましくは炭素数1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基 ) 及び前記例示の低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1 ~ 3 個置換していてもよい。このようなアリールオキシ低級アルカノイル基 ( アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1 個置換していてもよい ) の具体例としては、フェノキシメチルカルボニル、2 - フェノキシエチルカルボニル、2 - ( 1 -、2 -、3 -、4 - または9 - ) 9 H - フルオレニルオキシエチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、または2 - ) ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) メチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) エチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) n - プロピルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) n - ブチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) n - ペンチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) n - ヘキシルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) イソブチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、または4 - ) tert - ブチルフェノキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) メチル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) メチル - 2 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) エチル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) エチル - 2 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - プロピル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - プロピル - 2 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ブチル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ブチル - 2 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ペンチル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ペンチル - 2 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ヘキシル - 1 - ナフチルオキシ ] エチルカルボニル、2 - [ ( 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 - ) n - ヘキ

10

20

30

40

50

シル - 2 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)イソブチル - 1 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)イソブチル - 2 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)tert - ブチル - 1 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)tert - ブチル - 2 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、または4 -)メトキシフェノキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)メトキシ - 1 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)メトキシ - 2 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、または4 -)エトキシフェノキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)エトキシ - 1 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - [(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -)エトキシ - 2 - ナフチルオキシ]エチルカルボニル、2 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (3, 4 - ジメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 4 - ジメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 5 - ジメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (3, 4, 5 - トリメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3, 4, 5 - テトラエチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (ペンタメチルフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 4 - ジメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3 - ジメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (3, 4 - ジメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (3, 5, 7 - トリエチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (3, 4, 5, 7 - テトラメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3, 4, 5, 7 - ペンタメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサエチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (ヘプタメチル - 1 - ナフチルオキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3 - ジメトキシフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 3 - ジエトキシフェノキシ)エチルカルボニル、2 - (2, 4, 6 - トリエトキシフェノキシ)エチルカルボニル、3 - フェノキシプロピルカルボニル、2, 3 - ジフェノキシプロピルカルボニル、4 - フェノキシブチルカルボニル、3, 4 - ジフェノキシブチルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - フェノキシエチルカルボニル、5 - フェノキシペンチルカルボニル、3, 3 - ジメチル - 3 - フェノキシプロピルカルボニル、2 - メチル - 3 - フェノキシプロピルカルボニル、2, 3, 4 - トリフェノキシブチルカルボニル、3 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]プロピルカルボニル、2, 3 - ジ[(1 - または2 -)ナフチルオキシ]プロピルカルボニル、4 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]ブチルカルボニル、3, 4 - ジ[(1 - または2 -)ナフチルオキシ]ブチルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]エチルカルボニル、5 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]ペンチルカルボニル、6 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]ヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]プロピルカルボニル、2 - メチル - 3 - [(1 - または2 -)ナフチルオキシ]プロピルカルボニル、2, 3, 4 - トリ[(1 - または2 -)ナフチルオキシ]ブチルカルボニル、(2 -、3 - または4 -)メチルフェノキシメチルカルボニル、(2 -、3 - または4 -)メトキシフェノキシメチルカルボニル、2 - [(2 -、3 - または4 -)メチルフェノキシ]エチルカルボニル、2 - [(2 -、3 - または4 -)メトキシフェノキシ]エチルカルボニル基等が挙げられる。

【0108】

アリールチオ低級アルカノイル基としては、アリール部分が前記例示のアリール基であるアリールチオ基を1~2個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、アリールチオ低級アルカノイル基には、フェニルチオメチルカルボニル、2 - フェニルチオエチルカルボニル、3 - フェニルチオプロピルカルボニル

10

20

30

40

50

、4 - フェニルチオブチルカルボニル、5 - フェニルチオペンチルカルボニル基等が含まれる。

【0109】

アリールカルボニル低級アルカノイル基としては、アリール部分が前記例示のアリール基であるアリールカルボニル基を1～2個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、アリールカルボニル低級アルカノイル基には、ベンゾイルメチルカルボニル、2 - ベンゾイルエチルカルボニル、3 - ベンゾイルプロピルカルボニル、4 - ベンゾイルブチルカルボニル、5 - ベンゾイルペンチルカルボニル基等が含まれる。

【0110】

シクロC3 - C8アルキルカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル基等を挙げることができる。

【0111】

シクロC3 - C8アルキルカルボニル基（シクロC3 - C8アルキル基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい）としては、前記例示のシクロC3 - C8アルキルカルボニル基を挙げることができる。ここで当該シクロC3 - C8アルキル基上には前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるアミノ低級アルキル基が1～3個置換していてもよい。より具体的には、例えば、このようなシクロC3 - C8アルキルカルボニル基（シクロC3 - C8アルキル基上には低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい）には、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、（1 - 、2 - または3 - ）N, N - ジメチルアミノメチルシクロペンチルカルボニル、（1 - 、2 - 、3 - または4 - ）N, N - ジメチルアミノメチルシクロヘキシルカルボニル基等が含まれる。

【0112】

シクロC3 - C8アルキル低級アルカノイル基としては、前記例示のシクロC3 - C8アルキル基を1～3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルカノイル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、2 - シクロプロピルエチルカルボニル、1 - シクロブチルエチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、3 - シクロペンチルプロピルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、2 - シクロヘキシルエチルカルボニル、4 - シクロヘキシルブチルカルボニル、5 - シクロヘプチルペンチルカルボニル、6 - シクロオクチルヘキシルカルボニル、1, 1 - ジアセチル - 2 - シクロヘキシルエチルカルボニル、2 - アセチル - 3 - シクロプロピルプロピルカルボニル基等が含まれる。

【0113】

アダマンタニル低級アルカノイル基としては、アダマンタニル基を1～3個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、（1 - または2 - ）アダマンタニルメチルカルボニル、2 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]エチルカルボニル、1 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]エチルカルボニル、3 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]プロピルカルボニル、4 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]ブチルカルボニル、5 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]ペンチルカルボニル、6 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]ヘキシルカルボニル、1, 1 - ジメチル - 2 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]エチルカルボニル、2 - メチル - 3 - [（1 - または2 - ）アダマンタニル]プロピルカルボニル基等が含まれる。

【0114】

ピロリル基としては、（1 - 、2 - または3 - ）ピロリル基を挙げることができる。

【0115】

10

20

30

40

50

複素環基置換カルボニル基〔複素環基上には、水酸基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；ピロリル基；低級アルキル基；カルバモイル基；低級アルカノイル基；及び；オキソ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい〕としては、複素環基上に、置換基として、水酸基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；ピロリル基；低級アルキル基；カルバモイル基；低級アルカノイル基；及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい前記例示の複素環基置換カルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2-、3-または4-)ピリジルカルボニル、2-ヒドロキシ-3-クロロ-5-ピリジルカルボニル、(3-、4-、5-または6-)ヒドロキシ-2-ピリジルカルボニル、(2-、4-、5-または6-)ヒドロキシ-3-ピリジルカルボニル、(2-、3-、5-または6-)ヒドロキシ-4-ピリジルカルボニル、(3-、4-、5-または6-)クロロ-2-ピリジルカルボニル、(2-、4-、5-または6-)クロロ-3-ピリジルカルボニル、(2-、3-、5-または6-)クロロ-4-ピリジルカルボニル、(3-、4-、5-または6-)メチルチオ-2-ピリジルカルボニル、(2-、4-、5-または6-)メチルチオ-3-ピリジルカルボニル、(2-、3-、5-または6-)メチルチオ-4-ピリジルカルボニル、(3-、4-、5-または6-)(1-ピロリル)-2-ピリジルカルボニル、(2-、4-、5-または6-)(1-ピロリル)-3-ピリジルカルボニル、(2-、3-、5-または6-)(1-ピロリル)-4-ピリジルカルボニル、(2-または3-)フリルカルボニル、(2-または3-)チエニルカルボニル、(1-、2-または3-)ピロリルカルボニル、(2-、4-または5-)チアゾリルカルボニル、2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルカルボニル、4-オキサゾリルカルボニル、3,5-ジメチル-4-オキサゾリルカルボニル、(2-または3-)ピラジニルカルボニル、(3-、5-または6-)メチル-2-ピラジニルカルボニル、(3-、5-または6-)カルバモイル-2-ピラジニルカルボニル、(1-、2-または3-)ピロリジニルカルボニル、1-アセチル-2-ピロリジニルカルボニル、2-オキソ-2-ピロリジニルカルボニル、(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル、1-アセチル-4-ピペリジルカルボニル、4-オキソ-チアゾリジン-(3-または4-)イルカルボニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-6-イルカルボニル、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-6-イルカルボニル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-)クロマニルカルボニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-(2-、4-または5-)イルカルボニル、(2-、3-、4-、5-、6-または7-)ベンゾフリルカルボニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル-(2-、3-、4-、5-、6-または7-)イルカルボニル、2-ベンゾチエニルカルボニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-(1-、2-、4-、5-、6-または7-)イルカルボニル、5,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イルカルボニル、2-ベンゾフリルカルボニル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-(4-または6-)イルカルボニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イルカルボニル、1H-インドール-(2-または3-)イルカルボニル、インドリン-2-イルカルボニル、5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルカルボニル基等が含まれる。

【0116】

複素環基置換低級アルカノイル基としては、前記例示の複素環基を1～3個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、[(2-、3-または4-)ピリジル]メチルカルボニル、2-[(2-、3-または4-)ピリジル]エチルカルボニル、1H-テトラゾール-1-イルメチルカルボニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イルメチルカルボニル、2-[1H-インドール-(1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-)イル]エチルカルボニル、(2-または3-)チエニルメチルカルボニル、(1-または2-)ピペラジニルメチルカルボニル、(1-、2-、3-または4-)ピペリジルメチルカルボニル、2-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]エチルカルボニル、チアゾリジン-(2-、3-、4-または5-)イルメチルカルボニル基等が含まれる。

## 【0117】

複素環基置換低級アルカノイル基（複素環基上には低級アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい）としては、複素環基上に、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）及びオキソ基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい前記例示の複素環基置換低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、[（2-、3-または4-）ピリジル]メチルカルボニル、2-[（2-、3-または4-）ピリジル]エチルカルボニル、1H-テトラゾール-1-イルメチルカルボニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イルメチルカルボニル、2-[1H-インドール-（1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-）イル]エチルカルボニル、（2-または3-）チエニルメチルカルボニル、（1-または2-）ピペラジニルメチルカルボニル、（4-メチル-1-ピペラジニル）メチルカルボニル、（1-、2-、3-または4-）ピペリジルメチルカルボニル、2-[（1-、2-、3-または4-）ピペリジル]エチルカルボニル、チアゾリジン-（2-、3-、4-または5-）イルメチルカルボニル、2,4-ジオキソ-チアゾリジン-（3-または5-）イルメチルカルボニル基等が含まれる。

10

## 【0118】

複素環基置換低級アルケニルカルボニル基としては、前記例示の複素環基置換低級アルケニル基複素環基を有するカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、2-[（2-、3-または4-）ピリジル]エテニルカルボニル、2-[1H-イミダゾール-（1-、2-、4-または5-）イル]エテニルカルボニル、3-[（2-、3-または4-）ピリジル]-2-プロペニルカルボニル、4-[（2-、3-または4-）ピリジル]-2-ブテニルカルボニル、4-[（2-、3-または4-）ピリジル]-3-ブテニルカルボニル、4-[（2-、3-または4-）ピリジル]-1,3-ブタジエニルカルボニル、5-[（2-、3-または4-）ピリジル]-1,3,5-ヘキサトリエニルカルボニル、5-[（2-、3-または4-）ピリジル]-2,4-ヘキサジエニルカルボニル、5-[（2-、3-または4-）ピリジル]-3-ペンテニルカルボニル、3-[（2-、3-または4-）ピリジル]-1-プロペニルカルボニル、3-（2-フリル）-2-プロペニルカルボニル基等が含まれる。

20

## 【0119】

複素環基置換オキシ低級アルカノイル基としては、複素環部分が前記例示の複素環基である複素環基置換オキシ基を1～3個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシメチルカルボニル、3-[1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシ]プロピルカルボニル基等が含まれる。

30

## 【0120】

複素環基上にオキソ基を有することのある複素環基置換オキシ低級アルカノイル基としては、複素環基上にオキソ基を1～2個有することのある前記例示の複素環基置換オキシ低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシメチルカルボニル、3-[1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシ]プロピルカルボニル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシメチルカルボニル、3-[2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-（1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-）イロキシ]プロピルカルボニル基等が含まれる。

40

## 【0121】

複素環基置換チオ低級アルカノイル基としては、複素環部分が前記例示の複素環基であり、アルカノイル部分が前記例示の低級アルカノイル基である複素環基置換チオアルカノ

50

イル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2 -、3 - または 4 - )ピリジルチオメチルカルボニル基が含まれる。

【0122】

C1 - C16アルキル基としては、炭素数1 ~ 16の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、1 - エチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、3, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシル、n - ウンデシル、n - ドデシル、n - トリデシル、n - テトラデシル、n - ペンタデシル、n - ヘキサデシル基等

10

【0123】

C1 - C16アルキルスルホニル基としては、前記例示のC1 - C16アルキル基を有するスルホニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert - ブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、1 - エチルプロピルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルホニル、3, 3 - ジメチルブチルスルホニル、2 - エチルブチルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、3 - メチルペンチルスルホニル、n - ヘプチルスルホニル、n - オクチルスルホニル、n - ノニルスルホニル、n - デシルスルホニル、n - ウンデシルスルホニル、n - ドデシルスルホニル、n - トリデシルスルホニル、n - テトラデシルスルホニル、n - ペンタデシルスルホニル、n - ヘキサデシルスルホニル基等が含まれる。

20

【0124】

アリールスルホニル基(アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい)としては、アリール部分が前記例示のアリール基であるアリールスルホニル基を挙げることができる。当該アリールスルホニル基のアリール部分には、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)及び前記例示の低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が1 ~ 3個(好ましくは1個)置換していてもよい。より具体的には、このようなアリールスルホニル基(アリール基上には低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が少なくとも1個置換していてもよい)には、例えば、4 - メトキシフェニルスルホニル、フェニルスルホニル、4 - メチルフェニルスルホニル基等が含まれる。

30

【0125】

複素環基上に低級アルキル基を有することのある複素環基置換スルホニル基としては、複素環部分が前記例示の複素環基であり、複素環基上に前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1 ~ 3個(好ましくは1個)有することのある複素環基置換スルホニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1 - メチル - 4 - イミダゾリルスルホニル基等が含まれる。

【0126】

一般式(1)における(17.9)で定義される基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>としては、- A<sub>1</sub> - が前記例示の低級アルキレン基または - (C = O) - であり、- Z<sub>1</sub> がピペラジニル基である基を挙げることができる。ここで、Z<sub>1</sub>におけるピペラジン環上には、一般式(1)における(17.9.1) - (17.9.33)で定義される置換基からなる群から選ばれた基が1 ~ 3個、好ましくは1 ~ 2個、より好ましくは1個置換していてもよい。このような基 - A<sub>1</sub> - Z<sub>1</sub>としては、例えば、4 - [(2 -、3 - または 4 - )ベンジル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - {3 - [(2 -、3 - または 4 - )フェニル]プロピル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(2 -、3 - または 4 - )ヒドロキシベンジル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - {3 - [(2 -、3 - または 4 - )ヒドロキシフェニル]プロピル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(2 -、3 - または 4 - )ベンジルオキシベンジル] - 1 - ピペラジニ

40

50

ルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ベンジルオキシフェニル ] プロピル }  
 - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) アセチルオキシベンジル ]  
 - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) アセチルオキシフェ  
 ニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) メトキシ  
 ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) メトキシ  
 フェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) エト  
 キシベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) エト  
 キシフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )  
 ブトキシベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )  
 ブトキシフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 , 4 , 5 - トリメト  
 キシベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェ  
 ニル ) プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) カルボキ  
 シベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) カルボ  
 キシフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )  
 メトキシカルボニルベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - ま  
 たは 4 - ) メトキシカルボニルフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [  
 ( 2 -、3 - または 4 - ) フルオロベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [  
 ( 2 -、3 - または 4 - ) フルオロフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4  
 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) フェノキシベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - {  
 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) フェノキシフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメ  
 チル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N , N - ジメチルアミノベンジル ] - 1 - ピペラ  
 ジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N , N - ジメチルアミノフェニル  
 ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N , N - ジエ  
 チルアミノベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 -  
 ) N , N - ジエチルアミノフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2  
 -、3 - または 4 - ) N , N - ジブチルアミノベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4  
 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N , N - ジブチルアミノフェニル ] プロピル } - 1  
 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチルスルホニルアミノベ  
 ンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル  
 スルホニルアミノフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 -  
 または 4 - ) ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル ) ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメ  
 チル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル )  
 フェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) トリ  
 フルオロメチルベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - [ ( 2 -、3 - または  
 4 - ) トリフルオロメチルフェニル ] プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2  
 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - ) ピペリジル ] ベンジル ] - 1 -  
 ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、3 - また  
 は 4 - ) ピペリジル ] フェニル } プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、  
 3 - または 4 - ) [ 1 H - イミダゾール ( 1 -、2 -、4 - または 5 - ) イル ] ベンジル ]  
 - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ 1 H - イミダゾ  
 ール ( 1 -、2 -、4 - または 5 - ) イル ] フェニル } プロピル } - 1 - ピペラジニルメ  
 チル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) [ 1 , 2 , 4 - トリアゾール - ( 1 -、3 - また  
 は 5 - ) イル ] ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 -、3 - または  
 4 - ) [ 1 , 2 , 4 - トリアゾール - ( 1 -、3 - または 5 - ) イル ] フェニル } プロピ  
 ル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) [ 4 - メチル - 1 - ピ  
 ペラジニル ] ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 -、3 - または 4  
 - ) [ 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ] フェニル } プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル  
 、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニルカルボニル  
 メトキシ ] ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 -、3 - または 4 -  
 ) [ ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニルカルボニルメトキシ ] フェニル } プロピル }

10

20

30

40

50

- 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) フェニル ] ベンジル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 3 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) フェニル ] フェニル } プロピル } - 1 - ピペラジニルメチル、4 - tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - メトキシメチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ベンゾイル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - アセチルアミノフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ニトロフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N , N - ジメチルフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) クロロフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチルフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェノキシフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシカルボニルフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) アセチルオキシフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) グアニジノフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) スルファモイルフェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - スルファモイルフェニルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - ピロリル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - ピラゾリル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - チオモルホリニル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - モルホリニル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - イミダゾリル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 , 3 , 5 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾール - 1 - イル ) フェニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( ベンジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - フェニルエチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 3 - フェニルプロピルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 4 - フェニルブチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 5 - フェニルペンチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 3 - クロロ - ベンジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) プロピルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ブチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 5 - ( 3 - クロロフェニル ) フェニルペンチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 - メトキシベンジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) プロピルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ブチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 5 - ( 3 - メトキシフェニル ) フェニルペンチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 - メチルベンジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 2 - ( 3 - メチルフェニル ) エチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 3 - ( 3 - メチルフェニル ) プロピルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 4 - ( 3 - メチルフェニル ) ブチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 5 - ( 3 - メチルフェニル ) フェニルペンチルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - フェニルエチルカル

10

20

30

40

50

ボニル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 2 - ( 4 - N , N - ジメチルアミノフェニル ) エテニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( フェノキシメチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - メチルフェノキシメチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - メトキシフェノキシメチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - フェノキシエチルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - フェニルチオメチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - シクロペンチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - シクロヘキシルメチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 4 - N , N - ジメチルアミノメチルシクロヘキシルメチル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 1 - または 2 - ) アダマンチルメチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - クロロ - 5 - ピリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ヒドロキシ - 2 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ヒドロキシ - 3 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) ヒドロキシ - 4 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) クロロ - 2 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) クロロ - 3 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [

10

20

( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) クロロ - 4 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) メチルチオ - 2 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) メチルチオ - 3 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) メチルチオ - 4 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 1 - ピロリル ) - 2 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 1 - ピロリル ) - 3 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) ( 1 - ピロリル ) - 4 - ピリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - または 3 - ) フリルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - または 3 - ) チエニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 4 - または 5 - ) チアゾリルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 4 - オキサゾリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - オキサゾリルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - または 3 - ) ピラジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 5 - または 6 - ) メチル - 2 - ピラジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 3 - 、 5 - または 6 - ) カルバモイル - 2 - ピラジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 1 - アセチル - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 2 - オキソ - 2 - ピロリジニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロチアゾール - ( 3 - または 4 - ) イルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 4 - イルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - ( 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 4 - イルカルボニル ) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - ) クロマンニルカルボニル ] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [ ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - ( 2 -

30

40

50

、4 - または5 - ) イルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) ベンゾフリルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [2, 3 - ジヒドロベンゾフリル - (2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) イルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [2 - ベンゾチエニルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [1H - ベンゾ[d]イミダゾール - (1 -、2 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) イルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - イルカルボニル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - (2 - ベンゾフリルカルボニル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - (4 - または6 - ) イルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { [(2 -、3 - または4 - ) ピリジル] メチルカルボニル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 2 - [(2 -、3 - または4 - ) ピリジル] エチルカルボニル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [1H - テトラゾール - メチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルメチルカルボニル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 2 - [1H - インドール - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) イル] エチルカルボニル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(2 - または3 - ) チエニルメチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(1 - または2 - ) ピペラジニルメチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [(1 -、2 -、3 - または4 - ) ピペリジルメチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル、4 - { 2 - [(1 -、2 -、3 - または4 - ) ピペリジル] エチルカルボニル} - 1 - ピペラジニルメチル、4 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチアゾール - (2 -、3 -、4 - または5 - ) イルメチルカルボニル) - 1 - ピペラジニルメチル、4 - [2, 4 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチアゾール - (3 - または5 - ) イルメチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル基等を挙げることができる。

【0127】

低級アルキレン基としては、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。より具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、2 - メチルトリメチレン、1 - (または2 - ) メチルエチレン、2, 2 - ジメチルエチレン、2, 2 - ジメチルトリメチレン、1 - メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等が含まれる。

【0128】

低級アルケニレン基としては、二重結合を1～3個有する炭素数2～6の直鎖または分枝鎖状アルケニレン基を挙げることができる。より具体的には、ビニレン、1 - プロペニレン、1 - メチル - 1 - プロペニレン、2 - メチル - 1 - プロペニレン、2 - プロペニレン、2 - ブテニレン、1 - ブテニレン、3 - ブテニレン、2 - ペンテニレン、1 - ペンテニレン、3 - ペンテニレン、4 - ペンテニレン、1, 3 - ブタジエニレン、1, 3 - ペンタジエニレン、2 - ペンテン - 4 - イニレン、2 - ヘキセニレン、1 - ヘキセニレン、5 - ヘキセニレン、3 - ヘキセニレン、4 - ヘキセニレン、3, 3 - ジメチル - 1 - プロペニレン、2 - エチル - 1 - プロペニレン、1, 3, 5 - ヘキサトリエニレン、1, 3 - ヘキサジエニレン、1, 4 - ヘキサジエニレン基等が含まれる。

【0129】

低級アルキニレン基としては、炭素数2～6の直鎖または分枝鎖状アルキニル基を挙げることができる。より具体的には、エチニレン、2 - プロピニレン、2 - ブチニレン、3 - ブチニレン、1 - メチル - 2 - プロピニレン、2 - ペンチニレン、2 - ヘキシニレン基等が含まれる。

【0130】

置換基として低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、置換基として前記例示の低級アルコキシカルボニル基及び前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1～6の直鎖また

10

20

30

40

50

は分枝鎖状アルキル基)からなる群から選ばれた基を有することのある前記例示のアミノ低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、2 - アミノエチル、2 - (N - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)エチル、2 - N , N - ジメチルアミノエチル、3 - N , N - ジメチルアミノプロピル、2 - N , N - ジエチルアミノエチル、3 - N , N - ジエチルアミノプロピル、2 - N , N - ジイソプロピルアミノエチル、3 - N , N - ジイソプロピルアミノプロピル基等が含まれる。

## 【0131】

ピペリジルオキシ基としては、(1 -、2 -、3 - または 4 - )ピペリジルオキシ基等を挙げることができる。

## 【0132】

フェニル低級アルキル基としては、フェニル基を1 ~ 3個、好ましくは1 ~ 2個、好ましくは1個有する前記例示の低級アルキル(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、1 - フェニル - 1 - メチルエチル、3 - フェニルプロピル、2 , 3 - ジフェニルプロピル、4 - フェニルブチル、3 , 4 - ジフェニルブチル、1 , 1 - ジメチル - 2 - フェニルエチル、5 - フェニルペンチル、6 - フェニルヘキシル、3 , 3 - ジメチル - 3 - フェニルプロピル、2 - メチル - 3 - フェニルプロピル、2 , 3 , 4 - トリフェニルブチル基等が含まれる。

## 【0133】

ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基としては、ピペリジン環上に置換基として前記例示のフェニル低級アルキル基を1 ~ 3個(好ましくは1個)有することのある前記例示のピペリジルオキシ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1 - ベンジル - 4 - ピペリジルオキシ基等が含まれる。

## 【0134】

低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基としては、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1 ~ 3個有することのあるイミダゾリル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1 H - イミダゾール - (1 -、2 -、4 - または 5 - )イル、2 - エチル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル基等が含まれる。

## 【0135】

アリール基(アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基;低級アルキル基を有することのあるアミノ基;及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい)としては、前記例示のアリール基を挙げることができる。アリール基上には、前記例示のピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基;前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1 ~ 2個有することのあるアミノ基;及び前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1 ~ 2個有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい。より具体的には、このようなアリール基(アリール環上には、ピペリジン環上に置換基としてフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジルオキシ基;低級アルキル基を有することのあるアミノ基;及び低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよい)には、例えば、フェニル、2 - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジルオキシ)フェニル、4 - N , N - ジメチルアミノフェニル、4 - (2 - エチル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル基等が含まれる。

## 【0136】

チオモルホリニル低級アルコキシ基としては、チオモルホリニル基を1 ~ 3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルコキシ基(好ましくは炭素数1 ~ 6の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基)を例示できる。より具体的には、例えば、(2 -、3 - または 4 -

10

20

30

40

50

)チオモルホリニルメトキシ、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]エトキシ、1 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]エトキシ、2、2 - ジ [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]エトキシ、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル] - 1 - メチルエトキシ、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル] - 1 - エチルエトキシ、3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]プロポキシ、4 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]ブトキシ、1 - メチル - 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]プロポキシ、1、1 - ジメチル - 2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]エトキシ、5 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]ペンチルオキシ、6 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]ヘキシルオキシ、1 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]イソプロポキシ、2 - メチル - 3 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )チオモルホリニル]プロポキシ基等が含まれる。

10

## 【0137】

アリール基上にチオモルホリニル低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基としては、アリール基上に前記例示のチオモルホリニル低級アルコキシ基を1～3個(好ましくは1個)有することのある前記例示のアリール低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、ベンジル、4 - [ 3 - ( 4 - チオモルホリニル)プロポキシ]ベンジル基等が含まれる。

## 【0138】

アリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基としては、アリール環上に置換基としてシアノ基を1～3個(好ましくは1個)有することのある前記例示のアリール基を挙げることができる。より具体的には、例えば、( 2 -、3 - または 4 - )シアノフェニル基等が含まれる。

20

## 【0139】

ピペリジル基としては、( 1 -、2 -、3 - または 4 - )ピペリジル基を挙げることができる。

## 【0140】

低級アルキル基、低級アルカノイル基、アリール低級アルキル基及びアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペリジル基としては、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)、前記例示の低級アルカノイル基、前記例示のアリール低級アルキル基及び前記例示のアリール環上に置換基としてシアノ基を有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基が1～3個(好ましくは1個)置換していてもよいピペリジル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1 - メチル - 4 - ピペリジル、1 - アセチル - 4 - ピペリジル、1 - ベンジル - 4 - ピペリジル、1 - ( 4 - シアノフェニル) - 4 - ピペリジル基等が含まれる。

30

## 【0141】

低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基としては、前記例示の低級アルキルを1～3個(好ましくは1個)有することのあるピペラジニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、( 1 - または 2 - )ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル基等が含まれる。

40

## 【0142】

ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基(ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい)及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基としては、ベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基及び前記例示の低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を1～3個有することのあるベンゾチアゾリル基を挙げることができる。ピペリジン環上には、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1～2個有することのあるアミノ基が置換していてもよい。より具体的には、このようなベンゾチアゾール環上に、ピペリジル基(ピペリジン環上には、低級アルキル基を有することのある

50

アミノ基が置換していてもよい)及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基を有することのあるベンゾチアゾリル基には、例えば、5-エトキシ-2-(4-N,N-ジメチルアミノ-1-ピペリジル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル基等が含まれる。

【0143】

ピペリジル低級アルキル基としては、ピペリジル基を1~2個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1-、2-、3-または4-)ピペリジルメチル、2-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]エチル、1-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]エチル、3-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]プロピル、4-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]エチル、5-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]ペンチル、6-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]ヘキシル、1-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]イソプロピル、2-メチル-3-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジル]プロピル基等が含まれる。

10

【0144】

ピペリジル低級アルキル基(ピペリジン環上には低級アルキル基を有していてもよい)としては、ピペリジン環上には前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~3個有していてもよい前記例示のピペリジル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、2-(1-ピペリジル)エチル基等が含まれる。

20

【0145】

イミダゾリル低級アルキル基としては、イミダゾリル基を1~2個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]メチル、2-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]エチル、1-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]エチル、3-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]プロピル、4-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]エチル、5-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]ペンチル、6-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]ヘキシル、1-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]イソプロピル、2-メチル-3-[(1-、2-、4-または5-)イミダゾリル]プロピル基等が含まれる。

30

【0146】

ピリジル低級アルキル基としては、ピリジル基を1~2個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、(2-、3-または4-)ピリジルメチル、2-[(2-、3-または4-)ピリジル]エチル、1-[(2-、3-または4-)ピリジル]エチル、3-[(2-、3-または4-)ピリジル]プロピル、4-[(2-、3-または4-)ピリジル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(2-、3-または4-)ピリジル]エチル、5-[(2-、3-または4-)ピリジル]ペンチル、6-[(2-、3-または4-)ピリジル]ヘキシル、1-[(2-、3-または4-)ピリジル]イソプロピル、2-メチル-3-[(2-、3-または4-)ピリジル]プロピル基等が含まれる。

40

【0147】

モルホリニル低級アルキル基(モルホリン環上には、アリアル低級アルキル基を有していてもよい)としては、モルホリン環上に、前記例示のアリアル低級アルキル基を1~3個(好ましくは1個)有していてもよい前記例示のモルホリニル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、4-ベンジル-2-モルホリニルメチル、4-(2-フェニルエチル)-2-モルホリニルメチル、2-(1-モルホリニル)エチル、

50

3 - (1 - モルホリニル) プロピル基等が含まれる。

【0148】

ピペラジニル低級アルキル基としては、ピペラジニル基を1～2個（好ましくは1個）有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、1 - ピペラジニルメチル、2 - ピペラジニルメチル、2 - (1 - ピペラジニル) エチル、2 - (2 - ピペラジニル) エチル、1 - (1 - ピペラジニル) エチル、1 - (2 - ピペラジニル) エチル、3 - (1 - ピペラジニル) プロピル、3 - (2 - ピペラジニル) プロピル、4 - (1 - ピペラジニル) ブチル、4 - (2 - ピペラジニル) ブチル、2, 3 - ジメチル - 1 - ピペラジニルメチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ピペラジニルメチル、2 - (1, 3, 4 - トリメチル - 2 - ピペラジニル) エチル基等が含まれる。

10

【0149】

アリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基としては、アリール環上に前記例示のハロゲン置換または未置換低級アルキルを1～3個（好ましくは1個）有することのある前記例示のアリール基を挙げることができる。より具体的には、例えば、フェニル、(2 -、3 - または4 -) トリフルオロメチルフェニル基等が含まれる。

【0150】

ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジン環上には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基及びアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を有していてもよい）としては、ピペラジン環上に、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；前記例示のフェニル低級アルキル基（ここで、低級アルキル基は、フェニル基を1～2個有していてもよい）及び前記例示のアリール環上に、ハロゲン置換または未置換低級アルキルを有することのあるアリール基からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい前記例示のピペラジニル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル] プロピル、4 - (4 - ジフェニルメチル - 1 - ピペラジニル) ブチル、3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル基等が含まれる。

20

【0151】

ピロリジニル低級アルキル基としては、ピロリジニル基を1～3個（好ましくは1個）有する前記例示の低級アルキル（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1 -、2 - または3 -) ピロリジニルメチル、2 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルエチル、1 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルエチル、1 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニル - 1 - メチルエチル、3 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルプロピル、2, 3 - ジ(1 -、2 - または3 -) ピロリジニルプロピル、4 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルブチル、3, 4 - ジ(1 -、2 - または3 -) ピロリジニルブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルエチル、5 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルペンチル、6 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルヘキシル、3, 3 - ジメチル - 3 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルプロピル、2 - メチル - 3 - (1 -、2 - または3 -) ピロリジニルプロピル、2, 3, 4 - トリ(1 -、2 - または3 -) ピロリジニルブチル基等が含まれる。

30

40

【0152】

ピロリジニル低級アルキル基（ピロリジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）としては、ピロリジニル基上に前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を1～3個（好ましくは1個）有していてもよい前記例示のピロリジニル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1 - エチル - 2 - ピロリジニルメチル、2 - (1 - ピロリジニル) エチル、3 - (1 - ピロリジニル) プロピル基等が含まれる。

50

## 【 0 1 5 3 】

一般式(1)における(17.10.4)で定義される基としては、一般式(1)における(17.10.4.1) - (17.10.4.14)で定義される置換基からなる群から選ばれた基が1~2個置換してもよいアミノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N-(2-アミノエチル)アミノ、N-(2-N-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)アミノ、N-(2-N,N-ジメチルアミノエチル)アミノ、N-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノ、N-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)アミノ、N-(3-N,N-ジイソプロピルアミノプロピル)アミノ、N-(2-N,N-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ、N-(3-N,N-ジエチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)-N-エチルアミノ、N-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-N-ベンジルアミノ、N,N-ジ(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)アミノ、N-(2-N,N-ジメチルアミノエチル)-N-ベンジルアミノ、N-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)-N-ベンジルアミノ、N,N-ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ、N-2-ヒドロキシエチル-N-フェニルアミノ、N-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジルオキシ)フェニル]アミノ、N-4-ジメチルアミノフェニルアミノ、N-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アミノ、N-{4-[3-(4-チオモルホリニル)プロポキシ]ベンジル}アミノ、N-(1-メチル-4-ピペリジル)-N-メチル-アミノ、N-(1-メトキシ-4-ピペリジル)-N-メチルアミノ、N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-エチルアミノ、N-(1-シアノフェニル-4-ピペリジル)-N-メチルアミノ、N-(4-メチル-1-ピペラジニル)アミノ、N-[5-エトキシ-2-(4-N,N-ジメチルアミノ-1-ピペリジル)-ベンゾ[d]チアゾール-6-イル]アミノ、N-2-(1-ピペリジル)エチルアミノ、N-3-1H-イミダゾール-1-イルプロピルアミノ、N-(2-, 3-または4-)ピリジルメチルアミノ、N-(4-フェニル-2-モルホリニル)メチル-N-エチルアミノ、N-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル]プロピルアミノ、N-4-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ、N-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピルアミノ、N-1-エチル-2-ピロリジニルメチルアミノ、N-2-(1-ピロリジニル)エチルアミノ、N-3-(1-ピロリジニル)プロピルアミノ、N-2-(4-モルホリニル)エチルアミノ、N-3-(4-モルホリニル)プロピルアミノ基等が含まれる。

10

20

30

## 【 0 1 5 4 】

水酸基、シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいアリール基としては、水酸基；シアノ基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；及び前記例示のハロゲン原子からなる群から選ばれた基が1~5個（好ましくは1~2個）置換していてもよい前記例示のアリール基を挙げることができる。より具体的には、例えば、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-シアノフェニル、2-メチル-3-クロロフェニル、3,5-ジメチルフェニル基等が含まれる。

## 【 0 1 5 5 】

シアノ基、低級アルキル基及びハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群から選ばれた少なくとも1つの基が置換していてもよいピリジル基としては、シアノ基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；及び前記例示のハロゲン置換または未置換低級アルキル基からなる群から選ばれた基が1~4個（好ましくは1~2個）置換していてもよい前記例示のピリジル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2-, 3-または4-)ピリジル、(3-, 4-または5-)シアノ-2-ピリジル、(3-, 4-または5-)メチル-2-ピリジル、(3-, 4-または5-)トリフルオロメチル-2-ピリジル基等が含まれる。

40

## 【 0 1 5 6 】

低級アルキル基を有することのあるピペリジル基としては、前記例示の低級アルキル基

50

(好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を 1 ~ 3 個有することのあるピペリジル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル、( 1 - 、 2 - または 3 - ) メチル - 4 - ピペリジル基等が含まれる。

【 0 1 5 7 】

ピラジニル基としては、( 1 - または 2 - ) ピラジニル基を挙げることができる。

【 0 1 5 8 】

ベンゾオキサゾリル基としては、( 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾ [ d ] オキサゾリル基を挙げることができる。

【 0 1 5 9 】

ベンゾチアゾリル基としては、( 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾ [ d ] チアゾリル基を挙げることができる。

【 0 1 6 0 】

アリール基上に低級アルコキシ基を有することのあるアリール低級アルキル基としては、アリール基上に前記例示の低級アルコキシ基を 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個) 有することのある前記例示のアリール低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、メトキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル基等が含まれる。

【 0 1 6 1 】

ハロゲン置換または未置換低級アルキル基を有することのあるアリール基を有することのあるアミノ基としては、前記例示のアリール基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基を挙げることができる。ここで、アリール基上には、前記例示のハロゲン置換または未置換低級アルキル基を 1 ~ 3 個有していてもよい。より具体的には、このようなハロゲン置換または未置換低級アルキル基を有することのあるアリール基を有することのあるアミノ基には、例えば、アミノ、N - フェニルアミノ、N - 4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ基等が含まれる。

【 0 1 6 2 】

ジオキサニル低級アルキル基としては、ジオキサニル基を 1 ~ 2 個 (好ましくは 1 個) 有する前記例示の低級アルキル基 (好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を例示できる。より具体的には、[ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] メチル、2 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] エチル、1 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] エチル、3 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] プロピル、4 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] ブチル、1 , 1 - ジメチル - 2 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] エチル、5 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] ペンチル、6 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] ヘキシル、1 - [ ( 2 - または 4 - ) 1 , 3 - ジオキサニル ] イソプロピル、2 - メチル - 3 - [ ( 1 - 、 2 - または 4 - ) イミダゾリル ] プロピル基等が含まれる。

【 0 1 6 3 】

ピペリジル低級アルキル基 (ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい) としては、ピペリジル基を 1 ~ 2 個 (好ましくは 1 個) 有する前記例示の低級アルキル基 (好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を挙げることができる。ここで、ピペリジル基上には、前記例示の低級アルキル基 (好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 個) 有していてもよい。このようなピペリジル低級アルキル基 (ピペリジル基上に低級アルキル基を有していてもよい) の具体例としては、例えば、( 1 - 、 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) メチル - 3 - ピペリジルメチル、( 1 - 、 2 - または 3 - ) メチル - 4 - ピペリジルメチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル ] エチル基等が含まれる。

【 0 1 6 4 】

テトラヒドロフリル低級アルキル基としては、テトラヒドロフリル基を 1 ~ 2 個 (好ましくは 1 個) 有する前記例示の低級アルキル基 (好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分

10

20

30

40

50

枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、[(2-または3-)テトラヒドロフリル]メチル、2-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]エチル、1-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]エチル、3-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]プロピル、4-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]エチル、5-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]ペンチル、6-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]ヘキシル、1-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]イソプロピル、2-メチル-3-[(2-または3-)テトラヒドロフリル]プロピル基等が含まれる。

【0165】

フリル低級アルキル基としては、フリル基を1~2個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、[(2-または3-)フリル]メチル、2-[(2-または3-)フリル]エチル、1-[(2-または3-)フリル]エチル、3-[(2-または3-)フリル]プロピル、4-[(2-または3-)フリル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(2-または3-)フリル]エチル、5-[(2-または3-)フリル]ペンチル、6-[(2-または3-)フリル]ヘキシル、1-[(2-または3-)フリル]イソプロピル、2-メチル-3-[(2-または3-)フリル]プロピル基等が含まれる。

【0166】

ピリジル低級アルキル基(低級アルキル基上にアリアル基を有していてもよい)としては、低級アルキル基上に前記例示のアリアル基を有していてもよい前記例示のピリジル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2-、3-または4-)ピリジルメチル、2-[(2-、3-また4-)ピリジル]エチル、(2-、3-または4-)ピリジルベンジル基等が含まれる。

【0167】

ピペリジルカルボニル低級アルキル基としては、ピペリジル部分が前記例示のピペリジル基であるピペリジルカルボニル基を1~2個(好ましくは1個)有する前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニルメチル、2-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]エチル、1-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]エチル、3-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]プロピル、4-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]エチル、5-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]ペンチル、6-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]ヘキシル、1-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]イソプロピル、2-メチル-3-[(1-、2-、3-または4-)ピペリジルカルボニル]プロピル基等が含まれる。

【0168】

カルバモイル基(カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリアル基、アリアル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい)が置換した低級アルキル基としては、カルバモイル基が1~3個置換した前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を挙げることができる。ここで、カルバモイル基上には、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)；前記例示のアリアル基；前記例示のアリアル低級アルキル基；及びピリジル基からなる群から選ばれた基が1~2個置換していてもよい。より具体的には、カルバモイル基(カルバモイル基上に、低級アルキル基、アリアル基、アリアル低級アルキル基及びピリジル基からなる群から選ばれた基を少なくとも1つ置換していてもよい)が置換した低級アルキル基には、例えば、N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル、N-フェニルカルバモイルメチル、(2-、3-または4-)

10

20

30

40

50

ピリジルカルバモイルメチル、N - ベンジルカルバモイルメチル、N - 2 - フェニルエチルカルバモイルメチル基等が含まれる。

【 0 1 6 9 】

ピロリジニルカルボニル低級アルキル基としては、ピロリジニル部分が前記ピロリジニル基であるピロリジニルカルボニル基を 1 ~ 2 個 (好ましくは 1 個) 有する前記例示の低級アルキル基 (好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基) を挙げることができる。より具体的には、( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニルメチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] エチル、1 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] エチル、3 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] プロピル、4 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] ブチル、1 , 1 - ジメチル - 2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] エチル、5 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] ペンチル、6 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] ヘキシル、1 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] イソプロピル、2 - メチル - 3 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニル ] プロピル基等が含まれる。

【 0 1 7 0 】

一般式 ( 1 ) における (17.10.5) で定義される基としては、例えば、一般式 ( 1 ) における (17.10.5.1) - (17.10.5.29) で定義される置換基からなる群から選択される基が 1 ~ 3 個、好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個置換していてもよいピペラジニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、( 1 - または 2 - ) ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) エチル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) n - プロピル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - メチルエチル ) - プロピル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - エチルプロピル ) - プロピル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) n - ヘキシル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) エトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) シクロヘキシル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) シクロヘプチル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 3 - シクロヘキシルプロピル ) - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) メトキシ - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジイソプロピルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェニル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - メチル - 3 - クロロフェニル ) - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピリジル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) シアノ - 2 - ピリジル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) メチル - 2 - ピリジル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) トリフルオロメチル - 2 - ピリジル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) メチル - 4 - ピペリジル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 1 - または 2 - ) ピラジニル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾ [ d ] オキサゾリル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾ [ d ] チアゾリル ] - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ベンジル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 3 , 4 - メトキシベンジル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) カルバモイル - 1 - ピペラジニル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シエチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( 2 - メトキシエチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( 3 - メトキシプロピル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ N - ( 2 -、3 - または 4 - ) トリフルオロメチルフェニルアミノ] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 1 -、2 - または 3 - ) ピロリジニル] エチル} - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 - または 4 - ) 1, 3 - ジオキソラニル] メチル - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 2 - または 4 - ) 1, 3 - ジオキソラニル] エチル} - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) { [ 2 - ( 2 -、3 - または 4 - ) モルホリニル] エチル} - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、4 -、5 - または 6 - ) メチル - 3 - ピペリジルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、( 2 -、3 - または 4 - ) メチル - 4 - ピペリジルメチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - ) ピペリジル] エチル} - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 - または 3 - ) フリルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ピリジルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ピリジル] エチル} - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ピリジルベンジル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - ) ピペリジルカルボニルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - フェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ピリジルカルバモイルメチル] - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - ベンジルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - 2 - フェニルエチルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) オキソ - 1 - ピペラジニル、( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 - または 3 - ) ピロリジニルカルボニルメチル] - 1 - ピペラジニル、2 - アミノカルボニル - 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル、2 - ベンジル - 4 - メチル - 1 - ピペラジニル、3 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - ピペラジニル基等が挙げられる。

10

20

## 【 0 1 7 1 】

トリアゾリル低級アルキル基としては、トリアゾリル基を 1 ~ 2 個 ( 好ましくは 1 個 ) 有する前記例示の低級アルキル基 ( 好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基 ) を挙げることができる。より具体的には、[ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] メチル、[ 1, 2, 3 - トリアゾール - ( 4 - または 5 - ) イル] メチル、2 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] エチル、1 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] エチル、3 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] プロピル、4 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] エチル、5 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] ペンチル、6 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] ヘキシル、1 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] イソプロピル、2 - メチル - 3 - [ 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 3 - または 5 - ) イル] プロピル基等が含まれる。

30

40

## 【 0 1 7 2 】

テトラヒドロフリル低級アルキル基 ( 低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい ) としては、低級アルキル基上に水酸基を 1 ~ 3 個有していてもよい前記例示のテトラヒドロフリル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、[ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] メチル、2 - [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] エチル、1 - [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] エチル、3 - [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] プロピル、4 - [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - [ ( 2 - または 3 - ) テトラヒドロフリル] エチル、5 -

50

〔(2-または3-)テトラヒドロフリル〕ペンチル、6-〔(2-または3-)テトラヒドロフリル〕ヘキシル、1-〔(2-または3-)テトラヒドロフリル〕イソプロピル、2-メチル-3-〔(2-または3-)テトラヒドロフリル〕プロピル、2-ヒドロキシ-2-〔(2-または3-)テトラヒドロフリル〕エチル基等が含まれる。

【0173】

低級アルコキシ基を有することのあるアリール基としては、アリール基上に前記例示の低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基）が1～7個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～2個置換していてもよい前記例示のアリール基を挙げることができる。より具体的には、例えば、フェニル、(2-、3-、または4-)ピフェニル、(1-、または2-)ナフチル、(1-、2-、3-、4-または9-)9H-フルオレニル、(2-、3-、または4-)メトキシフェニル、(2-、3-、または4-)エトキシフェニル、(2-、3-、または4-)n-プロポキシフェニル、(2-、3-、または4-)n-ブトキシフェニル、(2-、3-、または4-)n-ペンチルオキシフェニル、(2-、3-、または4-)n-ヘキシルオキシフェニル、(2-、3-、または4-)イソブトキシフェニル、(2-、3-、または4-)tert-ブトキシフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)メトキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)メトキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)メトキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)エトキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)エトキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)エトキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-プロポキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-プロポキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-プロポキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ブトキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ブトキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ブトキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ペンチルオキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ペンチルオキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ペンチルオキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ヘキシルオキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ヘキシルオキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)n-ヘキシルオキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)イソブトキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)イソブトキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)イソブトキシ-4-ピフェニル、(3-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)tert-ブトキシ-2-ピフェニル、(2-、4-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)tert-ブトキシ-3-ピフェニル、(2-、3-、5-、6-、2'-、3'-、4'-、5'-、または6'-)tert-ブトキシ-4-ピフェニル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)メトキシ-1-ナフチル、(1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)メトキシ-2-ナフチル、(2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)エトキシ-1-ナフチル、(1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-)エトキシ-2-ナフチル

10

20

30

40

50

、(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - プロポキシ - 1 - ナフチル、  
 (1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - プロポキシ - 2 - ナフチル、  
 (2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ブトキシ - 1 - ナフチル、  
 (1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ブトキシ - 2 - ナフチル、(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ペンチルオキシ - 1 - ナフチル、  
 (1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ペンチルオキシ - 2 - ナフチル、(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ヘキシルオキシ - 1 -  
 ナフチル、(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) n - ヘキシルオキシ -  
 2 - ナフチル、(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) イソブトキシ - 1  
 - ナフチル、(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) イソブトキシ - 2  
 - ナフチル、(2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) tert - ブトキシ -  
 1 - ナフチル、(1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または8 -) tert - ブトキ  
 シ - 2 - ナフチル、2, 3 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 4  
 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、2  
 , 4, 6 - トリメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、2, 3, 4, 5  
 - テトラエトキシフェニル、ペンタメトキシフェニル、2, 4 - ジメトキシ - 1 - ナフチ  
 ル、2, 3 - ジメトキシ - 1 - ナフチル、3, 4 - ジメトキシ - 1 - ナフチル、3, 5,  
 7 - トリエトキシナフチル、3, 4, 5, 7 - テトラメトキシ - 1 - ナフチル、2, 3,  
 4, 5, 7 - ペンタメトキシ - 1 - ナフチル、2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサエトキシ  
 - 1 - ナフチル、ヘプタメトキシ - 1 - ナフチル基等が挙げられる。

10

20

## 【0174】

アミノ基上に低級アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、アミノ基上に、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)、前記例示のアリアル基からなる群から選ばれた基を1~2個有することのある前記例示のアミノ低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、アミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、N, N - ジエチルアミノメチル基等が含まれる。

## 【0175】

低級アルキル基; トリアゾリル低級アルキル基; テトラヒドロフリル低級アルキル基(低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい); アリアル低級アルキル基; アリアル低級アルカノイル基; シクロC3 - C8アルキル低級アルキル基; 低級アルコキシ基を有することのあるアリアル基; ならびにアミノ基上に低級アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基としては、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基); 前記例示のトリアゾリル低級アルキル基; 前記例示のテトラヒドロフリル低級アルキル基(低級アルキル基上に水酸基を有していてもよい); 前記例示のアリアル低級アルキル基; 前記例示のアリアル低級アルカノイル基; 前記例示のシクロC3 - C8アルキル低級アルキル基; 前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を有することのあるアリアル基; ならびに前記例示のアミノ基上に低級アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれた基を1~2個有することのある前記例示のアミノ低級アルキル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいアミノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N, N - ジエチルアミノ、N - 1, 2, 4 - トリアゾール - (1 -、3 - または5 -) イル - N - メチルアミノ、N - メチル - N - ベンジルカルボニルアミノ、N - メチル - N - ベンジルアミノ、N - メチル - N - シクロヘキシルメチルアミノ、N - メチル - N - シクロプロピルメチルアミノ、N - メチル - N - 2 - シクロヘキシルエチルアミノ、N - メチル - N - [2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - テトラヒドロフラン)エチル]アミノ、N - メチル - N - 3, 4 - ジメトキシフェニルアミノ、N - メチル - N - ベンジルアミノ、N - メチル - N - (2 - N - メチル - N - フェニルアミノエチル)アミノ、N - メチル - N - (2 - N, N - ジエチルアミノエチル)アミノ基等が含まれる。

30

40

50

## 【0176】

アリール基を有することのあるホルホルニル基としては、前記アリール基を1～3個（好ましくは1個）有することのあるホルホルニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、（2-、3-または4-）ホルホルニル、（2-または3-）フェニル-4-ホルホルニル基等が含まれる。

## 【0177】

低級アルキル基を有することのあるジアゼパニル基としては、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を1～3個（好ましくは1個）有することのあるジアゼパニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1,4-ジアゼパン-（1-、2-、6-または7-）イル、（2-、3-、4-、5-、6-または7-）メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル基等が含まれる。

10

## 【0178】

低級アルキルアミノ基としては、前記低級アルキル基を1～2個（好ましくは1個）有するアミノ基を挙げることができる。より具体的には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-n-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-tert-ブチルアミノ、N-sec-ブチルアミノ、N-n-ペンチルアミノ、N-1-エチルプロピルアミノ、N-イソペンチルアミノ、N-ネオペンチルアミノ、N-n-ヘキシルアミノ、N-1,2,2-トリメチルプロピルアミノ、N-3,3-ジメチルブチルアミノ、N-2-エチルブチルアミノ、N-イソヘキシルアミノ、N-3-メチルペンチル、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ基等が含まれる。

20

## 【0179】

低級アルキルアミノ低級アルキルカルボニル基としては、アルキル部分が前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）であり、前記例示の低級アルキルアミノ基を1～3個有するアルキルカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N-メチルアミノメチルカルボニル、N-エチルアミノメチルカルボニル、N-n-プロピルアミノメチルカルボニル、N-イソプロピルアミノメチルカルボニル、N-n-ブチルアミノメチルカルボニル、N-イソブチルアミノメチルカルボニル、N-tert-ブチルアミノメチルカルボニル、N-sec-ブチルアミノメチルカルボニル、N-n-ペンチルアミノメチルカルボニル、N-1-エチルプロピルアミノメチルカルボニル、N-イソペンチルアミノメチルカルボニル、N-ネオペンチルアミノメチルカルボニル、N-n-ヘキシルアミノメチルカルボニル、N-1,2,2-トリメチルプロピルアミノメチルカルボニル、N-3,3-ジメチルブチルアミノメチルカルボニル、N-2-エチルブチルアミノメチルカルボニル、N-イソヘキシルアミノメチルカルボニル、N-3-メチルペンチルメチルカルボニル、N,N-ジメチルアミノメチルカルボニル、N,N-ジエチルアミノメチルカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノメチルカルボニル、2-N-メチルアミノエチルカルボニル、2-N-エチルアミノエチルカルボニル、2-N-n-プロピルアミノエチルカルボニル、2-N-イソプロピルアミノエチルカルボニル、2-N-n-ブチルアミノエチルカルボニル、2-N-イソブチルアミノエチルカルボニル、2-N-tert-ブチルアミノエチルカルボニル、2-N-sec-ブチルアミノエチルカルボニル、2-N-n-ペンチルアミノエチルカルボニル、2-N-1-エチルプロピルアミノエチルカルボニル、2-N-イソペンチルアミノエチルカルボニル、2-N-ネオペンチルアミノエチルカルボニル、2-N-n-ヘキシルアミノエチルカルボニル、2-N-1,2,2-トリメチルプロピルアミノエチルカルボニル、2-N-3,3-ジメチルブチルアミノエチルカルボニル、2-N-2-エチルブチルアミノエチルカルボニル、2-N-イソヘキシルアミノエチルカルボニル、2-N-3-メチルペンチルエチルカルボニル、2-N,N-ジメチルアミノエチルカルボニル、2-N,N-ジエチルアミノエチルカルボニル、2-N-メチル-N-エチルアミノエチルカルボニル基等が含まれる。

30

40

## 【0180】

50

一般式(1)における(17.10.6)で定義される基としては、一般式(1)における(17.10.6.1) - (17.10.6.14)で定義される置換基からなる群から選ばれた基が1~3個(好ましくは1個)置換してもよいピペリジル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(2-、3-または4-)ヒドロキシメチル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)ヒドロキシ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)フェニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)ベンジル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N,N-ジエチルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-1,2,4-トリアゾール-(1-、3-または5-)イル-N-メチルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-ベンジルカルボニルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-ベンジルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-シクロプロピルメチルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-2-シクロヘキシルエチルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-[2-ヒドロキシ-2-(2-テトラヒドロフラン)エチル]アミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-3,4-ジメトキシフェニルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-ベンジルアミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)N-メチル-N-(2-N-メチル-N-フェニルアミノエチル)アミノ-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)2-N-メチル-N-フェニルアミノエチル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)1-ピペリジル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)4-メチル-1-ピペラジニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)3,4-ジメチル-1-ピペラジニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)(2-、3-または4-)モルホリニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)(2-または3-)フェニル-4-モルホリニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)ヒドロキシ-(2-、3-または4-)フェニル-1-ピペリジル、(2-、3-または4-)ヒドロキシ-(2-、3-または4-)ベンジル-1-ピペリジル基等が挙げられる。

#### 【0181】

ピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上には、アミノ基(アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい)が置換していてもよい)としては、前記例示のピペリジル低級アルキル基を挙げることができる。ここで、ピペリジル基上には、アミノ基が1~3個置換していてもよい。さらに、アミノ基上に、前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~2個有していてもよい。このようなピペリジル低級アルキル基(ピペリジル基上には、アミノ基(アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい)が置換していてもよい)としては、例えば、(1-、2-、3-または4-)ピペリジルメチル、(2-、3-または4-)アミノ-1-ピペリジルメチル、(2-、3-または4-)N,N-ジメチルアミノ-1-ピペリジルメチル基等が含まれる。

#### 【0182】

ピペラジニル低級アルキル基(ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい)としては、ピペラジニル基上に前記例示の低級アルキル基(好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状アルキル基)を1~3個有していてもよい前記例示のピペラジニル低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1-または2-)ピペラジニルメチル、(2-、3-または4-)エチル-1-ピペラジニルメチル基等が含まれる。

#### 【0183】

ジアゼパニル低級アルキル基(ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい)としては、ジアゼパニル基を1~3個有する前記例示の低級アルキルを挙げることがで

10

20

30

40

50

きる。ここで、ジアゼパニル基上には、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を 1 ~ 3 個有していてもよい。より具体的には、このようなジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）には、例えば、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）メチル - 1, 4 - ジアゼパニン - 1 - イルメチル基等が含まれる。

【0184】

置換基として、ピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）；ピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）；ジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）からなる群から選ばれた少なくとも 1 つの基が置換してもよいモルホリニル基としては、置換基として、前記例示のピペリジル低級アルキル基（ピペリジル基上には、アミノ基（アミノ基上に低級アルキル基を有していてもよい）が置換していてもよい）；前記例示のピペラジニル低級アルキル基（ピペラジニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）；前記例示のジアゼパニル低級アルキル基（ジアゼパニル基上に低級アルキル基を有していてもよい）からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換してもよいモルホリニル基を挙げることができる。より具体的には、（2 - または 3 -）[（1 -、2 -、3 - または 4 -）ピペリジルメチル] - 4 - モルホリニル、（2 - または 3 -）[（2 -、3 - または 4 -）アミノ - 1 - ピペリジルメチル] - 4 - モルホリニル、（2 - または 3 -）[（2 -、3 - または 4 -）N, N - ジメチルアミノ - 1 - ピペリジルメチル] - 4 - モルホリニル、（2 - または 3 -）[（1 - または 2 -）ピペラジニルメチル] - 4 - モルホリニル、（2 - または 3 -）[（2 -、3 - または 4 -）エチル - 1 - ピペラジニルメチル] - 4 - モルホリニル、（2 - または 3 -）[（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）メチル - 1, 4 - ジアゼパニン - 1 - イルメチル基] - 4 - モルホリニル基等が含まれる。

【0185】

置換基として、低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；アリール低級アルキル基；ピリジル基；モルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた少なくとも 1 つの基が置換してもよいジアゼパニル基としては、置換基として、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるアミノ低級アルキル基；前記例示のアリール低級アルキル基；前記例示のピリジル基；前記例示のモルホリニル低級アルキル基からなる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換してもよいジアゼパニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1, 4 - ジアゼパン - （1 -、2 -、5 - または 6 -）イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）（3 - N, N - ジイソプロピルアミノプロピル） - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）ベンジル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）（2 - フェニルエチル） - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）（3 - フェニルプロピル） - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、（2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 -）[（2 -、3 - または 4 -）モルホリニル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル基等が含まれる。

【0186】

アリール基及びオキソ基を有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカニル基としては、置換基として、前記例示のアリール基及びオキソ基からなる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのあるトリアザスピロ[4.5]デカニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル、1 - フェニル - 4 - オキソ - 1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル基等が含まれる。

【0187】

10

20

30

40

50

ヒドロキシ低級アルキル基を有することのあるピロリジニル基としては、前記例示のヒドロキシ低級アルキル基を1～3個（好ましくは1個）有することのあるピロリジニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、（1 -、2 - または3 - ）ピロリジニル、（2 - または3 - ）ヒドロキシメチル - 1 - ピロリジニル基等が含まれる。

【 0 1 8 8 】

一般式（1）における(17.10)で定義される基としては、例えば、2 - エチルカルボニルエチル、2 - カルボキシエチル、2 - メトキシカルボニルエチル、2 - エトキシカルボニルエチル、2 - tert - ブトキシカルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N , N - ジメチルアミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N , N - ジエチルアミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 3 - N , N - ジイソプロピルアミノプロピル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N , N - ジメチルアミノエチル ) - N - メチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 3 - N , N - ジエチルアミノプロピル ) - N - メチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N , N - ジエチルアミノエチル ) - N - エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル ) - N - ベンジルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N , N - ジ ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 - N , N - ジメチルアミノエチル ) - N - ベンジルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N , N - ジ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - ( N - 2 - ヒドロキシエチル - N - フェニルアミノ ) カルボニルエチル、2 - { N - [ 2 - ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジルオキシ ) フェニル ] アミノ } カルボニルエチル、2 - ( N - 4 - ジメチルアミノフェニルアミノ ) カルボニルエチル、2 - { N - [ 4 - ( 2 - エチル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } カルボニルエチル、2 - ( N - { 4 - [ 3 - ( 4 - チオモルホリニル ) プロポキシ ] ベンジル } アミノ ) カルボニルエチル、2 - [ N - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) - N - メチル - アミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 1 - メトキシ - 4 - ピペリジル ) - N - メチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジル ) - N - エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 1 - シアノフェニル - 4 - ピペリジル ) - N - メチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) アミノ ] カルボニルエチル、2 - { N - [ 5 - エトキシ - 2 - ( 4 - N , N - ジメチルアミノ - 1 - ピペリジル ) - ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル ] アミノ } カルボニルエチル、2 - [ N - 2 - ( 1 - ピペリジル ) エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - ( N - 3 - 1 H - イミダゾール - 1 - イルプロピルアミノ ) カルボニルエチル、2 - [ N - ( 2 -、3 - または4 - ) ピリジルメチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - ( 4 - フェニル - 2 - モルホリニル ) メチル - N - エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - { N - 3 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] プロピルアミノ } カルボニルエチル、2 - [ N - 4 - ( 4 - ジフェニルメチル - 1 - ピペラジニル ) プロピルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - 3 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) プロピルアミノ ] カルボニルエチル、2 - ( N - 1 - エチル - 2 - ピロリジニルメチルアミノ ) カルボニルエチル、2 - [ N - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - 2 - ( 4 - モルホリニル ) エチルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ N - 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロピルアミノ ] カルボニルエチル、2 - [ ( 1 - または2 - ) ピペラジニル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または4 - ) エチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または4 - ) n - プロピル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または4 - ) ( 1 - メチルエ

10

20

30

40

50

チル) - プロピル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (1 - エチルプロピル) - プロピル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) n - ヘキシル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) エトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) シクロヘキシル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) シクロヘプチル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (3 - シクロヘキシルプロピル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) メトキシ - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルビニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルビニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルビニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルビニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) フェニル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (4 - シアノフェニル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - メチル - 3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(2 -、3 - または4 - ) ピリジル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(3 -、4 -、5 - または6 - ) シアノ - 2 - ピリジル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(3 -、4 -、5 - または6 - ) トリフルオロメチル - 2 - ピリジル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(1 -、2 - または3 - ) メチル - 4 - ピペリジル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(1 - または2 - ) ピラジニル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(2 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) ベンゾ [d] オキサゾリル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - {(2 -、3 - または4 - ) [(2 -、4 -、5 -、6 - または7 - ) ベンゾ [d] チアゾリル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) ベンジル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (3, 4 - メトキシベンジル - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) カルバモイル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - メトキシエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (3 - メトキシプロピル) - 1 - ピペラ

10

20

30

40

50

ジニル]カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ N - ( 2 -、3 - または 4 - )トリフルオロメチルフェニルアミノ] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - ( ( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - )ピロリジニル]エチル} - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 - または 4 - ) 1, 3 - ジオキソラニル]メチル - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - ( ( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 2 - または 4 - ) 1, 3 - ジオキソラニル]エチル} - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - ( ( 2 -、3 - または 4 - ) { [ 2 - ( 2 -、3 - または 4 - )モルホリニル]エチル} - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、4 -、5 - または 6 - )メチル - 3 - ピペリジルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 - または 3 - )メチル - 4 - ピペリジルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - ( ( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - )ピペリジル]エチル} - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - )テトラヒドロフリルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - )フリルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - )ピリジルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - ( ( 2 -、3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )ピリジル]エチル} - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - )ピリジルベンジル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 1 -、2 -、3 - または 4 - )ピペリジルカルボニルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - メチル - N - フェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - フェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - { ( 2 -、3 - または 4 - ) [ ( 2 -、3 - または 4 - )ピリジルカルバモイルメチル] - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - ベンジルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( N - 2 - フェニルエチルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) オキソ - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) ( 1 - ピペラジニルカルボニルメチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル、2 - ( 2 - アミノカルボニル - 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - ( 2 - ベンジル - 4 - メチル - 1 - ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - ( 3 - オキソ - 4 - フェニル - 1

- ピペラジニル)カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )ヒドロキシメチル - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )ヒドロキシ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )フェニル - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - )ベンジル - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N, N - ジエチルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - 1, 2, 4 - トリアゾール - ( 1 -、3 - または 5 - )イル - N - メチルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル - N - ベンジルカルボニルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル - N - ベンジルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル - N - シクロヘキシルメチルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル - N - シクロプロピルメチルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - [ ( 2 -、3 - または 4 - ) N - メチル - N - 2 - シ

クロヘキシルエチルアミノ - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル、2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - メチル - N - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - テトラヒドロフラン ) エチル ] アミノ - 1 - ピペリジル } カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - メチル - N - 3 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - メチル - N - ベンジルアミノ - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - メチル - N - ( 2 - N - メチル - N - フェニルアミノエチル ) アミノ - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N - メチル - N - ( 2 - N , N - ジエチルアミノエチル ) アミノ - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) 2 - N - メチル - N - フェニルアミノエチル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) 1 - ピペリジル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) 4 - メチル - 1 - ピペラジニル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) 3 , 4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 2 - または 3 - ) フェニル - 4 - モルホリニル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ヒドロキシ - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) フェニル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ヒドロキシ - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ベンジル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - または 3 - ) [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジルメチル ] - 4 - モルホリニル ] カルボニルエチル、2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) アミノ - 1 - ピペリジルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル、2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N , N - ジメチルアミノ - 1 - ピペリジルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル、2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 1 - または 2 - ) ピペラジニルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル、2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) エチル - 1 - ピペラジニルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル、2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) メチル - 1 , 4 - ジアゼパニン - 1 - イルメチル基 ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル、2 - [ 1 , 4 - ジアゼパン - ( 1 - 、 2 - 、 5 - または 6 - ) イル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ( 3 - N , N - ジイソプロピルアミノプロピル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンジル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ( 2 - フェニルエチル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル、2 - { ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル } カルボニルエチル、2 - [ 1 , 3 , 3 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ] カルボニルエチル、2 - ( 1 - フェニル - 4 - オキソ - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) カルボニルエチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル ] カルボニルエチル、2 - [ ( 2 - または 3 - ) ヒドロキシメチル - 1 - ピロリジニル ] カルボニルエチル、2 - エトキシカルボニルプロピル、2 - カルボキシプロピル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルプロピル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルブタ-1-イニル、4 - tert - ブトキシカルボニルブチル、4 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルブチル、4 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルブチル基等が挙げられる。

【 0 1 8 9 】

10

20

30

40

50

カルバモイル基上に、アリアル基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基としては、カルバモイル基を、1～3個、より好ましくは1～2個有する前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。カルバモイル部分には、前記例示のアリアル基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるアミノ低級アルキル基；前記例示のモルホリニル低級アルキル基；及び前記例示のピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を1～3個有してもよい。より具体的には、このようなカルバモイル基上に、アリアル基；低級アルキル基；低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基；モルホリニル低級アルキル基；及びピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジル基からなる群から選ばれた基を有してもよいカルバモイル低級アルキル基には、例えば、2-N-フェニルカルバモイルエチル、2-N-メチル-N-(2-N,N-ジメチルアミノエチル)カルバモイルエチル、2-N-メチル-N-(4-モルホリニル)エチルカルバモイル、2-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)カルバモイルエチル基等が含まれる。

10

## 【0190】

ピペリジルピペリジルカルボニル低級アルキル基としては、ピペリジル基を1個有するピペリジル基で置換されていたカルボニル基を1～2個有する、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を挙げることができる。より具体的には、2-[ (1-、2-、3-または4-)ピペリジル-1-ピペリジル]カルボニルエチル基等が含まれる。

20

## 【0191】

低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルカノイル基としては、アミノ基を1～5個、好ましくは1個有する、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルカノイル基を挙げることができる。ここで、アミノ基は、例示の低級アルキル基を1～2個有していてもよい。より具体的には、このような低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルカノイル基には、2-アミノエチルカルボニル、2-N,N-ジメチルアミノエチルカルボニル基等が含まれる。

30

## 【0192】

ピペラジン環上に低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基が置換していてもよいピペラジニル基としては、ピペラジン環上に前記例示の低級アルコキシカルボニル基及び前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるアミノ低級アルカノイル基からなる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいピペラジニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、(1-または2-)ピペラジニル、(2-、3-または4-)tert-ブトキシカルボニルピペラジニル、(2-、3-または4-)(2-アミノエチルカルボニル)ピペラジニル、(2-、3-または4-)(2-N,N-ジメチルアミノエチルカルボニル)ピペラジニル基等が含まれる。

40

## 【0193】

低級アルキルアミノ低級アルカノイル基としては、前記例示の低級アルキルアミノ基を1～3個有する前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、N-メチルアミノメチルカルボニル、N-エチルアミノメチルカルボニル、N-n-プロピルアミノメチルカルボニル、N-イソプロピルアミノメチルカルボニル、N-n-ブチルアミノメチルカルボニル、N-イソブチルアミノメチルカルボニル、N-tert-ブチルアミノメチルカルボニル、N-sec-ブチルアミノメチルカルボニル、N-n-ペンチルアミノメチルカルボニル、N-1-エチルプロピルアミノメチルカルボニ

50

ル、N - イソペンチルアミノメチルカルボニル、N - ネオペンチルアミノメチルカルボニル、N - n - ヘキシルアミノメチルカルボニル、N - 1, 2, 2 - トリメチルプロピルアミノメチルカルボニル、N - 3, 3 - ジメチルブチルアミノメチルカルボニル、N - 2 - エチルブチルアミノメチルカルボニル、N - イソヘキシルアミノメチルカルボニル、N - 3 - メチルペンチルメチルカルボニル、N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル、N, N - ジエチルアミノメチルカルボニル、N - メチル - N - エチルアミノメチルカルボニル、2 - N - メチルアミノエチルカルボニル、2 - N - エチルアミノエチルカルボニル、2 - N - n - プロピルアミノエチルカルボニル、2 - N - イソプロピルアミノエチルカルボニル、2 - N - n - ブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - イソブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - tert - ブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - sec - ブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - n - ペンチルアミノエチルカルボニル、2 - N - 1 - エチルプロピルアミノエチルカルボニル、2 - N - イソペンチルアミノエチルカルボニル、2 - N - ネオペンチルアミノエチルカルボニル、2 - N - n - ヘキシルアミノエチルカルボニル、2 - N - 1, 2, 2 - トリメチルプロピルアミノエチルカルボニル、2 - N - 3, 3 - ジメチルブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - 2 - エチルブチルアミノエチルカルボニル、2 - N - イソヘキシルアミノエチルカルボニル、2 - N - 3 - メチルペンチルエチルカルボニル、2 - N, N - ジメチルアミノエチルカルボニル、2 - N, N - ジエチルアミノエチルカルボニル、2 - N - メチル - N - エチルアミノエチルカルボニル基等が含まれる。

10

## 【0194】

20

ピロリジニル低級アルカノイル基としては、ピロリジニル基を1～3個有する低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、3 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル ] プロピルカルボニル基等が含まれる。

## 【0195】

低級アルケノイル基としては、二重結合を1～2個有する炭素数2～6の直鎖または分枝鎖状アルケノイル基を挙げることができ、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的には、例えば、2 - プロペノイル、2 - メチル - 2 - プロペノイル、2 - ブテノイル、3 - ブテノイル、2 - ペンテノイル、3 - ペンテノイル、4 - ペンテノイル、2 - ペンテン - 4 - イル、2 - ヘキセノイル、5 - ヘキセノイル、3 - ヘキセノイル、4 - ヘキセノイル、3, 3 - ジメチル - 2 - プロペノイル、2 - エチル - 2 - プロペノイル、2, 4 - ヘキサジエノイル基等が含まれる。

30

## 【0196】

ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基としては、前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状アルキル基）を有することのあるピペラジニル基を有するカルボニル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピペラジニルカルボニル、4 - メチル - ( 1 - 、 2 - 、 または 3 - ) ピペラジニルカルボニル、2, 3 - ジメチル - ( 1 - または 5 - ) ピペラジニルカルボニル、2, 3, 4 - トリメチル - ( 1 - 、 5 - または 6 - ) ピペラジニルカルボニル基等が含まれる。

## 【0197】

40

ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基としては、ピペリジル基を1個有するピペリジル基を1～2個有する、前記例示の低級アルカノイル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、2 - [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル - 1 - ピペリジル ] エチルカルボニル基等が含まれる。

## 【0198】

アミノ基上に低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、ピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基、ピペリジルピペリジル低級アルカノイル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を有してもよいアミノ低級アルキル基としては、アミノ基上に前記例示の低級アルコキシカルボニ

50

ル基；前記例示の低級アルキルアミノ低級アルカノイル基；前記例示の低級アルキル基（好ましくは炭素数 1～6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基）；前記例示のピロリジニル低級アルカノイル基；前記例示の低級アルケノイル基；前記例示のピペラジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基；前記例示のピペリジルピペリジル低級アルカノイル基；及び前記例示の低級アルキルスルホニル基からなる群から選ばれた基を 1～2 個有してもよいアミノ低級アルキル基を挙げることができる。より具体的には、例えば、アミノメチル、N - tert - ブトキシカルボニルアミノメチル、N - (N , N - ジメチルアミノメチルカルボニル)アミノメチル、N - { 3 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - )ピロリジニル]プロピルカルボニル}アミノメチル、N - メチル - N - { 3 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - )ピロリジニル]プロピルカルボニル}アミノメチル、N - メチル - N - tert - ブトキシカルボニルアミノメチル、N - メチルアミノメチル、N - 2 - プロペノイルアミノメチル、N - [ 4 - メチル - ( 1 - 、 2 - 、または 3 - )ピペラジニルカルボニル]アミノメチル、N - { 2 - [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - )ピペリジル - 1 - ピペリジル]エチルカルボニル}アミノメチル、N - n - プロピルスルホニルアミノメチル、N - メチル - N - n - プロピルスルホニルアミノメチル基等が含まれる。

【 0 1 9 9 】

一般式 ( 1 ) における ( 1 7 ) で定義される基としては、前記例示の複素環基を 1～3 個有する前記例示のアルキル基を挙げることができる。ここで複素環基上には、一般式 ( 1 ) における (17.1)-(17.17) で定義される置換基からなる群から選ばれた基を 1～3 個、好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個有していてもよい。このような基 ( 1 7 ) の具体例としては、例えば、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - )メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 4 - モルホリニルメチル) - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ 2 - ( 4 - モルホリニル)エチル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ 3 - ( 4 - モルホリニル)プロピル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 1 - ピペラジニルメチル) - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - )ベンゾイル - 1 - ピペラジニル]メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - )ベンジル - 1 - ピペラジニル]メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - )メチル - 1 - ピペラジニル]メチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル} - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 4 - メトキシフェニル)カルボニル - 1 - ピペラジニルメチル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) N , N - ジメチルアミノメチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( 1 - ピペリジル)エチルカルボニル] - 1 - ピペラジニルメチル} - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - ピペリジル)メチルカルボニル - 1 - ピペラジニルメチル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 4 - モルホリニル)カルボニル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) tert - ブトキシカルボニル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニルカルボニル] - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 1 - ピペラジニル)カルボニル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( N - tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ N - ( N ' , N ' - ジメチルアミノメチルカルボニル)アミノ]メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) アミノメチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { N - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル)プロピルカルボニル]アミノ}メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( N - メチル - N - tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル - 2 - ピリジルメチル、( 3 -

10

20

30

40

50

、 4 -、 5 - または 6 - ) ( N - メチルアミノ ) メチル - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、  
 4 -、 5 - または 6 - ) { N - メチル - N - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピルカルボ  
 ニル ] アミノ } メチル - 2 - ピリジルメチル ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( N - ビニ  
 ルカルボニルアミノ ) メチル - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) {  
 N - 2 - [ 4 - ( 1 - ピペリジル ) - 1 - ピペリジル ] エチルカルボニルアミノ } メチル  
 - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) [ N - ( 4 - メチル - 1 - ピペ  
 ラジニル ) カルボニルアミノ ] メチル - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または  
 6 - ) ( N - n - プロピルスルホニルアミノ ) メチル - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4  
 -、 5 - または 6 - ) ( N - メチル - N - n - プロピルスルホニルアミノ ) メチル - 2 -  
 ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 2 - tert - ブトキシカルボニル  
 エチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 2 - エトキシカルボ  
 ニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 2 - メトキシカル  
 ボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 2 - カルボ  
 キシエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 -、  
 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル  
 、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 2 - tert - ブトキシカルボニルビニル ) - 2 -  
 ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 -、 3 - または 4 - ) メ  
 チル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルビニル } - 2 - ピリジルメチル ( 3 -、 4 -、 5 -  
 または 6 - ) ( 2 - エトキシカルボニルプロピル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -  
 、 5 - または 6 - ) ( 2 - カルボキシプロピル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、  
 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 -、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボ  
 ニルプロピル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 4 - [ ( 2 -  
 、 3 - または 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルブタ - 1 - イニル } - 2 - ピ  
 リジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 4 - tert - ブトキシカルボニルブ  
 チル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 4 - [ ( 2 -、 3 - ま  
 たは 4 - ) メチル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルブチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3  
 -、 4 -、 5 - または 6 - ) ( 4 - { ( 2 -、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチ  
 ルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルブチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3  
 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 2 - N ' - tert - ブトキシカルボニル  
 アミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 -  
 または 6 - ) { 2 - [ N - ( 2 - アミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリ  
 ジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 2 - N ' , N ' - ジメチル  
 アミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 -  
 または 6 - ) { 2 - [ N - ( 3 - N ' , N ' - ジエチルアミノプロピル ) - N - メチルア  
 ミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2  
 - [ N - ( 2 - N ' , N ' - ジメチルアミノエチル ) - N - メチルアミノ ] カルボニルエ  
 チル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 3 - N '  
 , N ' - ジメチルアミノプロピル ) アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、  
 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 3 - N ' , N ' - ジメチルアミノプロピル ) - N - メチルア  
 ミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2  
 - [ N - [ 2 - ( 1 - ピペリジル ) エチル ] アミノ } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 -  
 または 6 - ) { 2 - [ N - ( 2 - N ' ,  
 N ' - ジエチルアミノエチル ) アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3  
 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) - N - メチル  
 アミノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) {  
 2 - [ ( 2 -、 3 - または 4 - ) N , N - ジエチルアミノ - 1 - ピペリジル ] カルボニル  
 エチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 -、 3 -  
 または 4 - ) ( 1 - ピペリジル ) - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジル  
 メチル、 ( 3 -、 4 -、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 -、 3 - または 4 - ) ヒドロキシ  
 メチル - 1 - ピペリジル ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -、 4 -、 5

10

20

30

40

50

- または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジ  
 ルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4  
 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - または 3 - ) [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) エチル -  
 1 - ピペラジニルメチル ] - 4 - モルホリニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチ  
 ル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) tert - ブト  
 キシカルボニル - 1 - ピペラジニル ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 -  
 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 1 - または 2 - ) ピペラジニル ] カルボニルエチル  
 } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または  
 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチ  
 ル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - また  
 は 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジイソプロピルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボ  
 ニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) [ 2 - ( ( 2 - 、  
 3 - または 4 - ) { 2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル ] エチル } - 1 - ピペ  
 ラジニル ) カルボニルエチル ] - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - )  
 [ 2 - ( ( 2 - 、 3 - または 4 - ) { [ 2 - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] エ  
 チル } - 1 - ピペラジニル ) カルボニルエチル ] - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、  
 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) メチル  
 - 4 - ピペリジルメチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチ  
 ル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { 2 - [ ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7  
 - ) メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル  
 、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) { 2 - [ N - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) アミ  
 ノ ] カルボニルエチル } - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 -  
 エチルカルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2  
 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラ  
 ジニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2  
 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペ  
 ラジニル } カルボニルエチル ) - 3 - ピリジルメチル、 ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - )  
 ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピ  
 ペラジニル } カルボニルエチル ) - 4 - ピリジルメチル、 1 - { ( 3 - 、 4 - 、 5 - また  
 は 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ]  
 - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジル } エチル、 1 - { ( 2 - 、 4 -  
 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ )  
 エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル ) - 3 - ピリジル } エチル、 1 - { ( 2  
 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメ  
 チルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル ) - 4 - ピリジル } エチル  
 、 1 - { ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N  
 , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル ) - 2 - ピリジ  
 ル } ベンチル、 1 - { ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3 - または 4 -  
 ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボニルエチル )  
 - 3 - ピリジル } ベンチル、 1 - { ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2 - 、 3  
 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル } カルボ  
 ニルエチル ) - 4 - ピリジル } ベンチル、 ( 3 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2  
 - 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル }  
 カルボニルエチル ) - 2 - ピリジルメチル、 ( 2 - 、 4 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 2  
 2

- 、 3 - または 4 - ) [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] - 1 - ピペラジニル }  
 カルボニルエチル ) - 3 - ピリジルメチル、 ( 2 - 、 3 - 、 5 - または 6 - ) ( 2 - { ( 50









ジニル}カルボニルエチニル) - 2 - ピリジル}エチル、1 - {(2 -、4 -、5 - または6 - ) (2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル]} - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル) - 3 - ピリジル}エチル、1 - {(2 -、3 -、5 - または6 - ) (2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル]} - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル) - 4 - ピリジル}エチル、1 - {(3 -、4 -、5 - または6 - ) (2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル]} - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル) - 2 - ピリジル}ペンチル、1 - {(2 -、4 -、5 - または6 - ) (2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル]} - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル) - 3 - ピリジル}ペンチル、1 - {(2 -、3 -、5 - または6 - ) (2 - {(2 -、3 - または4 - ) [2 - (N, N - ジイソプロピルアミノ)エチル]} - 1 - ピペラジニル}カルボニルエチニル)} - 4 - ピリジル}ペンチル、2 - メチルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - エチルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - ヒドロキシチアゾール - 4 - イルメチル、2 - メトキシチアゾール - 4 - イルメチル、2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - エトキシカルボニルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - クロロチアゾール - 4 - イルメチル、2 - トリフルオロメチルチアゾール - 4 - イルメチル、2 - (2 - カルボキシエチル)チアゾール - 4 - イルメチル、2 - (2 - メトキシカルボニルエチル)チアゾール - 4 - イルメチル、2 - (2 - N - フェニルカルバモイルエチル)チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [2 - N - メチル - N - (2 - N, N - ジメチルアミノエチル)カルバモイルエチル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [2 - N - メチル - N - 2 - (4 - モルホリニル)エチルカルバモイル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [2 - N - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジル)カルバモイルエチル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(1 -、2 -、3 - または4 - )ピペリジル - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(1 - または2 - )ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(1 - または2 - )ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - )tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - )tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - アミノエチルカルボニル) - 1 - ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - ) (N, N - ジメチルアミノメチルカルボニル) - 1 - ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - )メチル - 1 - ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - )メチル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - [(2 -、3 - または4 - )tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル]チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - )フェニル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - )ベンジル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - N, N - ジエチルアミノエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - ) (2 - N, N - ジイソプロピルアミノエチル) - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [(2 -、3 - または4 - ) (1 - メチル - 4 - ピペリジル)メチル - 1 - ピペラジニル]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [N - メチル - N - (2 - N', N' - ジメチルアミノエチル)アミノ]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - (2 - N - フェニルアミノエチル)カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [N - 2 - (4 - モルホリニル)エチルアミノ]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [N - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジル)アミノ]カルボニルエチル}チアゾール - 4 - イルメチル、2 - {2 - [4 - (1 - ピペリジル) - 1 - ピペリジル]カルボニルエチル}チ

10

20

30

40

50

アゾール - 4 - イルメチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) フェニル - 1 - ピペラジニル ] チアゾール - 4 - イルメチル、2 - 1 H - イミダゾール - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) イルエチル、2 - キノリン - ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - ) イルエチル、イソキサゾール - ( 3 - 、 4 - または 5 - ) イルメチル、5 - メチルイソキサゾール - ( 3 - または 4 - ) イルメチル、3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール ( 3 - または 5 - ) イルメチル、5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 3 - イルメチル、( 2 - または 3 - ) チエニルメチル、5 - クロロ - ( 2 - または 3 - ) チエニルメチル、( 2 - ま

10

たは 3 - ) フリルメチル、5 - エトキシカルボニル - ( 2 - または 3 - ) フリルメチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリル ] エチル、ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - ( 4 - または 5 - ) イルメチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル ] エチル、2 - [ 1 - メチル - ( 2 - 、 3 - または 4 - ) ピペリジル ] エチル、2 - [ ( 1 - 、 2 - または 3 - ) ピロリジニル ] エチル、2 - [ 1 - メチル - ( 2 - または 3 - ) ピロリジニル ] エチル、ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - ( 2 - 、 4 - または 5 - ) イルメチル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - ( 2 - 、 5 - または 6 - ) イルメチル、7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - ( 2 - 、 5 - または 6 - ) イルメチル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 3 ] ジオキシン - ( 2 - 、 5 - または 6 - ) イルメチル、7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 3 ] ジオキシン - ( 2 - 、 5 - または 6 - ) イルメチル、( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾチエニルメチル、5 - クロロ - ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 6 - または 7 - ) ベンゾチエニルメチル、2 - [ ( 2 - 、 3 - または 4 - ) モルホリニル ] エチル、( 2 - または 3 - ) オキソニアシクロヘキサンメチル、1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - ( 1 - 、 2 - 、 5 - または 6 - ) イルメチル、ピリジノ [ a ] イミダゾール - ( 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 7 - または 8 - ) イルメチル、2 - イソプロピル - 6 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジニルメチル、( 2 - 、 3 - または 4 - ) アゼパニルメチル、2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 6 - イルメチル基等が含まれる。

20

30

【 0 2 0 0 】

アシル基としては、前記例示の低級アルカノイル基等を挙げることができる。

【 0 2 0 1 】

上記一般式 ( 1 ) で表されるピリミジン誘導体は、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せば、例えば下記反応式 - 1 ~ 4 で示される方法により製造される。

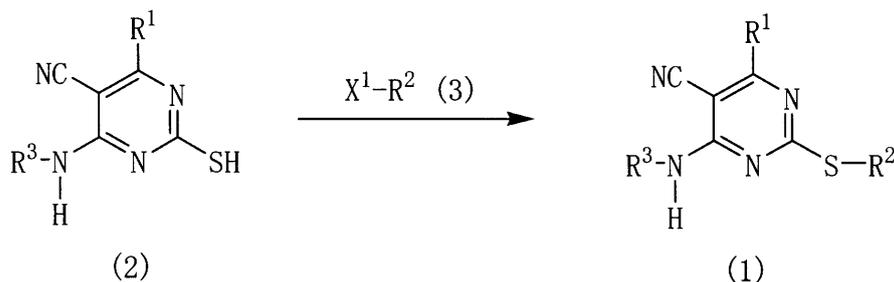
【 0 2 0 2 】

反応式 - 1

【 0 2 0 3 】

【 化 7 】

40



【 0 2 0 4 】

50

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、一般式 ( 1 ) におけるそれらと同じ。  $X^1$  は、ハロゲン原子またはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。 ]

一般式 ( 3 ) において、 $X^1$  で示されるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

【 0 2 0 5 】

$X^1$  で示されるハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、例えば、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリアルスルホニルオキシ基、アラルキルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【 0 2 0 6 】

低級アルキルスルホニルオキシ基としては、具体的には、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、 $n$ -プロパンスルホニルオキシ、 $n$ -ブタンスルホニルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、 $n$ -ペンタンスルホニルオキシ、 $n$ -ヘキサンスルホニルオキシ基等の炭素数が 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルオキシ基を例示できる。

【 0 2 0 7 】

アリアルスルホニルオキシ基としては、例えば、フェニルスルホニルオキシ基、ナフチルスルホニルオキシ基等を挙げることができる。これらのフェニル環上には、例えば、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい。このようなアリアルスルホニルオキシ基の具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、2-ニトロフェニルスルホニルオキシ、3-クロロフェニルスルホニルオキシ等を例示できる。ナフチルスルホニルオキシ基の具体例としては、1-ナフチルスルホニルオキシ、2-ナフチルスルホニルオキシ基等を例示できる。

【 0 2 0 8 】

アラルキルスルホニルオキシ基としては、例えばフェニル環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルキル基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのあるフェニル基が置換した炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルオキシ基、ナフチル基が置換した炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルオキシ基等を挙げることができる。上記フェニル基が置換したアルキルスルホニルオキシ基の具体例としては、ベンジルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、3-クロロベンジルスルホニルオキシ等を例示できる。上記ナフチル基が置換したアルキルスルホニルオキシ基の具体例としては、1-ナフチルメチルスルホニルオキシ、2-ナフチルメチルスルホニルオキシ基等を例示できる。

【 0 2 0 9 】

化合物 ( 1 ) は、化合物 ( 2 ) と化合物 ( 3 ) とを反応させることによって製造される。

【 0 2 1 0 】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒中で行われる。さらに、本反応は、これらの慣用の溶媒の混合溶媒中で行われる。

10

20

30

40

50

## 【0211】

上記反応は、通常、塩基性化合物の存在下で行われる。塩基性化合物としては、通常の無機塩基及び有機塩基が用いられる。

## 【0212】

無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）等が挙げられる。

10

## 【0213】

有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。

## 【0214】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

20

## 【0215】

塩基性化合物の使用量は、化合物(2)に対して、通常0.5~10倍モル、好ましくは0.5~6倍モルである。上記塩基性化合物が液状の場合、溶媒として兼用できる。

## 【0216】

上記反応は、必要に応じて、反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属を反応系内に存在させておくことができる。

## 【0217】

上記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル程度とすればよい。

## 【0218】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、室温付近の温度条件下に1~30時間行うのがよい。

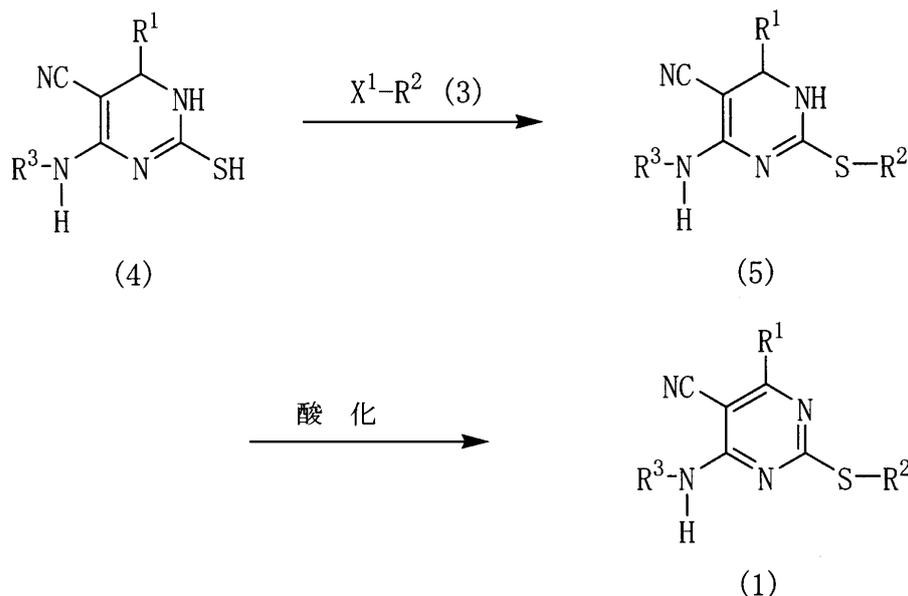
30

## 【0219】

反応式-2

## 【0220】

## 【化 8】



10

## 【 0 2 2 1 】

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、一般式 ( 1 ) におけるそれらと同じ。X<sup>1</sup> は、前記に同じ。 ]

化合物 ( 1 ) は、化合物 ( 4 ) と化合物 ( 3 ) とを反応させ、次いで得られる化合物 ( 5 ) を酸化することにより製造される。

20

## 【 0 2 2 2 】

化合物 ( 4 ) と化合物 ( 3 ) とを反応させて化合物 ( 5 ) を得る反応は、前記反応式 - 1 における化合物 ( 2 ) と化合物 ( 3 ) との反応と同様の反応条件下に行われる。本反応に際して、特段の酸化反応操作を行わなくとも化合物 ( 1 ) または化合物 ( 1 ) 及び化合物 ( 5 ) の混合物が得られることもある。

## 【 0 2 2 3 】

化合物 ( 5 ) の酸化は、この技術分野で慣用されている酸化方法に従って行われる。好適な酸化剤としては、例えば、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン ( DDQ )、N - プロモスクシンイミド ( NBS ) 等が挙げられる。

30

## 【 0 2 2 4 】

本酸化反応は、通常、無溶媒または反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒が挙げられる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われてもよい。

40

## 【 0 2 2 5 】

酸化剤の使用量は、化合物 ( 5 ) に対して、通常、触媒量 ~ 過剰モルである。

## 【 0 2 2 6 】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、加熱還流温度条件下に 0.5 ~ 7.5 時間行うのがよい。

## 【 0 2 2 7 】

上記反応式 - 2 で用いられる化合物 ( 4 ) 及び化合物 ( 5 ) は、環内二重結合の位置が異なる異性体を含む。

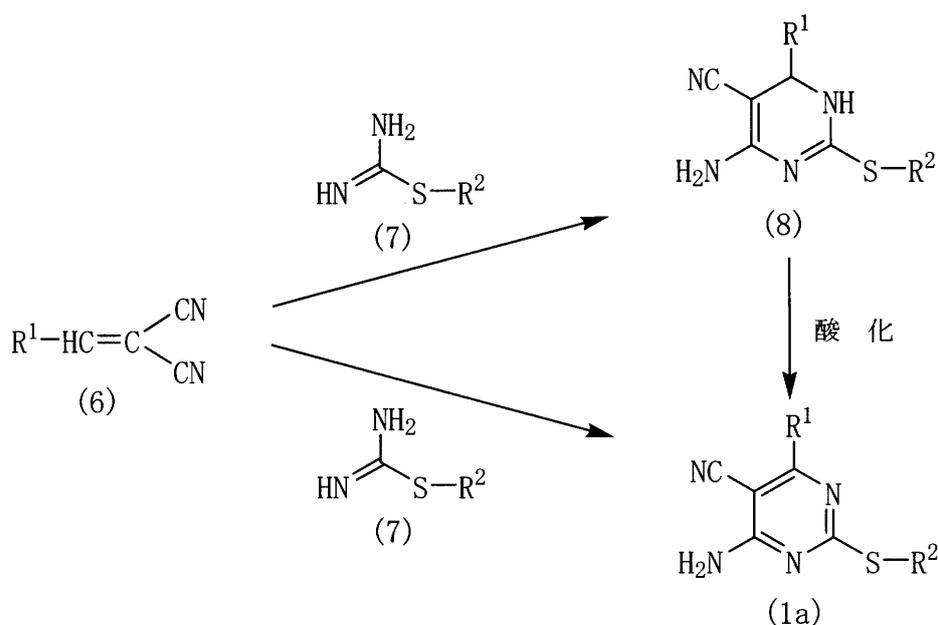
50

【 0 2 2 8 】

反応式 - 3

【 0 2 2 9 】

【 化 9 】



10

20

【 0 2 3 0 】

[ 式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、一般式 ( 1 ) におけるそれらと同じ。 ]

化合物 ( 1 a ) は、化合物 ( 6 ) と化合物 ( 7 ) とを反応させることにより製造される。

【 0 2 3 1 】

本反応は、文献 ( El-Sharabsy, S.A.; Abdel Gawad, S. M. ; Hussain, S. M. ; J. Prakt. Chem., 1989, 331 ( 2 ), 207 ) 記載の方法または該方法に準じて行われる。

【 0 2 3 2 】

本反応は、通常、無溶媒または反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒等が挙げられる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われる。

30

【 0 2 3 3 】

上記反応は、触媒化合物の非存在下または酸性触媒の存在下で実施できるが、上記反応は、通常、塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。塩基性化合物としては、通常は無機塩基及び有機塩基が用いられる。

40

【 0 2 3 4 】

無機塩基としては、例えば、アルカリ金属 ( 例えば、ナトリウム、カリウム等 )、炭酸水素アルカリ金属 ( 例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等 )、アルカリ金属水酸化物 ( 例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等 )、炭酸アルカリ金属 ( 例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等 )、アルカリ金属低級アルコキシド ( 例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等 )、水素化物 ( 例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等 ) 等が挙げられる。

50

## 【 0 2 3 5 】

有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N - エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N - メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等が挙げられる。

## 【 0 2 3 6 】

これら塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

## 【 0 2 3 7 】

塩基性化合物の使用量は、化合物(6)に対して、通常触媒量～10倍モル、好ましくは、等モル～3.5倍モルである。これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用できる。

10

## 【 0 2 3 8 】

化合物(7)と化合物(6)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル程度とすればよい。

## 【 0 2 3 9 】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、加熱還流下に1～30時間に行うのがよい。

## 【 0 2 4 0 】

なお、本反応中、中間体であるジヒドロ体化合物(8)が生成した場合、さらに、化合物(8)を酸化することにより化合物(1a)を得ることができる。

## 【 0 2 4 1 】

20

化合物(8)の酸化は、反応式-2における化合物(5)の酸化と同様の反応条件下に行われる。

## 【 0 2 4 2 】

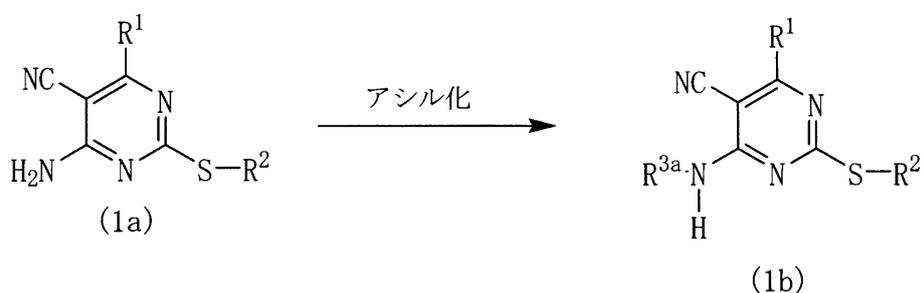
上記反応式-3において化合物(8)は、環内二重結合の位置が異なる異性体を含む。

## 【 0 2 4 3 】

反応式-4

## 【 0 2 4 4 】

## 【 化 1 0 】



30

## 【 0 2 4 5 】

[ 式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、一般式(1)におけるそれらと同じ。R<sup>3a</sup>は、アシル基を示す。 ]

40

R<sup>3</sup>がアシル基を示す化合物(1)（以下、この化合物を「化合物(1b)」という）は、対応するR<sup>3</sup>が水素原子を示す化合物(1)（以下、この化合物を「化合物(1a)」という）をアシル化することにより製造される。

## 【 0 2 4 6 】

本反応に用いる好適なアシル化剤としては、例えば、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル等のアシル基を導入することのできる慣用のものを挙げることができ、カルボン酸、炭酸、スルホン酸及びそれらの反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル等）等が挙げられる。このような反応性誘導体の好ましい例としては、低級アルカノイルハライド（例えば、塩化アセチル等）；低級アルカンスルホニ

50

ルハライド（例えば、塩化メシル、塩化エタンスルホニル等）；スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等）；酸無水物（例えば、低級アルカン酸無水物（例えば、酢酸無水物等）、ジ低級アルキルジカルボネート（例えば、ジ第三級ブチルジカルボネート等）、トリハロ（低級）アルカン酸無水物（例えば、トリフルオロ酢酸無水物等）等）；活性エステル（例えば、p - ニトロフェニルエステル、2, 4 - ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル等）等を挙げることができる。

【0247】

この反応は、使用するアシル化剤の種類に応じて、塩基または酸の存在下で実施するのが有利である。

【0248】

塩基としては、通常の無機塩基及び有機塩基が用いられる。

【0249】

好適な無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ土類金属水酸化物（例えば、水酸化カルシウム等）、アルカリ金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt - ブトキシド等）、アルカリ金属アルカン酸塩（例えば、酢酸ナトリウム等）等が挙げられる。

【0250】

好適な有機塩基としては、例えば、トリ（低級）アルキルアミン（例えば、トリエチルアミン等）、ピリジン化合物（例えば、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4 - ジメチルアミノピリジン等）、キノリン等が挙げられる。

【0251】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0252】

酸としては、通常の有機酸及び無機酸を使用できる。

【0253】

好適な有機酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等が挙げられる。

【0254】

好適な無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。

【0255】

これらの酸は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0256】

塩基性化合物または酸の使用量は、化合物（1a）に対して、通常等モル～100倍モル、好ましくは、等モル～10倍モルである。これらの塩基または酸が液状の場合、溶媒として兼用できる。

【0257】

アシル化剤として遊離形のカルボン酸等をこの反応に使用する場合、縮合剤等の存在下で反応を行うことが好ましい。縮合剤としては、例えば、カルボジイミド化合物、より具体的には、例えば、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N - シクロヘキシル - N - (4 - ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N - ジエチルカルボジイミド、N, N - ジイソプロピルカルボジイミド、N - エチル - N - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等を挙げることができる。

【0258】

本反応は、通常、無溶媒または反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチ

10

20

30

40

50

ルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒等が挙げられる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われる。さらに使用するアシル化剤が液状である場合には、これを溶媒として兼用することもできる。

【0259】

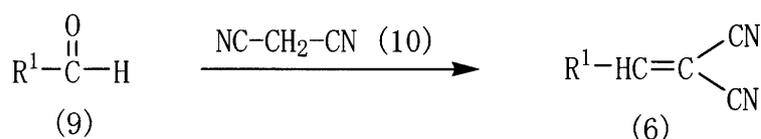
反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応は行われる。

【0260】

反応式 - 5

【0261】

【化11】



【0262】

[式中、R<sup>1</sup>は一般式(1)におけるそれらと同じ。]

反応式-3において出発原料として用いられる化合物(6)は、例えば、化合物(9)と化合物(10)とを反応させることにより製造される。

【0263】

本反応は、文献(W. S. Emerson, T. M. Patrick, J. Org. Chem., 790, 14, 1949参照)記載の方法または該方法に準じた方法で実施できる。本反応は、通常、無溶媒または反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒等が挙げられる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われる。

【0264】

この反応は、無触媒でも実施できるが、好ましくは、化合物(9)に対して触媒量から等モル量の触媒を用いて実施される。該触媒としては、通常、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等の有機塩基、アミノ酸(例えば、グリシン等)、アンモニウム塩(例えば、酢酸アンモニウム等)、酸性担体(例えば、シリカゲル、アルミナ等)の存在下で行うのが好ましい。

【0265】

化合物(9)と化合物(10)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~過剰モル程度とすればよい。

【0266】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、室温付近に1~30時間行うのがよい。

【0267】

反応式 - 6

10

20

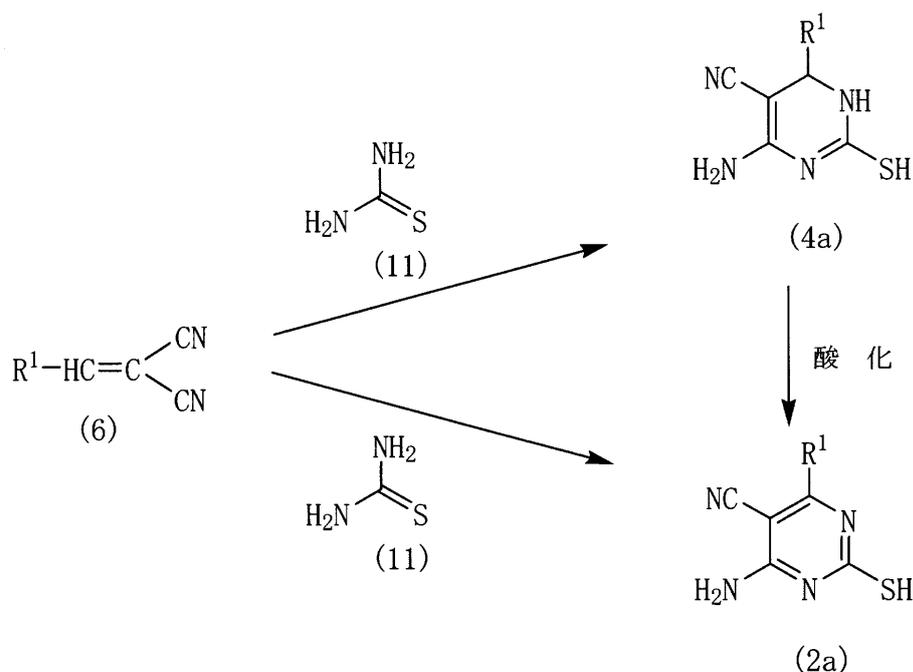
30

40

50

【 0 2 6 8 】

【 化 1 2 】



10

20

【 0 2 6 9 】

[ 式中、 $\text{R}^1$  は、一般式 ( 1 ) におけるそれと同じ。 ]

反応式 - 1 において出発原料として用いられる化合物 ( 2 ) のうち、 $\text{R}^3$  が水素原子を示す化合物 ( 以下、この化合物を「化合物 ( 2 a ) 」という ) は、化合物 ( 6 ) と化合物 ( 1 1 ) とを反応させることにより製造される。

【 0 2 7 0 】

本反応は、文献 ( Daboun, H. A. ; El-Reedy, A. M.; Z. Naturforsch., 1983, 38 ( 12 ), 1686参照 ) 記載の方法または該方法に準じて実施できる。

30

【 0 2 7 1 】

本反応は、通常、無溶媒または反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒を挙げることができる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われる。

【 0 2 7 2 】

この反応は、塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。塩基性化合物としては、通常は無機塩基及び有機塩基が挙げられる。

40

【 0 2 7 3 】

無機塩基としては、例えば、通常、アルカリ金属 ( 例えば、ナトリウム、カリウム等 ) 、炭酸水素アルカリ金属 ( 例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等 ) 、アルカリ金属水酸化物 ( 例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等 ) 、炭酸アルカリ金属 ( 例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等 ) 、アルカリ金属低級アルコキシド ( 例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等 ) 、水素化物 ( 例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等 ) 等が挙げられる。

50

## 【0274】

有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等が挙げられる。

## 【0275】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

## 【0276】

塩基性化合物の使用量は、化合物(6)に対して、通常触媒量～100倍モル、好ましくは、等モル～5倍モルである。これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用できる。

10

## 【0277】

化合物(6)と化合物(11)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～過剰モル程度とすればよい。

## 【0278】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、加熱還流下に1～30時間行うのがよい。

## 【0279】

なお、本反応中、中間体であるジヒドロ体化合物(4a)が生成した場合、さらに、化合物(4a)を酸化することにより化合物(2a)を得ることができる。ここで、化合物(4a)は、環内二重結合の位置が異なる異性体を含む。

20

## 【0280】

化合物(4a)の酸化は、反応式-2における化合物(5)の酸化と同様の反応条件下に行われる。

## 【0281】

さらに、本反応における生成化合物が化合物(2a)及び化合物(4a)の混合物である場合、それぞれ単離することなく、混合物のままで次の反応式-1または反応式-2における原料化合物として供することができる。

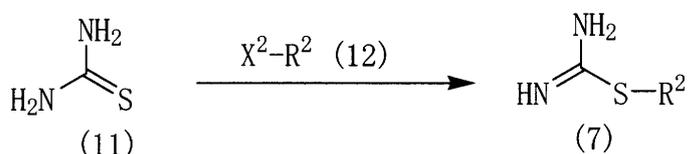
## 【0282】

反応式 7

## 【0283】

## 【化13】

30



## 【0284】

[式中、R<sup>2</sup>は、一般式(1)におけるそれと同じ。X<sup>2</sup>は、ハロゲン原子またはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。]

40

ここで、一般式(12)において、X<sup>2</sup>で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、前記X<sup>1</sup>で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基と同じ基を例示できる。

## 【0285】

反応式-3において出発原料として用いられる化合物(7)は、化合物(11)と化合物(12)とを反応させることにより製造される。

## 【0286】

本反応は、文献(Urquhart, G. G.; Gates, J. W. Jr; Connor, R.; Org. Synth., 1941, 21, 36参照)記載の方法または該方法に準じて行われる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、

50

エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒等を挙げることができる。さらに、本反応は、これらの混合溶媒中で行われる。

【0287】

上記反応は、塩基または酸の存在下で行うことができるが、塩基または酸の非存在下で行うのが好ましい。

10

【0288】

塩基としては、通常知られている無機塩基及び有機塩基が用いられる。

【0289】

無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）等が挙げられる。

20

【0290】

有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン〔例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等〕、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等が挙げられる。

【0291】

これらの塩基性化合物は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0292】

酸としては、通常知られている有機酸及び無機酸が用いられる。

【0293】

有機酸としては、例えば、例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

30

【0294】

無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。

【0295】

これらの酸は、1種単独でまたは2種以上混合して使用される。

【0296】

塩基または酸の使用量は、化合物(11)に対して、通常触媒量~100倍モル、好ましくは、触媒量~等倍モルである。これらの塩基または酸が液状の場合、溶媒として兼用できる。

40

【0297】

化合物(11)と化合物(12)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~過剰モル程度とすればよい。

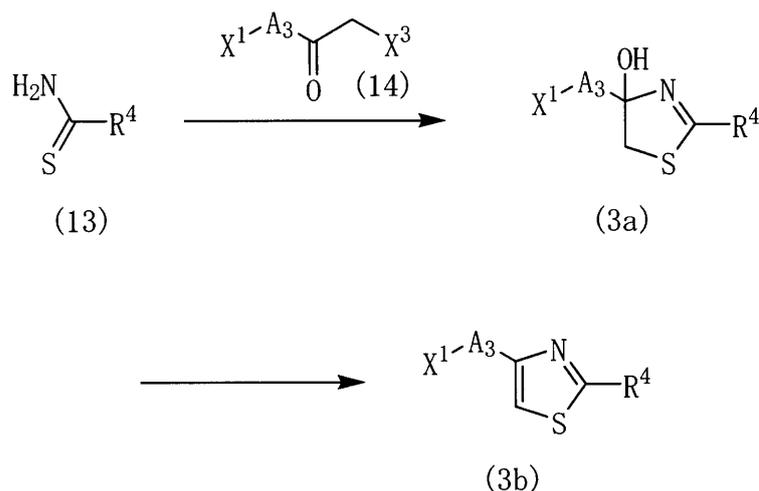
【0298】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加温下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、室温から100、さらに好ましくは室温~60の温度条件下に1~30時間行う。

反応式 - 8

【0299】

## 【化 1 4】



10

## 【0300】

[式中、 $X^1$ は、一般式(1)におけるそれと同じ。 $X^3$ は、ハロゲン原子またはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を、 $A^3$ は、前記例示の低級アルキレン基を、 $R^4$ は前記一般式(1)における $R^2$ の定義中の(17)で示された(17.1)~(17.17)からなる群から選ばれた置換基を示す。]

20

化合物(3a)は、化合物(13)と化合物(14)とを反応させることによって製造することができる。

## 【0301】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒を挙げることができる。化合物(13)と化合物(14)との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~過剰モル程度とすればよい。

## 【0302】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加温下のいずれでも反応が行われる。上記反応は、好ましくは、氷冷下から100℃、さらに好ましくは、室温~60℃の温度条件下に1~30時間行うのがよい。場合により該化合物(13)に対して等モル量~過剰モル量の炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下に反応を行うことができ、反応温度としては氷冷温度乃至は溶媒の加熱還流温度を採用できる。

30

## 【0303】

次いで、得られる化合物(3a)を、無溶媒または適当な不活性溶媒中、ハロゲン化剤または酸の存在下に、室温から100℃、好ましくは室温から60℃で処理することにより、化合物(3b)が製造される。

40

## 【0304】

不活性溶媒としては、DMF、DMSO、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、メタノール、エタノール、アセトニトリル、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等を挙げることができる。

## 【0305】

ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化スルフィリル、ホスゲン、二塩化オキサリル等の塩素化剤；臭化チオニル、三臭化リン等の臭素化剤を挙げることができる。

## 【0306】

50

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等を挙げるができる。

【0307】

ハロゲン化剤または酸の使用量は、化合物(3a)に対して等モル量～過剰モル量である。

【0308】

特にこの反応は、塩化メチレン中、過剰量の塩化チオニル存在下、溶媒の加熱還流温度下で実施されるのが望ましい。

【0309】

上記反応式-1～8における原料化合物(2)、(3)、(4)、(6)、(7)、(1a)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)及び(14)は、適当な塩であってもよく、また、その目的化合物である(1)、(5)、(1a)、(8)、(1b)、(6)、(2a)、(4a)、(7)、(3a)及び(3b)も適当な塩を形成していてもよい。このような塩としては、本発明化合物(1)と同様の塩を挙げるができる。

10

【0310】

上記に示す各反応式で得られる各々の目的化合物は、反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィ、再結晶等の通常の精製操作によって、反応混合物から単離精製することができる。

20

【0311】

化合物(1)の好適な塩は、薬理的に許容される塩であって、例えば、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)等の金属塩、アンモニウム塩、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等)等の無機塩基の塩；例えば、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ペペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-(低級)アルキル-モルホリン(例えば、N-メチルモルホリン等)、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基の塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩；ギ酸、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンズルホン酸塩、エタンズルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸の塩等が挙げられる。

30

【0312】

また、本発明の一般式(1)、(1a)、(1b)、(2)、(2a)、(3)、(3a)、(3b)、(4)、(4a)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)及び(14)で表される化合物に溶媒和物(例えば、水和物、エタノレート等)が付加された形態の化合物も、各々の一般式に含まれる。好ましい溶媒和物としては水和物が挙げられる。

40

【0313】

本発明化合物及びその塩は、アデノシンA2a受容体を作動させる活性を有しており、アデノシンA2a受容体作動薬として、ヒトを含むほ乳類に対して、医薬品分野で有用である。従って、本発明はこのようなアデノシンA2a受容体作動薬などの医薬用途に適した医薬組成物をも提供する。以下、この医薬組成物を「本発明医薬組成物」ということがある。

【0314】

本発明医薬組成物は、本発明化合物及びその塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の有効量を、製剤学的に許容される担体と共に含有する一般的な医薬製剤形態に調製され

50

て実用される。本発明医薬組成物に利用される製剤学的に許容される担体としては、賦形剤などの固体でも希釈剤などの液体でもよい。これらの担体の具体例には、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール、蒸留水などが包含される。

#### 【0315】

また、本発明医薬組成物は、その投与適用に応じた投与単位製剤形態に調製することができる。その具体例としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤などの固形剤及び液剤形態の経口投与形態、並びに、静注、筋注などの注射剤形態、点眼剤形態、眼軟膏剤形態、坐剤形態、経皮剤形態などの非経口投与形態を挙げることができる。特に、本発明医薬組成物は、そのアデノシンA2a受容体作動活性を利用して眼圧降下剤、緑内障治療剤などとして有利に利用できることを考慮すると、その医薬組成物形態としては点眼剤が好ましい。

10

#### 【0316】

この点眼剤の調製は、例えば次のようにして実施することができる。即ち、本発明化合物(その塩を含む、以下同じ)に、必要に応じて塩化ナトリウム、グリセリンなどの等張化剤；エドト酸ナトリウムなどの安定化剤；塩化ベンザルコニウム、パラベン類などの防腐剤；リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、ホウ酸、四ホウ酸ナトリウム(ホウ砂)、塩酸、水酸化ナトリウムなどのpH調節剤などを適宜配合して、常法に従い点眼剤形態に調製する。

20

#### 【0317】

本発明医薬組成物のとり得る経口投与のための固形剤、例えば錠剤、散剤、顆粒剤などの調製は、本発明化合物と、少なくとも一つの不活性な担体、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムとを混合し、混合物を常法に従って賦型することにより実施できる。該混合物には、更に適当な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤；ラクトースのような安定化剤；グルタミン酸、アスパラギン酸のような溶解補助剤などを配合することができる。また甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤などを添加配合することもできる。錠剤及び丸剤は、更に必要により、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣または胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

30

#### 【0318】

経口投与のための液剤、例えば乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤などの調製は、本発明化合物を一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールなどに溶解乃至分散させることにより実施できる。この液剤には、更に湿潤剤、懸濁化剤などの補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤などを添加配合することもできる。

#### 【0319】

非経口投与のための注射剤には、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤などが含まれる。水性の注射剤は、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水を希釈剤として利用して常法に従い調製することができる。非水性の注射剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油；エタノールなどのアルコール類；ポリソルベート80などを希釈剤乃至担体として利用して常法に従い調製できる。これらの注射剤には、更に防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えばラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を添加配合することができる。調製される注射剤は、常法に従って、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合またはガンマ線などの放射線照射によって無菌化される。また、注射剤は、無菌の固形剤を製造後、無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して実用される、用時溶解剤形態に調製することもできる。

40

#### 【0320】

50

上記の如くして調製される各種形態の本発明医薬組成物の投与量は、該医薬組成物を適用する患者(投与対象者)の症状の程度、年齢、性別などを考慮して、個々の場合に依りて適宜決定される。一般に、点眼剤形態の本発明医薬組成物の投与量は、有効成分としての本発明化合物の濃度が0.0001～10% (w/v%)である点眼剤を、1日1～数回、点眼または目に塗布する程度の量とすることができる。この1回当たりの点眼量は、一般に成人に対して約0.001～1mLとされる。

#### 【0321】

本発明医薬組成物が経口剤または注射剤の場合、それらの投与量は、有効成分とする本発明化合物の量が1日成人1人当たり0.001～1000mgとなる量とすることができる。この1日当たりの投与量は、これを1日に1回で投与してもよいが、通常1日に数回に分けて投与するのが好ましい。尚、上記投与量は、あくまでも目安であり、更に適宜増減することができる。前記したように、投与量は種々の条件に依りてその都度適宜決定することが望ましい。従って、条件によっては、上記投与量範囲より更に減少された投与量を採用する場合でも、十分な効果を奏し得る場合がある。

#### 【発明の効果】

#### 【0322】

本発明の医薬組成物及び化合物は、アデノシンA<sub>2a</sub>受容体作動薬として、眼圧降下、視神経乳頭血流増加、視神経保護作用、血管拡張、冠血管拡張、血圧降下、血小板凝集抑制、抗血栓、抗炎症、気管支拡張、免疫抑制等の作用をもたらす。

#### 【0323】

従って、本発明の医薬組成物及び化合物は、眼疾患(例えば、緑内障(例えば、正常眼圧緑内障、高眼圧緑内障、手術に伴う続発緑内障など)、高眼圧症、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性(ARMD)、色素性網膜炎(RP)、緑内障による網膜症など)、高血圧、うっ血性心不全、冠状動脈疾患、狭心症、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、脳血管虚血、再還流障害、血栓症、癩癩、鼻炎、副鼻腔炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気管支炎、呼吸器疾患、呼吸不全症候群、感染性ショック、肺繊維症、胃炎、転移胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性大腸疾患、創傷治癒、湿疹、皮膚アレルギー、皮膚炎、乾癬、慢性関節リウマチ、糖尿病、多発性硬化症、自己免疫疾患等の疾患に適用可能である。

#### 【0324】

また、本発明の医薬組成物及び化合物は、心筋梗塞診断補助剤としても使用可能である。

#### 【0325】

以下、本発明をさらに詳細に説明するため、本発明化合物の製造のための原料化合物の製造例を参考例として挙げ、次いで本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。また本発明化合物につき行われた薬理試験例を挙げる。これらの例は、本発明を具体化するものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0326】

以下に示す各例中、核磁気共鳴(NMR)スペクトルは下記条件で測定したものであり、その結果を示す略号は次の通りである。

#### 【0327】

装置：JNM-AL300 (JEOL社製)

内部標準物質：TMS

s : singlet, d : doublet, t : triplet, q : quartet, quint : quintet, sext : sextet

また、各例に用いる略号は次のことを示す。

#### 【0328】

IPE: イソプロピルエーテル

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

LiAlH<sub>4</sub> : 水素化リチウムアルミニウム

THF : テトラヒドロフラン

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

TBAF/THF溶液 : テトラブチルアンモニウムフルオリドとテトラヒドロフランとの混液

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

m-CPBA : m-クロロ過安息香酸

EtOH : エタノール

NBS : N-ブロモスクシンイミド

DDQ : 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノ

DMSO : ジメチルスルホキシド

BOP及びBOP試薬 : ヘキサフルオロりん酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム

TFA : トリフルオロ酢酸。

【 0 3 2 9 】

DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

MeCN : アセトニトリル。

【 0 3 3 0 】

参考例1

(4-ホルミルフェニル)カルバミン酸メチルエステル560mg及びマロノニトリル206mgをエタノール10mLに溶解し、得られた溶液にピペリジン1滴を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液にIPE10mLを加え、析出した結晶を濾取して、441mgの[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]カルバミン酸メチルエステルを得た。

黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (1H, br s), 3.83 (3H, s)。

【 0 3 3 1 】

参考例2

無水エタノール20mLに金属ナトリウム250mgを少量ずつ加えて完全に溶解させた後、得られた液中にチオウレア760mgを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液にN-[(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド2.11gを加え、3時間加熱還流した。その後、反応液から溶媒を減圧留去し、残留物を水30mLに溶解し、さらにこの溶液に酢酸を少量ずつ加えて液性を酸性とし、次いで酢酸エチル30mLを加えて終夜攪拌した。析出した不溶物を濾取して、1.2gのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-メルカプト-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.98 (1H, s), 9.65 (1H, br s), 7.56 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.16 (2H, s), 4.92(1H, s), 2.08 (3H, s)。

【 0 3 3 2 】

参考例3

2,6-ビス(プロモメチル)ピリジン265mgをエタノール2mLに懸濁させ、得られた懸濁液に氷冷下にモルホリン87mgを加え、混合液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-エタノール-トリエチルアミン=400:20:1(v/v、以下同じ))で精製して、90mgの4-(6-プロモメチルピリジン-2-イルメチル)モルホリンを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.0 (1H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.56 (2H, t, J = 4.5 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.42-2.34 (4H, m), 1.89 (2H, quint., J = 6.6 Hz)。

【 0 3 3 3 】

10

20

30

40

50

## 参考例4

(1) 酢酸6-プロモピリジン-2-イルメチルエステル2.3g、トリメチルシリルアセチレン1.18g、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II) 210mg、よう化銅(I)114mg及びトリエチルアミン12mLをナス型フラスコに入れ、アルゴン雰囲気下に5時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧乾固し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、濃縮物にメタノール7mL及び1N水酸化カリウム水溶液30mLを加えて1時間撈拌した。反応液を1N塩酸にて酸性にし、減圧濃縮した。濃縮液を炭酸カリウムにて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。かくして得られた生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (n - ヘキサン - 酢酸エチル=4:1)で精製して、212mgの(6-エチニルピリジン-2-イル)メタノールを得た。

10

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.38 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (1H, s)

。

## 【 0 3 3 4 】

(2) (6-エチニルピリジン-2-イル)メタノール320mg及びモルホリン1gをエタノール3mLに溶解し、アルゴン雰囲気下に24時間加熱還流した。反応液を放冷後、エタノールを減圧留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム - メタノール - アンモニア水=200:10:1)で精製して、122mgの[6-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-2-イル]メタノールを得た。

20

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.72 (2H, s), 3.73 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.00 (2H, dd, J = 10, 8.7 Hz), 2.77 (2H, dd, J = 10, 8.7 Hz), 2.53 (4H, t, J = 4.5 Hz)。

## 【 0 3 3 5 】

(3) [6-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-2-イル]メタノール122mg及びジイソプロピルエチルアミン104mgをジクロロメタン2.5mLに溶解し、溶解液に氷冷下にメタンスルホン酸クロリド47  $\mu\text{L}$ を滴下し、室温で終夜撈拌した。反応混合物から溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム - メタノール - アンモニア水=300:10:1)で精製して、80mgの4-[2-(6-クロロメチルピリジン-2-イル)エチル]モルホリンを得た。

30

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.64 (2H, s), 3.72 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.98 (2H, dd, J = 10, 8.7 Hz), 2.74 (2H, dd, J = 10, 8.7 Hz), 2.53 (4H, t, J = 4.8 Hz)。

## 【 0 3 3 6 】

## 参考例5

40

(1) 6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-カルボキシアルデヒド4.29gをDMF50mLに溶解し、溶解液に(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン7.14gを加え、室温で1時間撈拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固した。残渣にn - ヘキサン - 酢酸エチル(5:1)混液100mLを加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (n - ヘキサン - 酢酸エチル=10:1)で精製して、5.45gの3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルエステルを得た。

。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.49 (1H

50

, d, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

【 0 3 3 7 】

(2) 3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルエステル5.45gをエタノール100mLに溶解し、溶解液に二酸化白金200mgを加え、常圧の水素下に、室温で5時間攪拌した。反応液の雰囲気窒素を置換後、反応液から触媒を濾去し、溶媒を留去して、5.07gの3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピオン酸エチルエステルを得た。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.79 (2H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.96 (9H, s), 0.11 (6H, s)。

【 0 3 3 8 】

(3) 3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピオン酸エチルエステル5.07gをエタノール100mLに溶解し、この液に1N水酸化ナトリウム水溶液23.5 mLを加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物を約半量まで減圧濃縮し、濃縮物に氷水を加え、塩酸で弱酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール=10:1)で精製して、2.77gの3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピオン酸を得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.84 (2H, s), 3.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.0 Hz), 0.96 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

【 0 3 3 9 】

(4) 3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピオン酸1.65gを塩化メチレン20mLに溶解し、溶解液にモルホリン584  $\mu\text{L}$ 、WSC 1.6g及びブトリエチルアミン1.56mLを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、希釈物を分液ロートに移して水洗した。有機層を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(クロロホルム - メタノール=30:1)で精製して、1.91gの3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]-1-モルホリン-4-イルプロパン-1-オンを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.79 (2H, s), 3.62-3.43 (8H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

【 0 3 4 0 】

(5)  $\text{LiAlH}_4$  420mgのTHF20mL懸濁液に、氷冷下に3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]-1-モルホリン-4-イルプロパン-1-オン1.9gのTHF30mL溶液を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌後、水を加えて剰余の $\text{LiAlH}_4$ を失活させ、ハイフラスーパーセル(ナカライテスク社製)で濾過し、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=40:1)で精製して、760mgの4-{3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピル}モルホリンを得た。

【 0 3 4 1 】

次いで、4-{3-[6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ピリジン-2-イル]プロピル}モルホリン760mgのTHF4mL溶液に、氷冷下に、1 mol/LのTBAF/THF溶液4.34mLを滴下した。室温で2時間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化

10

20

30

40

50

メチレン - エタノール=40:1)で精製して、495mgの[6-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ピリジン-2-イル]メタノールを得た。

【0342】

さらに、得られた[6-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ピリジン-2-イル]メタノール495mgと、ジイソプロピルエチルアミン104mgとを塩化メチレンに溶解して溶液20mLを調製し、この溶液中に、氷冷下に、メタンスルホン酸クロリド0.18mLを滴下し、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=40:1)で精製して、290mgの4-[3-(6-クロロメチルピリジン-2-イル)プロピル]モルホリンを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.65 (2H, s), 3.72 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.47-2.23 (6H, m), 1.96 (2H, quint.,  $J = 7.8$  Hz)。

【0343】

参考例6

2,6-ビス(クロロメチル)ピリジン352mgをエタノール4mLに懸濁させ、この懸濁液に氷冷下にN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン372mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=30:1)で精製して、250mgの4-(6-クロロメチルピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.69 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 4.66 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.45 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz), 2.45 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz), 1.48 (9H, s)。

【0344】

参考例7

(1) 6-メチルピコリン酸1.37g及びモルホリン870mgをDMF30mLに溶解し、溶解液中に氷冷下に攪拌しながらHOBt1.6gを加えた。混合物を同温で15分間攪拌後、さらにWSC2.3gを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - トリエチルアミン=900:30:1)で精製して、1.71 gの(6-メチルピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノンを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.80 (4H, br s), 3.67-3.58 (4H, m), 2.57 (3H, s)。

【0345】

(2) (6-メチルピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン1.38gをクロロホルム10mLに溶解し、この液に*m*-CPBA1.77gのクロロホルム23mL溶液を滴下し、混合物を室温で1日間攪拌した。反応混合物に10%亜硫酸ナトリウム水溶液15mLを加えて分液した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - トリエチルアミン=1000:25:1)で精製して、1.26 gの(6-メチル-1-オキシピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノンを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.31-7.18 (3H, m), 3.94-3.64 (6H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 3.18-3.12 (1H, m), 2.52 (3H, s)。

【0346】

(3) (6-メチル-1-オキシピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン1.26gに無水酢

10

20

30

40

50

酸 0.53mLを加え、混合物を100 で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - トリエチルアミン=1000:25:1)で精製して、1.13gの酢酸 6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルメチルエステルを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.82 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.22 (2H, s), 3.82 (4H, br s), 3.67-3.65 (4H, m), 2.17 (3H, s)。

【 0 3 4 7 】

(4) 酢酸 6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルメチルエステル1.13gに水酸化カリウム233mg及びエタノール1.5mLを加え、4時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、濃縮物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン=500:25:1)で精製して、530mgの(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノンを得た。

10

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.81 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.79 (2H, s), 3.82 (4H, br s), 3.68 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz)。

【 0 3 4 8 】

20

(5) (6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン530mg及びジイソプロピルエチルアミン614mgの塩化メチレン10 mL溶液に、氷冷下にメタンスルホン酸クロリド0.28 mLを滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=50:1)で精製して、570mgの(6-クロロメチルピリジン-2-イル)モルホリン-4-イルメタノンを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.84 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.65 (2H, s), 3.82 (4H, br s), 3.69-3.65 (4H, m)。

【 0 3 4 9 】

30

#### 参考例8

(1) 6-メチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステル3.03gをクロロホルム30mLに溶解し、得られた液に*m*-CPBA3.96gのクロロホルム45mL溶液を滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を分液ポートに移し、10% $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液35mLを加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=30:1)で精製して、3.28 gの6-メチル-1-オキシピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.29-7.13 (3H, m), 2.66 (3H, s), 1.63 (9H, s)。

(2) 6-メチル-1-オキシピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステル3.28gに無水酢酸1.5 mLを加え、混合物を100 で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=30:1)で精製して、6-アセトキシメチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

40

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.94 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.80 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.32 (2H, s), 2.17 (3H, s), 1.58 (9H, s)。

【 0 3 5 0 】

(3) 6-アセトキシメチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステル3.0gに炭酸カリウ

50

ム330mg、メタノール20mL及び水20mLを加え、混合物を室温で3時間攪拌した。メタノールを減圧留去後、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - エタノール=50:1)で精製して、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.83 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.68 (1H, t, J = 5.1 Hz), 1.59 (9H, s)。

【 0 3 5 1 】

(4) 6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステル1.34g及びジイソプロピルエチルアミン1.24gを塩化メチレン30mLに溶解し、この液に氷冷下にメタンスルホンクロリド0.54mLを滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合液から溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン - 酢酸エチル=5:1)で精製して、6-クロロメチルピリジン-2-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

10

黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.80 (2H, s), 1.59 (9H, s)。

【 0 3 5 2 】

#### 参考例9

(1) 6-メチルピコリン酸2.15g及び*t*-ブチル 1-ピペラジんカルボキシレート3.21gをDMF45mLに溶解し、溶解液に氷冷下にHOBt4.24gを加えて15分間攪拌後、さらにWSC3.0gを加えて室温で終夜攪拌した。反応混合液から溶媒を減圧留去後、該液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=30:1)で精製して、4.57gの4-(6-メチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジん-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

20

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.77 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.46 (2H, t, J = 4.8 Hz), 2.57 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

30

【 0 3 5 3 】

(2) 4-(6-メチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジん-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル4.57gをクロロホルム30mLに溶解し、得られた液に*m*-CPBA3.9gのクロロホルム40mL溶液をゆっくり滴下した。その後、混合液を室温で1日攪拌後、反応混合物に10%亜硫酸ナトリウム水溶液35mLを加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=40:1)で精製して、4.2gの4-(6-メチル-1-オキシピリジン-2-カルボニル)ピペラジん-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.31-7.17 (3H, m), 3.91 (1H, br s), 3.62-3.56 (4H, m), 3.45 (1H, br s), 3.26 (1H, br s), 3.13 (1H, br s), 2.51 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

40

【 0 3 5 4 】

(3) 4-(6-メチル-1-オキシピリジン-2-カルボニル)ピペラジん-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル4.2gに無水酢酸1.2mLを加え、混合物を100 で1時間攪拌した。冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=40:1)で精製して、3.7gの4-(6-アセトキシメチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジん-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

無色油状物

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.82 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.22 (2H, s), 3.77 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.59-3.56 (4H, br), 3.69 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.17 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

【 0 3 5 5 】

(4) 4-(6-アセトキシメチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル3.7gのメタノール10mL溶液に水酸化カリウム840mgを加えて4時間加熱還流した。溶媒を留去後、溶液中に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (塩化メチレン-エタノール=50:1)で精製して、1.26gの4-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

10

無色油状物  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.81 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.79 (2H, s), 3.79 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58-3.45 (6H, br), 1.47 (9H, s)。

【 0 3 5 6 】

(5) 4-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル1.26g及びジイソプロピルエチルアミン1.0gを塩化メチレン20mLに溶解し、溶解液に氷冷下にメタンスルホン酸クロリド0.1mLを滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (塩化メチレン-エタノール=40:1)で精製して、1.07gの4-(6-クロロメチルピリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

20

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.84 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.66 (2H, s), 3.76 (2H, br), 3.57-3.48 (6H, br), 1.47 (9H, s)。

【 0 3 5 7 】

#### 参考例10

(1) 6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボアルデヒド15.3gを乾燥DMF250mLに溶解し、溶解液中に(*t*-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン50gを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物に *n*-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混液300mLを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製して、16.86 gの3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 *t*-ブチルエステル及び5.69 gの3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)シス-アクリル酸 *t*-ブチルエステルを得た。

30

*trans*体 : 無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.77 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.88 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 1.54 (9H, s)。

*cis*体 : 無色油状物

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 6.07 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 4.74 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.77 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 1.46 (9H, s)。

【 0 3 5 8 】

(2) 3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 *t*-ブチルエステル(トランス体)16.86gをエタノール200mLに溶解し、溶解液に二酸化白金0.5gを加え、常圧の水素雰囲気下に室温で5時間攪拌した。その後、触媒を濾去し、新たに二酸化白金0.5gを加え、常圧の水素雰囲気下に室温で6時間攪拌した。反応混合物から触媒を濾去し、溶媒を減圧留去して、16.13gの3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

50

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.70 (2H, s), 3.10 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.42 (9H, s)。

【0359】

(3) 3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 *t*-ブチルエステル16.13gを乾燥塩化メチレン200mLに溶解し、溶解液中に四臭化炭素33.8gを加え、さらに氷冷下に攪拌しながらトリフェニルホスフィン21.5gを少量ずつ加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を分液ロートに移し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物に *n*-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)混液200 mLを加え、析出した不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン-酢酸エチル=5:1)で精製して、14.12gの3-(6-プロモメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 *t*-ブチルエステルを得た。

10

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.51 (2H, s), 3.06 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.42 (9H, s)。

【0360】

#### 参考例11

(1) 2-プロモピリジン-6-メタノール2gを乾燥DMF10mLに溶解し、溶解液中にアクリル酸エチル1.73mL、塩化テトラ(*n*-ブチル)アンモニウム2.95g、炭酸水素ナトリウム1.78g及びモレキュラーシーブス(Molecular Sieves 3A (1/16))2gを加え、アルゴン雰囲気下に、さらに酢酸パラジウム(II)119mgを加え、混合物を80 で5時間攪拌した。冷後、不溶物を濾去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で乾燥後、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(*n*-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製して、1.39gの3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 エチルエステルを得た。

20

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.78 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.29 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.85 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

30

【0361】

(2) 参考例10-(2)に記載の方法と同様の方法によって、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 エチルエステルを還元して、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステルを得た。

淡黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.71 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.01 (1H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.15 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

40

【0362】

#### 参考例12

(1) アクリル酸エチルに代えてアクリル酸メチルを用いて、参考例11-(1)に記載の方法と同様にして、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 メチルエステルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.78 (2H, d,  $J = 4.2$  Hz), 3.85 (1H, t,  $J = 4.2$  Hz), 3.83 (3H, s)。

50

## 【 0 3 6 3 】

(2) 参考例10-(2)に記載の方法と同様の方法によって、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 メチルエステルを還元して、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 メチルエステルを得た。

淡褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.71 (2H, s), 4.01 (1H, br s), 3.69 (3H, s), 3.15 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

## 【 0 3 6 4 】

また、本化合物は、以下の方法によっても合成した。

10

## 【 0 3 6 5 】

即ち、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸 メチルエステル5.02gをIPA 502mLに溶解し、アルゴン置換後、この溶液に5%パラジウム-炭素(50%含水) 2.51gを加え、1~4気圧の水素雰囲気下に、50 で2.5時間攪拌した。冷後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去して、5.0gの目的化合物である3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)プロピオン酸 メチルエステルを褐色油状物として得た。この化合物は、 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )分析により同定された。

## 【 0 3 6 6 】

参考例13

(1) 6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボアルデヒド2.95g及び2-ホスホプロピオン酸トリエチル5.12gを乾燥DMF20mLに溶解し、溶解液中にナトリウムメトキシド1.30gのメタノール10mL溶液を滴下し、室温で20分間攪拌した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して、2.42gの(E)-3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-2-メチルアクリル酸エチルエステルを得た。

20

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.63 (1H, q,  $J = 1.5$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.79 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.29 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.84 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.35 (3H, d,  $J = 1.5$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

30

## 【 0 3 6 7 】

(2) 参考例10-(2)に記載の方法と同様の方法に従って、(E)-3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-2-メチルアクリル酸 エチルエステルを還元して、3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸 エチルエステルを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.70 (2H, br s), 4.11 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J = 14.1, 7.8$  Hz), 3.05 (1H, sextet,  $J = 6.3$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz), 1.27 - 1.16 (6H, m)。

40

## 【 0 3 6 8 】

参考例14

参考例10-(1)に記載の3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸  $t$ -ブチルエステル(トランス体)2gと四臭化炭素4.23gとを塩化メチレンに溶解させて調製した溶液20mLに氷冷下に、トリフェニルホスフィン2.68gを少量ずつ加え、同温で15分間攪拌した。反応液を分液ロートに移し、クロロホルムで希釈して飽和重曹水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン-酢酸エチル=10:1)で精製して、2.23gの3-(6-プロモメチルピリジン-2-イル)トランス-アクリル酸  $t$ -ブチルエステルを得た。

淡黄色粉末

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.54 (2H, s), 1.53 (9H, s)。

【 0 3 6 9 】

参考例15

(1) 4-ペンチノイン酸1.03g及びN-メチルピペラジン1.0 gをDMF30 mLに溶解し、溶解液に氷冷下に攪拌しながらHOBt1.6gを加えた。同温度で15分間攪拌後、さらにWSC2.3gを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物からDMFを減圧留去後、残渣に水を加え酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-トリエチルアミン=600:20:1)で精製して、510mgの1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタ-4-イン-1-オンを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.64 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 2.59-2.52 (4H, m), 2.41-2.35 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.97 (1H, s)。

【 0 3 7 0 】

(2) 50mLの丸底フラスコに、2-プロモピリジン-6-メタノール484mg、1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタ-4-イン-1-オン510mg、BHT 20mg、よう化銅(I)162mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)118 mg、t-ブチルアミン375mg及びDMF 7.5mLを加え、混合物をアルゴン雰囲気下に80 で6時間攪拌した。DMFを減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-トリエチルアミン=600:20:1)で精製して、540mgの5-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタ-4-イン-1-オンを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.73 (2H, s), 3.67 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.53(2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.84-2.78 (2H, m), 2.72-2.67 (2H, m), 2.43-2.38 (4H, m), 2.30 (3H, s)。

【 0 3 7 1 】

参考例16

(1) 200mLの丸底フラスコに、2-プロモピリジン-6-メタノール3.49g、4-ペンチノイン酸 t-ブチルエステル3.0g、BHT 190mg、よう化銅(I)1.17g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)877mg、t-ブチルアミン2.72g及びDMF56 mLを加え、アルゴン雰囲気下に混合物を80 で6時間攪拌した。反応混合物からDMFを減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製して、2.76 gの5-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタ-4-イン酸 t-ブチルエステルを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.72 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.32 (1H, t,  $J = 5.1$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.45 (12H, s)。

【 0 3 7 2 】

(2) 200mLの丸底フラスコに、5-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタ-4-イン酸 t-ブチルエステル2.76g、二酸化白金50mg及びEtOH25mLを加え、水素雰囲気下に、混合物を室温で8時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮して、2.78 gの5-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタン酸 t-ブチルエステルを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.02 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.71 (2H,

10

20

30

40

50

s), 2.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.82-1.60 (4H, m), 1.42 (12H, s)。

【 0 3 7 3 】

(3) 200mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン50mLを入れ、5-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタン酸 t-ブチルエステル2.78g及びジイソプロピルエチルアミン2.0gを加え、混合物を氷冷下に10分間攪拌した。反応混合物にメタンスルホン酸クロリド0.89 mLを滴下し、混合物を室温下に3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製して、2.28gの5-(6-メタンスルホニルオキシメチルピリジン-2-イル)ペンタン酸 t-ブチルエステルを得た。

10

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.29 (2H, s), 3.08 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.25 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.75-1.50 (4H, m), 1.44 (12H, s)。

【 0 3 7 4 】

参考例17

(1) アクリル酸エチルに代えてエチルビニルケトンを用いて、参考例11に記載の方法と同様にして、(E)-1-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタ-1-エン-3-オンを得た。

20

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.79 (2H, d, J = 4.5 Hz), 3.84 (1H, br t, J = 4.5 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 3 7 5 】

(2) 参考例10-(2)に記載の方法と同様の方法に従って、(E)-1-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタ-1-エン-3-オンを還元して、1-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ペンタン-3-オンを得た。

30

淡褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.70 (2H, s), 3.94 (1H, br s), 3.09 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 3 7 6 】

上記参考例1~17-(2)で得られた各化合物の構造を下記表1~表5にまとめて示す。尚、表中の略号は下記各基を示す。以下の明細書中の各表においても、用いた略号は同じ意味である。

MeO及びOMe: メトキシ基、

Me: メチル基、

Et: エチル基、

40

AcO及びOAc: アセチルオキシ基、

TBDMS: tert-ブチルジメチルシリル基、

OEt及びEtO: エトキシ基、

OtBu及びtBuO: tert-ブチルオキシ基、

Ac: アセチル基、

tBu及びt-Bu: tert-ブチル基、

n-Pr: n-プロピル基、

iPr及びi-Pr: イソプロピル基、

Ph: フェニル基

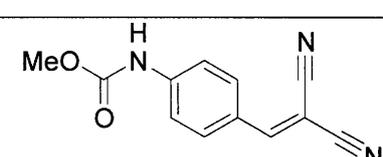
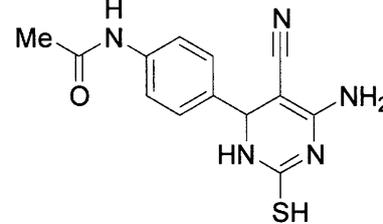
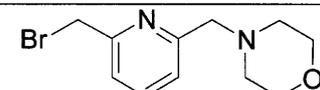
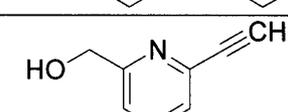
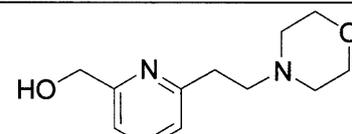
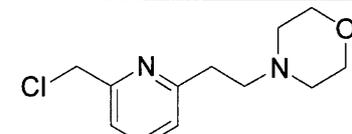
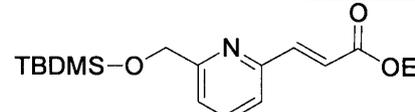
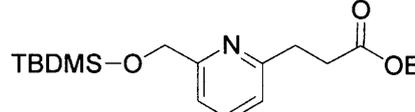
PhO: フェノキシ基、

50

Bzl: ベンジル基、  
 BzIO: ベンジルオキシ基、 n-Bu: n-ブチル基  
 i-Bu: 2-メチルプロピル基、  
 Boc: tert-ブトキシカルボニル基、  
 AcNH及びNHAc: アセチルアミノ基、

【 0 3 7 7 】

【表 1】

参考例 番号	構造式
1	
2	
3	
4-(1)	
4-(2)	
4-(3)	
5-(1)	
5-(2)	

10

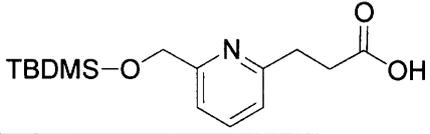
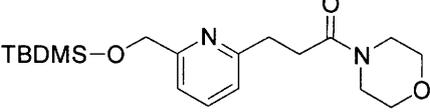
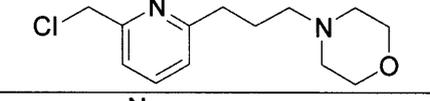
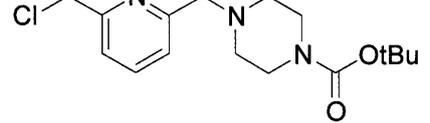
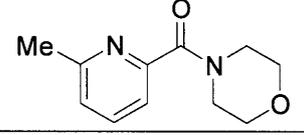
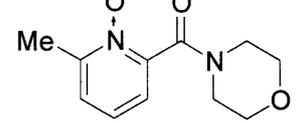
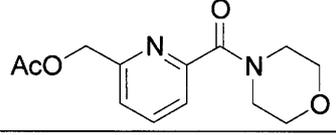
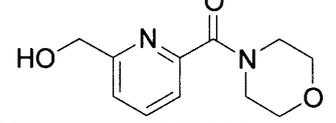
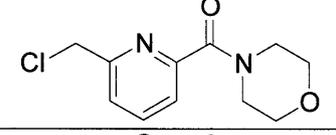
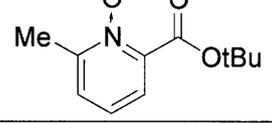
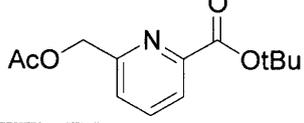
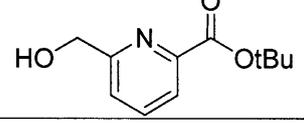
20

30

40

【 0 3 7 8 】

【表 2】

参考例 番号	構造式
5-(3)	
5-(4)	
5-(5)	
6	
7-(1)	
7-(2)	
7-(3)	
7-(4)	
7-(5)	
8-(1)	
8-(2)	
8-(3)	

10

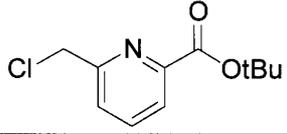
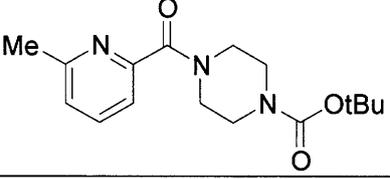
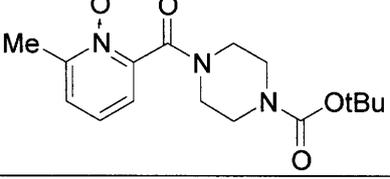
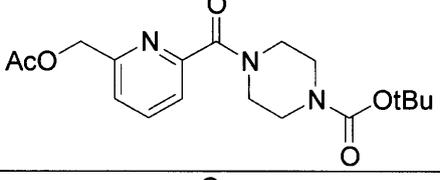
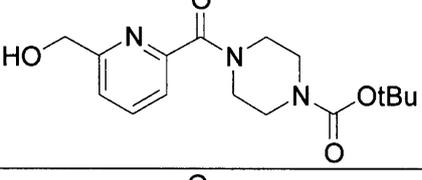
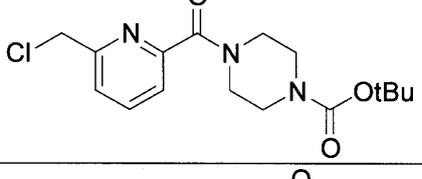
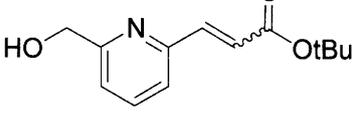
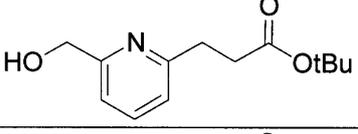
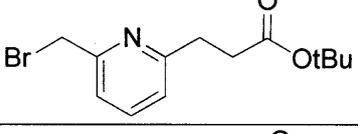
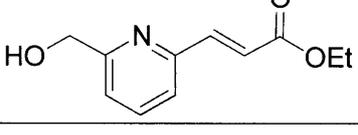
20

30

40

【 0 3 7 9 】

【表 3】

参考例 番号	構造式
8-(4)	
9-(1)	
9-(2)	
9-(3)	
9-(4)	
9-(5)	
10-(1)	
10-(2)	
10-(3)	
11-(1)	

10

20

30

40

【表 4】

参考例 番号	構造式
11-(2)	
12-(1)	
12-(2)	
13-(1)	
13-(2)	
14	
15-(1)	

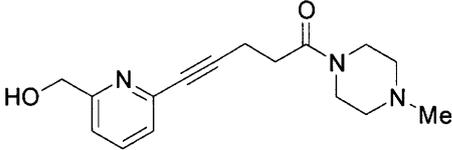
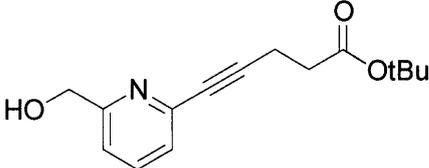
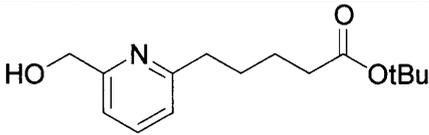
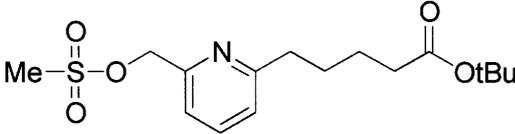
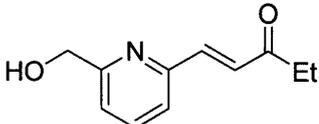
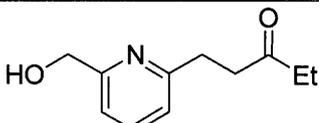
10

20

30

【 0 3 8 1 】

【表 5】

参考例 番号	構造式
15-(2)	
16-(1)	
16-(2)	
16-(3)	
17-(1)	
17-(2)	

10

20

## 【 0 3 8 2 】

## 参考例 1 8

30

ヘキサン酸(4-ホルミルフェニル)アミド6.52g及びマロノニトリル1.74gをエタノール100mLに溶解し、ピペリジン6滴を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を約半量まで減圧濃縮し、IPEを加えて析出した結晶を濾取し、2.96gのヘキサン酸N-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アミドを得た。

黄色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.90 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.40 (1H, br s), 7.26 (1H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.75 (2H, quint.,  $J = 7.5$  Hz), 1.42-1.33 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz).

## 参考例 1 9

3-チオカルバモイルプロピオン酸メチルエステル6.61g及び1,3-ジクロロ-2-プロパノン6.27gを塩化メチレン100mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム4.15gを加え、室温で終夜攪拌した。1,3-ジクロロ-2-プロパノン3.0g及び炭酸水素ナトリウム2.0gを追加して、室温でさらに1日間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除き、濾液に塩化チオニル3.6mLを加え加熱還流した。2時間後塩化チオニル1mLを追加し、さらに3時間加熱還流した。冷後、反応混合物を飽和食塩水に投じ、塩化メチレンで抽出した。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- (n-ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、3-(4-クロロメチルチアゾール-2-イル)プロピオン酸メチルエステル9.08gを得た。

40

褐色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.17 (1H, s), 4.65 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.32 (2H, t,  $J = 7.$

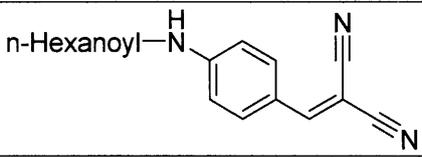
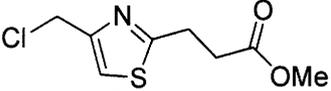
50

2 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.2 Hz).

上記参考例 18 ~ 19 で得られた各化合物について、その構造を下記表 6 にまとめて示す。

【 0 3 8 3 】

【表 6】

参考例番号	構造式
18	
19	

10

【 0 3 8 4 】

参考例 2 0

N-(4-ホルミルフェニル)-N-メチルアセトアミド807mg及びマロノニトリル301mgをエタノール10mLに溶解し、ピペリジン1滴を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にIPE 20 mLを加え、析出した結晶を濾取した。減圧乾燥して523mgのN-(4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル)-N-メチルアセトアミドを得た。

20

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.34 (3H, s), 2.04 (3H, s).

参考例 2 1

参考例 2 0 と同様の方法で、4-ホルミル-N-メチルベンズアミドから、4-(2,2-ジシアノビニル)-N-メチルベンズアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 3.05 (3H, d, J = 4.8 Hz).

30

参考例 2 2

参考例 2 0 と同様の方法で、3-ホルミル-N-メチルベンズアミドから、3-(2,2-ジシアノビニル)-N-メチルベンズアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.22 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.83 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.16 (1H, br s), 3.05 (3H, s).

参考例 2 3

参考例 2 0 と同様の方法で、4-ヒドロキシメチルベンズアルデヒドから、(2-(4-ヒドロキシメチルベンジリデン)マロノニトリル)を得た。

40

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.43 (2H, s).

参考例 2 4

無水エタノール2mLに金属ナトリウム50mgを少量ずつ加え、完全に溶解後チオウレア164 mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に2-(3-ヒドロキシベンジリデン)マロ

50

ノニトリル350mgを加え2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物を水に溶解し、酢酸を少量ずつ加え酸性にして析出した不溶物を吸引濾取し減圧乾燥して270mgの4 - アミノ - 6 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メルカプトピリミジン - 5 - カルボニトリルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.87 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz).

#### 参考例 2 5

3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル4.4gを塩化メチレン30mLに溶解し、アルゴン雰囲気下トリフェニルホスフィン5.53g及び四臭化炭素8.76gを加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム100mLで希釈し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を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(n - ヘキサン-酢酸エチル=10:1)で精製し、3.15gの3-[4-(2-プロモエチル)フェニル]プロピオン酸 t-ブチルエステルを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.41 (9H, s).

#### 参考例 2 6

3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ベンズアルデヒド6.23gのメタノール55mL溶液に、氷冷下攪拌しながら、水素化ほう素ナトリウム925mgを加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して6.27gの[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.91-6.83 (2H, m), 6.76(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 5.15 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.99 (2H, t, J = 3.6 Hz), 3.56 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.43-2.34 (6H, m), 1.86 (2H, quint, J = 4.8 Hz).

#### 参考例 2 7

(上記化合物全量及びジイソプロピルエチルアミン5.21gを塩化メチレン125mLに溶解し、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル3.96mLを滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して5.3gの4-[3-(3-クロロメチルフェノキシ)プロピル]モルホリンを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.27 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.17-7.13 (2H, m), 6.91-6.83 (1H, m), 4.71 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.59 (4H, br s), 2.40 (4H, br s), 1.91-1.85 (2H, m).

#### 参考例 2 8

参考例 2 6 と同様の方法で3-(4-モルホリン-4-イルプトキシ)ベンズアルデヒドを還元し、[3-(4-モルホリン-4-イルプトキシ)フェニル]メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.25 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.92-6.91 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 7.2, 5.1 Hz), 4.66 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.46-2.37 (6H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.70-1.62 (2H, m).

#### 参考例 2 9

上記化合物3.0g及びジイソプロピルエチルアミン2.18gを50mLに溶解し、氷冷攪拌下塩化メタンスルホニル1.8mLを滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、3.1gのメタンスルホン酸3-(4-モルホリン-4-イルプトキシ)ベンジルエステルを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7.28-7.25 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.

10

20

30

40

50

82 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.55 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 12 Hz), 4.04-3.98 (4H, m), 3.51 (2H, d, J = 12 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.95-2.81 (4H, m), 2.10 (2H, br s), 1.90 (2H, br s).

#### 参考例 3 0

m-ヒドロキシベンズアルデヒド3.0g及び1-ブromo-5-クロロペンタン7gのDMF60mL溶液に炭酸カリウム5gを加え、70 で終夜攪拌した。冷後反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=10:1)で精製し、3.2gの3-(5-クロロペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.97 (1H, s), 7.45-7.37 (3H, m), 7.16 (1H, br s), 4.04 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.89-1.80 (4H, m), 1.69-1.65 (2H, m).

#### 参考例 3 1

上記化合物3.2gのDMF 25ml溶液にモルホリン1.84g、炭酸カリウム2.92g及びヨウ化ナトリウム 2.32gを加え70 で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール=50:1)で精製して3.6gの3-(5-モルホリン-4-イルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.97 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.37(1H, s), 7.16 (1H, br s), 4.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.73-3.70 (4H, m), 2.44-2.34 (6H, m), 1.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.58-1.50 (4H, m).

#### 参考例 3 2

参考例 2 6 と同様の方法で上記化合物を還元し、[3-(5-モルホリン-4-イルペンチルオキシ)フェニル]メタノールを得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.27-7.22 (1H, m), 6.92-6.90 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 4.66 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.7Hz), 3.70 (4H, t, J = 4.8Hz), 2.44-2.41 (4H, m), 2.35 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.85-1.76 (4H, m), 1.61-1.40(2H, m).

#### 参考例 3 3

参考例 2 9 と同様の方法で上記化合物をスルホニル化して、メタンスルホン酸3-(5-モルホリン-4-イルペンチルオキシ)ベンジルエステルを得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.27-7.22 (1H, m), 6.95 (1H, br s), 6.93-6.91 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 4.56 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.44 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.36 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.80 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 1.57-1.43 (4H, m).

上記参考例 2 0 ~ 3 3 で得られた各化合物の構造を下記表 7 及び 8 にまとめて示す。

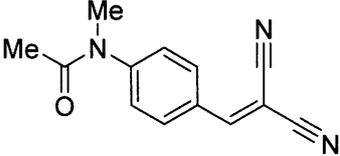
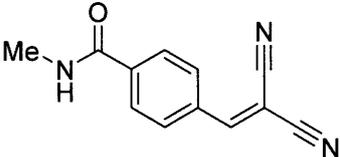
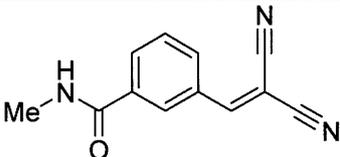
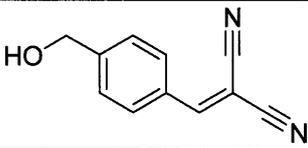
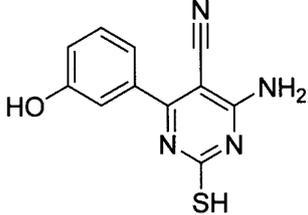
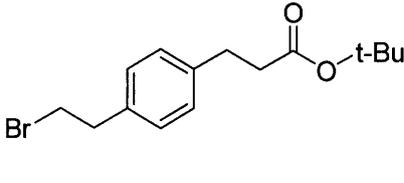
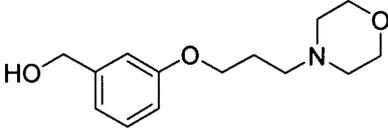
【 0 3 8 5 】

10

20

30

【表 7】

参考例 番号	構造式
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

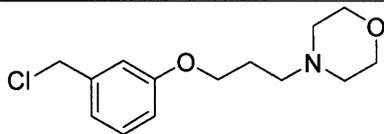
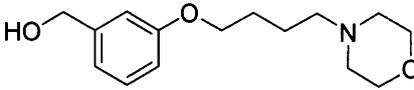
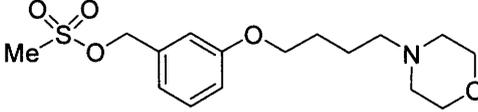
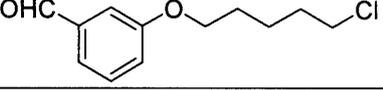
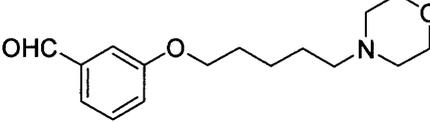
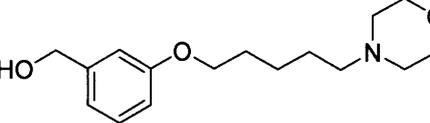
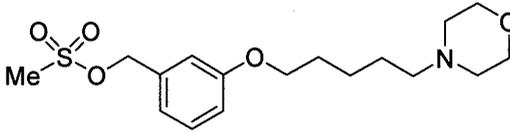
10

20

30

【 0 3 8 6 】

【表 8】

参考例 番号	構造式
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

10

20

## 【0387】

## 実施例 1

参考例2で得た化合物285mg、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩172mg、炭酸水素ナトリウム184mg及びヨウ化ナトリウム157mgをDMF3mL中に加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-エタノール=40:1)で精製して、31mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.75-7.70 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.26 (1H, dd, J = 6.6, 4.8Hz), 4.50 (2H, s), 2.08 (3H, s)。

30

40

## 【0388】

## 実施例 2

6-メチル-2-ピリジンメタノール5gを塩化メチレン50mLに溶解し、溶解液中にジイソプロピルエチルアミン10.6 mLを加え、氷冷攪拌下にさらにメタンスルホニルクロリド3.5mLを滴下した。氷冷攪拌を1時間続けた後、反応液に水を加えて有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して6.98gの褐色油状物を得た。

## 【0389】

このうち4.56gをエタノール50mLに溶解し、この液中にチオウレア1.72gを加えて1時間加熱還流した。次に、反応液にエタノール20mLを加えて冷却し、さらにN-[4-(2,2-ジシア

50

ノビニル)フェニル]アセトアミド4.79g及び炭酸水素ナトリウム3gを加えて、1.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、該液にNBS 2.02gを加えて30分間加熱還流した。反応液を放冷後、さらにジイソプロピルエーテルを加え、析出した無機物を濾去し、母液を濃縮して再度エタノールに溶解させた。この溶液に飽和重曹水を加えて析出晶を濾取し、得られた結晶を水とエタノールで洗浄後、減圧乾燥して、3.2gのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.44 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

10

【0390】

実施例 3

6-メチル-2-ピリジンメタノールに代えて5-メチル-2-ピリジンメタノールを用いて、実施例2に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(5-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.60-8.20 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, s), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

20

【0391】

実施例 4

6-メチル-2-ピリジンメタノールに代えて4-メチル-2-ピリジンメタノールを用いて、実施例2に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(4-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.65-8.25 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.56 (2H, s), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

30

【0392】

実施例 5

6-メチル-2-ピリジンメタノールに代えて3-メチル-2-ピリジンメタノールを用いて、実施例2に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(3-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.70-8.25 (2H, br s), 7.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 4.61 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

【0393】

実施例 6

6-メチル-2-ピリジンメタノールに代えて1-(6-メチルピリジン-2-イル)エタノールを用いて、実施例2に記載の方法と同様にして、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)エチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 10.25 (1H, brs), 7.83 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.10 (1H, q, J = 7.2 Hz), 2.47 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.69 (3H, d, J = 7.2 Hz)。

40

【0394】

実施例 7

50

6-メチル-2-ピリジンメタノールに代えて1-(6-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-1-オールを用いて、実施例2に記載の方法と同様にして、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)ペンチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.40 (1H, brs), 7.94 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.79 (2H, brs), 5.03 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.55 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.00-2.15 (2H, m), 1.20-1.45 (4H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0395】

10

#### 実施例 8

実施例2で得た化合物5.5gをエタノール50mL及び水50mLの混合溶媒に懸濁させ、この懸濁液に5N塩酸50mLを加え、得られた液を80℃で5時間加熱攪拌した。反応混合物を冷後、エタノールを減圧留去し、氷冷下に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出した結晶を濾取し、エタノールで再結晶して、2.3 gの4-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.48-7.98 (2H, br s), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.90 (2H, s), 4.44 (2H, s), 2.45 (3H, s)。

20

【0396】

#### 実施例 9

実施例8で得た化合物170mg及びトリエチルアミン0.2mLをアセトニトリル10mLに溶解し、溶液にプロピオニルクロリド0.12gを滴下して、室温で終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して、85mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}プロピオンアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.16 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.45 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.37 (2H, q,  $J = 8.7$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

30

【0397】

#### 実施例 10

プロピオニルクロリドに代えて塩化アクリロイルを用いて、実施例9に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アクリルアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.43 (1H, s), 7.79-7.89 (4H, m), 7.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.42-6.52 (1H, m), 6.31 (1H, dd,  $J = 16.8, 2.1$  Hz), 5.81 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz), 4.45 (2H, s), 2.45 (3H, s)。

40

【0398】

#### 実施例 11

プロピオニルクロリドに代えて塩化ブチリルを用い、実施例9に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}ブチルアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.65-8.20 (2H, br s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz)

50

, 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.45 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.33 (2H, t, J = 7.5Hz), 1.63 (3H, sext, J = 7.5Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.5Hz)。

【 0 3 9 9 】

実施例 1 2

プロピオニルクロリドに代えて塩化ベンゾイルを用い、実施例9に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}ベンズアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.53 (1H, s), 7.80-8.01 (6H, m), 7.51-7.70 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.5Hz), 4.47 (2H, s), 2.46 (3H, s)。

10

【 0 4 0 0 】

実施例 1 3

6-メチル-2-ピリジンメタノール、チオウレア及び参考例1で得た化合物を用いて、実施例2に記載の方法と同様の方法を繰り返して、{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}カルバミン酸メチルエステルを得た。

黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.01 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.45 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.45 (3H, s)。

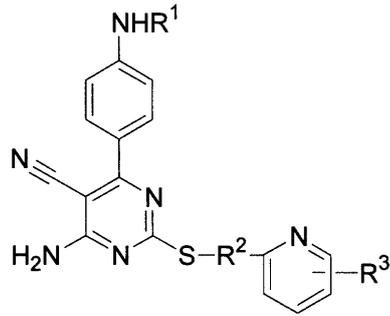
20

【 0 4 0 1 】

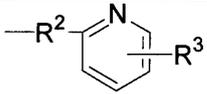
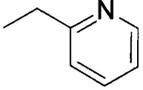
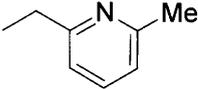
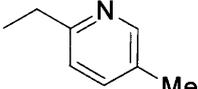
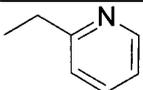
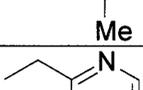
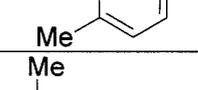
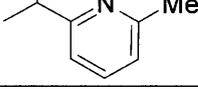
上記実施例1~13で得られた化合物について、その構造を下記表9及び10に示す。

【 0 4 0 2 】

【表 9】



10

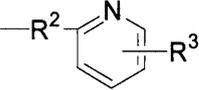
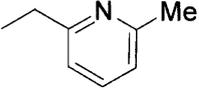
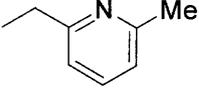
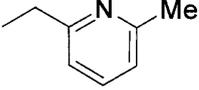
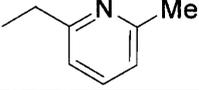
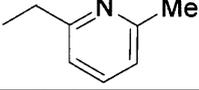
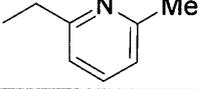
実施例 番号	R <sup>1</sup>	
1	Ac	
2	Ac	
3	Ac	
4	Ac	
5	Ac	
6	Ac	
7	Ac	

20

30

【 0 4 0 3 】

【表 10】

実施例 番号	R <sup>1</sup>	
8	H	
9	-CO-Et	
10	-COCH=CH <sub>2</sub>	
11	-CO-n-Pr	
12	-COPh	
13	-COOCH <sub>3</sub>	

## 【0404】

## 実施例 14

参考例2で得た化合物10g、参考例3で得た化合物9.8g、炭酸水素ナトリウム3.52g及びヨウ化ナトリウム5.40gをDMF 100mL中に加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-エタノール-トリエチルアミン=800:40:1)で精製して、1.67gのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-モルホリン-4-イルメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

## 【0405】

本化合物600mgを1,4-ジオキサン12mLに溶解し、溶解液中にDDQ 290mgを加えて2時間加熱還流した。得られる反応液から溶媒を留去後、残留物に水を加え、さらに1N塩酸を加えて液性を酸性にした。この反応液を酢酸エチルで洗浄後、水層に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性を塩基性にし、該液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノールから再結晶して、290mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-モルホリン-4-イルメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

## 【0406】

その全量をエタノールに溶解し、得られる溶液に1mol/L塩酸エタノール溶液0.61mLを加え、減圧下に乾固して塩酸塩形態の上記化合物を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72-7.67 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.47 (2H, s), 3.57 (4H, br t), 2.39 (4H, br t), 2.08 (3H, s)。

## 【0407】

## 実施例 15

参考例2で得た化合物287mgのDMF3mL溶液に、参考例4(3)で得た化合物260mg、炭酸水素ナトリウム100mg及びヨウ化ナトリウム150mgを加えて室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にアセトニトリル1mL及びNBS 7.3mgを加え、30分

10

20

30

40

50

間加熱還流した。放冷後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノールで再結晶して、35mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[6-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

【0408】

その全量をエタノールに溶解し、得られる液に1mol/L塩酸エタノール溶液0.14mLを加え、減圧下に乾固して塩酸塩形態の目的化合物40 mgを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, s), 3.55-3.52 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.39 (4H, br t), 2.03 (3H, s)。

10

【0409】

実施例 16

チオウレア86mg及び参考例5(5)で得た化合物290mgをエタノール50mLに懸濁し、得られた懸濁液を60 で1時間攪拌した。放冷後、この液中にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド240mg及び炭酸水素ナトリウム287mgを加え、5時間加熱還流した。放冷後、さらにNBS 200mgを加えて1時間加熱還流した。反応液に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール - アンモニア水=300:10:1)で精製して、85mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[6-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

20

【0410】

その全量をエタノールに溶解し、この液中に1mol/L塩酸エタノール溶液0.38mLを加えた後、溶媒を留去して、110 mgの塩酸塩形態の目的化合物を得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.40 (2H, s), 3.64-3.50 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.40-2.24 (6H, m), 2.08 (3H, s), 2.49-2.45 (2H, m)。

30

【0411】

実施例 17

参考例6で得た化合物15g及びチオウレア3.8gをエタノール200mLに懸濁させ、懸濁液を60 で1時間攪拌した。反応混合物にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド 9.72gを加えて終夜加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - アンモニア水=300:10:1)で精製して、10.3gの4-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]-ピリジン-2-イルメチル}ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。

40

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72-7.70 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.47 (2H, s), 3.57 (2H, s), 2.50-2.35 (8H, m), 2.20 (3H, s), 1.38 (9H, s)。

【0412】

実施例 18

実施例17で得た化合物123mgをナス型フラスコに入れ、この中に氷冷下にトリフルオロ酢酸0.35mLを加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、トリフルオロ酢酸を減圧留去した。残留物に0.1mol/L塩酸エタノール溶液6mLを加えて溶媒を蒸発させて乾固した。残留固体

50

をエタノールから再結晶して、80mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-ピペラジン-1-イルメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.3 (1H, s), 9.42 (1H, br s), 7.89-7.81 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.55 (2H, s), 3.37-3.25 (10H, m), 2.03 (3H, s)。

【 0 4 1 3 】

実施例 1 9

実施例18で得た化合物292mg、安息香酸61mg及びトリエチルアミン0.2mLをDMF3mLに溶解し、溶解液中に氷冷攪拌下にHOBt80mgを加えた。混合物を同温で15分間攪拌後、ここにWSC 115mgを加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下に乾固し、得られた残渣に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-トリエチルアミン=300:10:1)で精製して、261mgのN-(4-{6-アミノ-2-[6-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]-5-シアノピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

10

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72-7.70 (3H, m), 7.44-7.32 (7H, m), 4.48 (2H, s), 3.60 (2H, s), 2.08(3H, s)。

20

【 0 4 1 4 】

実施例 2 0

実施例18で得た化合物146mg、ベンズアルデヒド28mg及びトリエチルアミン75mgをDMF1mL及びメタノール2mLの混液に溶解し、得られた液を室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム30mgを加え、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、このものに氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-トリエチルアミン=600:20:1)で精製して、60 mgのN-(4-{6-アミノ-2-[6-(4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]-5-シアノピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

30

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.53-7.50 (2H, m), 7.42-7.29 (5H, m), 4.54 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.61-2.48 (10H, m), 2.20 (3H, s)。

【 0 4 1 5 】

実施例 2 1

安息香酸に代えて(4-メチルピペラジン-1-イル)酢酸を用い、実施例19に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]ピペラジン-1-イルメチル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

40

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73-7.70 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.48 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.43 (2H, br t), 3.36-3.33 (4H, m), 3.08 (2H, s), 2.49-2.27 (10H, m), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s)。

【 0 4 1 6 】

実施例 2 2

安息香酸に代えてp-メトキシ安息香酸を用いて、実施例19に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[4-(4-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イルメチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を

50

得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.73-7.68 (3H, m), 7.53 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.43-7.32 (3H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.47 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.48-3.32 (2H, m), 2.49-2.45 (4H, m), 2.08 (3H, s)。

【 0 4 1 7 】

実施例 2 3

安息香酸に代えてN,N-ジメチルグリシンを用いて、実施例19に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イルメチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

10

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72-7.68 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.48 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.49-3.41 (4H, m), 3.15 (2H, br s), 2.48-2.42 (4H, m), 2.21 (6H, s), 2.08 (3H, s)。

【 0 4 1 8 】

実施例 2 4

安息香酸に代えて1-ピペリジンプロピオン酸を用いて、実施例19に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロピオニル)ピペラジン-1-イルメチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

20

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74-7.68 (3H, m), 7.43 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.47 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.44-3.34 (4H, m), 2.51-2.50 (4H, m), 2.43-2.37 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.58 (4H, br s), 1.43 (2H, br t)。

【 0 4 1 9 】

実施例 2 5

安息香酸に代えてピペリジン-1-イル酢酸を用いて、実施例19に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[4-(2-ピペリジン-1-イルアセチル)ピペラジン-1-イルメチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

30

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.90-7.81 (3H, m), 7.73 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.64 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.42 (2H, s), 3.92 (1H, br s), 3.77-3.72 (3H, m), 3.58-3.51 (2H, m), 3.44-3.31 (2H, m), 3.29-3.14 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.10-2.06 (2H, m), 1.36-1.31 (2H, m)。

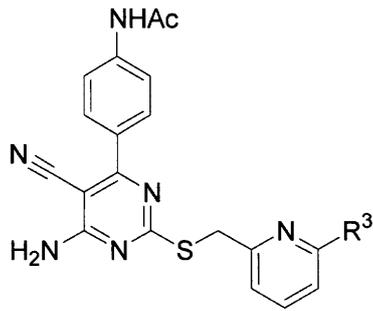
【 0 4 2 0 】

実施例14~25で得られた化合物の構造を下記表 1 1 及び 1 2 に示す。

40

【 0 4 2 1 】

【表 1 1】



10

実施例 番号	R <sup>3</sup>
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

20

30

40

【 0 4 2 2 】

【表 1 2】

実施例 番号	R <sup>3</sup>
24	
25	

10

## 【 0 4 2 3 】

## 実施例 2 6

参考例7(5)で得た化合物571mg及びチオウレア180mgをエタノール20mLに溶解し、この液を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド500mg及び炭酸水素ナトリウム600mgを加えて4時間加熱還流した。冷後、反応混合物にNBS 356 mgを加えて1時間加熱還流した。冷後、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mL及び水10mLを加え、析出した不溶物を濾取、水洗し、減圧乾燥して、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミド塩酸塩380mgを得た。

20

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.53 (2H, s), 3.63 (4H, br t), 3.49-3.44 (2H, m), 2.08 (3H, s)。

## 【 0 4 2 4 】

## 実施例 2 7

参考例7(5)で得た化合物に代えて参考例8(4)で得た化合物を用いて、実施例26に記載の方法と同様にして、6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。

30

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.82-7.72 (7H, m), 4.55 (2H, s), 2.08 (3H, S), 1.54 (9H, s)。

## 【 0 4 2 5 】

## 実施例 2 8

参考例7(5)で得た化合物に代えて参考例9(5)で得た化合物を用いて、実施例26に記載の方法と同様にして、4-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-カルボニル}ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。

40

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.89 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.53 (2H, s), 3.60-3.56 (2H, br), 3.45-3.31 (6H, br), 2.09 (3H, s), 1.40 (1 2H, s)。

## 【 0 4 2 6 】

## 実施例 2 9

実施例28で得た化合物600 mgに氷冷下にTFA2mLを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。剰余のTFAを減圧留去し、残渣に0.1mol/L塩酸エタノール溶液20mLを加えて攪拌し、析出した結晶を濾取して、80mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[6-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミド塩酸

50

塩を得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.2 (1H, s), 9.16 (2H, br), 7.90 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.54 (2H, s), 3.86 (2H, br), 3.70 (2H, br), 3.20-3.10 (4H, br), 2.09 (3H, s)。

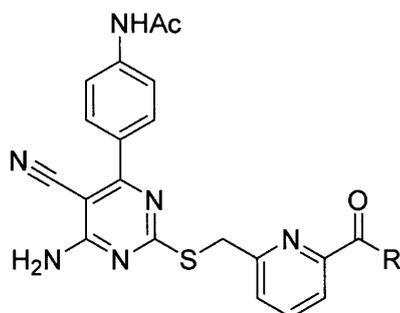
【 0 4 2 7 】

上記実施例26～29で得られた化合物について、その構造を下記表13に示す。

【 0 4 2 8 】

【表13】

10



20

実施例 番号	R
26	
27	
28	
29	

30

40

【 0 4 2 9 】

実施例30

(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルメチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル1g及びジイソプロピルエチルアミン1.1mLをジクロロメタン20mLに溶解し、得られる液中に室温でメタンスルホニルクロリド0.33mLを滴下し、混合液を同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた油状物を、チオウレア0.32gとともにエタノール25mLに溶解し、得られた液を1時間加熱還流した。反応混合物にNBS0.4gを加えて5分間加熱還流し、放冷後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水で2回及び飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムク

50

ロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - アンモニア水=90:10:1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル n - ヘキサンから再結晶して、0.97 gの{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}カルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.25 (1H, s), 8.25-7.49 (2H, br s), 7.98 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.54 (2H, s), 4.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 2.09 (3H, s), 1.40 (9H, s)。

【0430】

10

#### 実施例 3 1

実施例30で得た化合物0.2gにトリフルオロ酢酸1mLを加え、混合物を30分間室温で攪拌後、混合物からトリフルオロ酢酸を留去した。残留物にトリエチルアミン2mLを加えて攪拌後、さらにWSC 0.19 g、HOBt 0.14g及びN,N-ジメチルグリシン41mgを加え、得られる混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて析出晶を濾取し、エタノールにて洗浄後乾燥して、76mgのN-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}-2-ジメチルアミノアセトアミドを得た。

【0431】

20

本品全量をエタノール2mLに溶解し、得られた液に1 mol/L塩酸エタノール溶液1mLを加えた後、エタノールを減圧留去して、塩酸塩形態の目的化合物を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.25-7.65 (2H, br s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72-7.66 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.48 (2H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.94 (2H, s), 2.24 (6H, s), 2.09 (3H, s)。

【0432】

#### 実施例 3 2

実施例30で得た化合物0.3gにトリフルオロ酢酸2mLを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。その後反応混合物からトリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣をアセトニトリル2mLに溶解し、得られる液中に28%アンモニア水4mLを加えて、析出した結晶を濾取して、0.2gのN-{4-[6-アミノ-2-(6-アミノメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

30

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.25 (1H, s), 8.25-7.65 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75-7.65 (3H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 4.47 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.09 (3H, s)。

【0433】

#### 実施例 3 3

実施例32で得た化合物0.2g及びトリエチルアミン0.5mLをDMF2 mLに溶解し、溶解液中に4-ピロリジン-1-イル酪酸塩酸塩0.1g、HOBt 0.07g及びWSC 0.1gを加え、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えて析出晶を濾取し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、43 mgのN-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}-4-ピロリジン-1-イルブチルアミドを得た。

40

【0434】

本品全量をエタノール2mLに溶解し、得られた液に1 mol/L塩酸エタノール溶液1mLを加えた後、エタノールを減圧留去して、目的化合物の塩酸塩を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.25-7.65 (2H, br

50

s), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.74-7.66 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.47 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.32-2.38 (6H, m), 2.20 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 1.75-1.57 (6H, m)。

【 0 4 3 5 】

実施例 3 4

(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルメチル)-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル0.76g及びジイソプロピルエチルアミン0.78mlを塩化メチレン10mlに溶解し、得られる液に室温でメタンスルホニルクロリド0.23mlを加え1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をエタノール20mlに溶解し、この液にチオウレア0.23gを加え1時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄して、淡褐色の油状物0.9gを得た。

10

【 0 4 3 6 】

本品全量及びN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド0.63gをエタノール20mlに溶解し、得られた液を2時間加熱還流した。反応混合物にNBS 0.32gを加えてさらに5分間加熱還流し、放冷後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、得られた液を水で2回及び飽和食塩水で1回それぞれ洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-アンモニア水=90:10:1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、0.51gの{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。

20

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75-7.69 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.48 (3H, s), 4.43 (2H, s), 2.85 (3H, s) 2.09 (3H, s), 1.51-1.25 (9H, m)。

【 0 4 3 7 】

実施例 3 5

実施例30で得た化合物に代えて実施例34で得た化合物を原料として用いて、実施例32に記載の方法に従って、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-メチルアミノメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

30

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 7.65-8.25 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72-7.66 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.48 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

【 0 4 3 8 】

実施例 3 6

実施例32で得た化合物に代えて実施例35で得た化合物を用いて、実施例33に記載の方法に従って、N-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}-N-メチル-4-ピロリジン-1-イルブチルアミド塩酸塩を得た。

40

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.23 (1H, s), 8.22-7.66 (2H, br s), 7.86-7.65 (5H, m), 7.47-7.39 (1H, m), 7.13-7.01 (1H, m), 4.71-4.42 (4H, m), 3.05-2.78 (3H, m), 2.45-2.20 (8H, m), 2.09 (3H, s), 1.75-1.55 (6H, m)。

【 0 4 3 9 】

実施例 3 7

実施例32で得た化合物0.5g及びトリエチルアミン0.3mlをDMSO 5mlに溶解し、得られた液に、氷冷下に、3-プロモプロピオニルクロリド0.17gを加えて、30分間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で2回及び飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸

50

マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して、0.12gのN-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}アクリルアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.29 (1H, s), 8.73-8.65 (1H, m), 8.25-7.65 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz), 7.81-7.70 (3H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.23-7.11 (1H, m), 6.20-5.79 (3H, m), 4.51-4.32 (4H, m), 2.10 (3H, s)。

【 0 4 4 0 】

#### 実施例 3 8

実施例37で得た化合物0.11g及び4-ピペリジノピペリジン0.1gをDMSO 2mLに溶解し、得られた液を終夜室温にて攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を水で2回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-28%アンモニア水=90:10:1)で精製して、50mgのN-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-}イルメチル}-3-[1,4']ピピペリジニル-1'-イルプロピオンアミドを得た。このものを実施例31に記載の方法に従って塩酸塩とした。得られた塩酸塩の物性を次に示す。

10

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, s), 3.55-3.52 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.39 (4H, br t), 2.03 (3H, s)。

20

【 0 4 4 1 】

#### 実施例 3 9

実施例30で得た化合物0.2gにトリフルオロ酢酸1mLを加え、混合物を室温で30分間攪拌後、反応混合物を減圧乾固した。残渣をアセトニトリル5mLに溶解し、得られた液にトリエチルアミン2mLを加えて室温で攪拌し、次に、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルクロリド塩酸塩63mgを加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、乾燥して、35mgの4-メチルピペラジニルカルボキシル酸 {6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イルメチル}アミドを得た。このものを実施例31に記載の方法に従って塩酸塩とした。得られた塩酸塩の物性は次の通りである。

30

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 8.25-7.65 (2H, br s), 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74-7.65 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.17-7.10 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.35-3.30 (4H, m), 2.31-2.24 (4H, m), 2.37(3H, s), 2.10 (3H, s)。

【 0 4 4 2 】

#### 実施例 4 0

実施例32で得た化合物0.1gのDMSO 5mL懸濁液にジイソプロピルエチルアミン0.25mLを加え、混合物に攪拌下にさらに1-プロパンスルホニルクロリド0.04mLを滴下した。滴下30分後、反応混合物に水を加えて析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して、80mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[(プロパン-1-スルホニルアミノ)メチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

40

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.65-8.20 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.48 (2H, s), 4.22 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.94-3.01 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 4 4 3 】

#### 実施例 4 1

50

実施例35で得た化合物0.1gのアセトニトリル5mL懸濁液にジイソプロピルエチルアミン0.25mLを加え、混合物に攪拌下にさらに1-プロパンスルホニルクロリド0.04mLを滴下した。

滴下1時間後、反応混合物に水を加えて析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して、80mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{[メチル(プロパン-1-スルホニル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.65-8.20 (5H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.50 (2H, s), 4.40 (2H, s), 2.77-3.32 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.61-1.76 (3H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

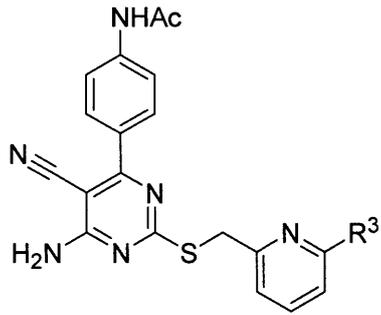
10

【 0 4 4 4 】

実施例30～41で得られた化合物の構造を下記表14及び15に示す。

【 0 4 4 5 】

【表 1 4】



10

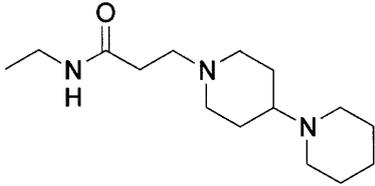
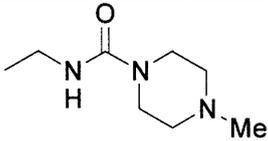
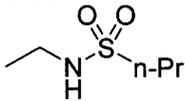
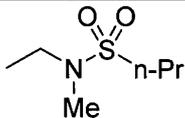
実施例 番号	R <sup>3</sup>
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

20

30

【 0 4 4 6 】

【表 15】

実施例 番号	R <sup>3</sup>
38	
39	
40	
41	

10

20

## 【0447】

## 実施例 4 2

チオウレア5.33gを60 でエタノール70mLに溶解し、得られた液中に参考例10(3)で得た化合物19.21gのエタノール50mL溶液を加え、混合物を同温で2時間攪拌した。冷後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム14.7gを加え、混合物を室温で10分間攪拌した。さらに、混合物中にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド14.8g及びエタノール50mLを加えて終夜加熱還流した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固した。残留物をエタノール200mLに溶解し、加熱還流しながらNBS 2gずつを1時間毎に合計4回加えた。冷後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=10:1)で精製し、アセトン-IPEから再結晶して、16.19gの3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル]スルファニルメチル}ピリジン-2-イル}プロピオン酸 t-ブチルエステルを得た。

30

淡黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.45 (2H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s), 1.34 (9H, s)。

40

## 【0448】

## 実施例 4 3

参考例11(2)で得た化合物3gをジクロロメタン50mLに溶解し、得られた液中にジイソプロピルエチルアミン4mLを加え、さらに氷冷下にメタンスルホニルクロリド1.3mLを滴下し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた褐色油状物をエタノール50mLに溶解し、溶解液にチオウレア1.0gを加えて1時間加熱還流した。反応液を放冷後、これにN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド2.5g、ジイソプロピルエチルアミン5mL及びDBU 1滴を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル50mLに溶解し、得られる液に氷冷攪拌下にNBS1.8gを加えて、30分間攪

50

拌した。反応混合物に水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた白色油状物に2-プロパノールを加えて結晶化させ、さらに2-プロパノールから再結晶して、2.3gの3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオン酸 エチルエステルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.26-8.20 (2H, br s) 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz) 4.45 (2H, s), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

10

【0449】

#### 実施例 4 4

参考例11(2)で得た化合物に代えて参考例12(2)で得た化合物を用いて、実施例43に記載の方法に従って、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオン酸 メチルエステルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 8.20-7.60 (2H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.45 (2H, s), 3.57 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s)。

20

【0450】

#### 実施例 4 5

実施例42で得た化合物8.21gを氷冷し、このものにTFA30mLを加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。減圧下にTFAを留去後、反応液にクロロホルム100mLを加えて再び減圧下に蒸留し、得られる残渣をアセトンに溶解し、このものに1N塩酸18mLを加えて減圧乾固した。残留物をアセトン中に分散させ、濾過操作により、6.82gの3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオン酸塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.69 (2H, s), 3.15 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.16 (3H, s)。

30

【0451】

#### 実施例 4 6

実施例45で得た化合物100mgを塩化メチレン2mL中に懸濁し、得られた懸濁液中にN-メチルピペラジン34  $\mu\text{L}$ 、WSC 79mg及びジイソプロピルエチルアミン72  $\mu\text{L}$ を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール - 28%アンモニア水=100:10:1)で精製して、9.5mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

40

【0452】

本化合物69mgをメタノールに溶解し、得られる液に1N塩酸0.29mLを加えて減圧乾固した。残留物をメタノール-IPEから再結晶して、上記化合物の塩酸塩67mgを得た。この塩酸塩の物性を次に示す。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.72 (2H, s), 3.65-3.40 (4H, m), 3.26-2.99 (8H, m), 2.91 (3H, s), 2.16 (3H, s)。

50

## 【 0 4 5 3 】

実施例 4 7

参考例10(3)で得た化合物に代えて参考例14で得た化合物を用いて、実施例42に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}アクリル酸 t-ブチルエステルを得た。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.22 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.53 (2H, s), 2.08 (3H, s), 1.48 (9H, s)。

10

## 【 0 4 5 4 】

実施例 4 8

ナス型フラスコに、実施例47で得た化合物251mgを入れ、氷冷後、さらにTFA0.5mLを加えて混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物からTFAを減圧留去後、油状残渣にアセトニトリル5mLを加え、氷冷下に攪拌しながらさらにトリエチルアミン5mLを滴下した。このものにさらに、N-メチルピペラジン50mg及びBOP試薬455mgを加えて室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水=200:10:1)で精製して、40 mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロベニル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

20

## 【 0 4 5 5 】

本品全量をエタノールに溶解し、得られた液に1 mol/L塩酸エタノール溶液0.15mLを加え、溶媒を留去して、塩酸塩形態の上記化合物48mgを得た。この塩酸塩の物性を次に示す。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.57 (4H, br t), 2.31 (4H, br t), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s)。

30

## 【 0 4 5 6 】

実施例 4 9

参考例11(2)で得た化合物に代えて参考例13(2)で得られた化合物を用い、実施例43に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロピオン酸 エチルエステルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 7.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.82 (2H, br s), 4.52 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.44 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 3.08-3.00 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 13.8, 6.0 Hz), 2.21 (3H, s), 1.26-1.12 (6H, m)。

40

## 【 0 4 5 7 】

実施例 5 0

実施例49で得た化合物1.13gをエタノール30mLに溶解し、得られる液に1N水酸化ナトリウム水溶液7.5mLを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧留去し、残留物に2%クエン酸水溶液を加えて中和、分散し、不溶物を濾取後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール=10:1)で精製して、597mgの3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロピオン酸を得た。

無色粉末

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.47 (2H, s), 3.05 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.9$  Hz), 2.86 (1H, sext,  $J = 6.9$  Hz), 2.71 (1H, dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 4 5 8 】

実施例 5 1

実施例45で得た化合物に代えて実施例50で得た化合物を用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

10

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.35-3.25 (5H, m), 2.97 (1H, dd,  $J = 17.1, 8.4$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J = 17.1, 6.0$  Hz), 2.54-1.91 (4H, m), 2.09 (6H, s), 1.04 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 4 5 9 】

実施例 5 2

ジクロロメタン9mLに参考例15(2)で得た化合物540mg及びジイソプロピルエチルアミン244mgを加え、混合物を氷冷下に10分間攪拌後、該混合物中にメタンスルホン酸クロリド0.16mLを滴下して室温で1時間攪拌した。得られたメシレート溶液を、チオウレア142mgのエタノール2mL溶液中に60 で滴下し、混合液を同温度で1時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去後、残渣にエタノール9mL、N-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド396mg及び炭酸水素ナトリウム473mgを加えて2時間加熱還流した。反応液を放冷後、このものにNBS 270mgを加えて30分間加熱還流した。反応混合物から溶媒を減圧留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(塩化メチレン-メタノール-トリエチルアミン=600:20:1)で精製し、精製物をエタノールから再結晶して、190mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-1-イニル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

20

30

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.73-7.67 (3H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.45 (2H, s), 3.38-3.32 (4H, m), 2.62 (4H, s), 2.29-2.21 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.09 (3H, s)。

【 0 4 6 0 】

実施例 5 3

エタノール7mLに参考例16(3)で得た化合物2.28g及びチオウレア545mgを加え、混合物を60 で1.5時間攪拌した。放冷後、混合物中にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド1.40g及びトリエチルアミン1.46gを加えて60 で4時間攪拌した。得られた反応液を氷冷し、このものにNBS 27mgを加えて同温度で30分間攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(塩化メチレン-エタノール=30:1)で精製して、1.86gの5-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}ペンタン酸 t-ブチルエステルを得た。

40

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.45 (2H, s), 2.69 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.19 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.08 (3H,

50

s), 1.66-1.47 (4H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 4 6 1 】

実施例 5 4

実施例53で得た化合物1.06gを氷冷し、このものにTFA 2mLを滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。剰余のTFAを減圧留去し、残渣をDMF 20mLに溶解し、溶解液に氷冷下にトリエチルアミン3mLを加えて中和し、さらにHOBt 1.8gを加えて15分間攪拌した。反応混合物にN-メチルピペラジン200mg及びWSC 764mgを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。得られた反応混合物を減圧乾固し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - トリエチルアミン=300:10:1)で精製して、1.0 gのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

10

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.34 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.50 (2H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.50 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.44-2.34 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.86-1.73 (4H, m)。

【 0 4 6 2 】

20

実施例 5 5

N-メチルピペラジンに代えて1-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジンを用いて、実施例54に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{5-[4-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンチル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.31-2.26 (8H, m), 2.09 (3H, s), 1.65-1.63 (2H, m), 1.52-1.49(2H, m), 0.97-0.90 (6H, m)。

30

【 0 4 6 3 】

実施例 5 6

実施例46で得た化合物1gをエタノール10mL及び水10mLの混合溶媒に懸濁させ、懸濁液に5N塩酸10mLを加えて60℃で4時間加熱攪拌した。反応混合物からエタノールを減圧留去後、得られた混合物中に氷冷下に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して、0.85gの4-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-2-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80-7.55 (2H, br s), 7.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.90 (2H, s), 4.45 (2H, s), 3.40-3.34 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.25-2.19 (4H, m), 2.12 (3H, s)。

40

【 0 4 6 4 】

実施例 5 7

実施例56で得た化合物150mg及びトリエチルアミン0.5mLをアセトニトリル10mLに溶解し、混合物にプロピオニルクロリド0.1gを滴下して室温で30分間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルムに溶解し、溶解液に水を加え、得られる有機層を水で2回、次いで飽和食塩水で1回それぞれ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール - アンモ

50

ニア水=90:10:1)で精製して、50mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]プロピオンアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 10.16 (1H, s), 8.20-7.64 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, s), 3.42-3.35 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.20-2.16 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 4 6 5 】

#### 実施例 5 8

実施例57においてプロピオニルクロリドに代えてブチリルクロリドを用いて同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]ブチルアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, s), 3.40-3.35 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.20-2.16 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.63 (2H, sext, J = 7.5 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 4 6 6 】

#### 実施例 5 9

N-メチルピペラジンに代えてN-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミンを用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、[2-(3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオニルアミノ)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 7.88 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.77 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 4.46 (2H, s), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.98-2.90 (4H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s)。

【 0 4 6 7 】

#### 実施例 6 0

実施例59で得た化合物100mgに氷冷下にTFA1mLを加え、混合物を30分間攪拌した。反応液を減圧乾固して得られた固体をエタノール10mLに溶解し、溶解液に1N塩酸0.37mLを加えて減圧乾固した。得られた固体をメタノール-IPEから再結晶して、90mgの3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-アミノエチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.23 (1H, s), 8.12 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 7.85 (2H, br s), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.56 (2H, s), 3.29 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s)。

【 0 4 6 8 】

#### 実施例 6 1

実施例45で得た化合物200mgをDMF3mLに溶解し、得られた液にN,N-ジメチルエチレンジアミン54mg、BOP 365mg及びトリエチルアミン172  $\mu\text{L}$ を加え、混合物を室温で終夜攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応混合物から溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ク  
ロコホルム - メタノール - アンモニア水=50:10:1)で精製した。

【 0 4 6 9 】

上記で得られた遊離形態の化合物187mgをメタノールに溶解し、溶液中に1N塩酸0.721mL  
を加えて減圧乾固し、得られた固体をメタノール-アセトン-IPEから再結晶して、186mgの  
3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニ  
ルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た  
。この塩酸塩の物性を次に示す。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (2H,  
d,  $J = 9.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (2H, s)  
, 3.53 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.27-3.22 (4H, m), 2.90 (6H, s), 2.82 (2H, t,  $J = 6.$   
0 Hz), 2.16 (3H, s)。

10

【 0 4 7 0 】

実施例 6 2

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えてN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用いて  
、実施例61に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-  
5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-ジメチルアミノ  
エチル)-N-メチルプロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.37 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.84 (1H,  
d,  $J = 8.1$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (2H, s)  
, 3.72 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.32-3.21 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.02 (2H, t,  $J = 5.$   
4 Hz), 2.92 (6H, s), 2.16 (3H, s)。

20

【 0 4 7 1 】

実施例 6 3

実施例61に記載の方法において、N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて3-ジメチルア  
ミノプロピルアミン39  $\mu\text{L}$ を用いて、同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-  
6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-ジメ  
チルアミノプロピル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (2H,  
d,  $J = 9.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (2H, s)  
, 3.23 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.10 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
2.85 (6H, s), 2.79 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.16 (3H, s), 1.89 (2H, quint,  $J = 6.9$  H  
z)。

30

【 0 4 7 2 】

実施例 6 4

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えてN,N,N'-トリメチル-1,3-プロパンジアミンを  
用いて、実施例61に記載の方法に従って、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミ  
ノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-ジメチルア  
ミノプロピル)-N-メチルプロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.36 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.84 (2H,  
d,  $J = 9.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.72 (2H, s)  
, 3.40 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.22 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.06 (3H, s), 3.06-2.98 (4  
H, m), 2.82 (6H, s), 2.16 (3H, s)。

40

【 0 4 7 3 】

実施例 6 5

N-メチルピペラジンに代えて1-(2-アミノエチル)ピペリジンを用いて、実施例46に記載

50

の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-メチルピペリジン-1-イルエチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 8.25-7.61 (3H, m), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.46 (2H, s) 3.17-3.12 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.49-2.45 (2H, m), 2.40-2.22 (6H, m), 2.09 (3H, s), 1.30-2.01 (6H, m)。

【 0 4 7 4 】

実施例 6 6

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えてN,N-ジエチルエチレンジアミンを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(2-ジエチルアミノエチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

10

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.30-3.19 (8H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.17 (3H, s), 1.29 (6H, t,  $J = 9.0$  Hz)。

【 0 4 7 5 】

実施例 6 7

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジンを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

20

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.80 (2H, s), 3.64-3.47 (2H, m), 3.24 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.17-3.12 (1H, m), 2.99 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.98-2.89 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.10-1.76 (4H, m)。

30

【 0 4 7 6 】

実施例 6 8

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて4-(ジエチルアミノ)ピペリジンを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-ジエチルアミノピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.73 (2H, s), 4.58 (1H, br d,  $J = 12.6$  Hz), 4.06 (1H, br d,  $J = 12.6$  Hz), 3.64-3.53 (1H, m), 3.33-2.62 (8H, m), 2.16 (3H, s), 2.16-1.56 (4H, m), 1.35 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

40

【 0 4 7 7 】

実施例 6 9

N-メチルピペラジンに代えて4-ピペリジノピペリジンを用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-(4-{6-アミノ-2-[6-(3-[1,4']ピペリジニル-1'-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル]-5-シアノピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.45 (1H, s), 8.27 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 7.5$

50

Hz), 4.76 (2H, s), 4.46 (1H, br d, J = 13.2 Hz), 4.00 (1H, br d, J = 13.2 Hz), 3.35-3.17 (6H, m), 3.05-2.84 (4H, m), 2.56-2.48 (1H, m), 2.15-2.07 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.97-1.35 (8H, m)。

【 0 4 7 8 】

実施例 7 0

N-メチルピペラジンに代えて2-ピペリジンメタノールを用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 8.25-7.50 (2H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.47 (2H, s), 3.85-4.70 (5H, m), 3.70-3.35 (1H, m), 3.01-2.62 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.80-1.05 (6H, m)。

【 0 4 7 9 】

実施例 7 1

N-メチルピペラジンに代えて2-ピペリジン-1-イルメチルモルホリンを用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-オキソ-3-(2-ピペリジン-1-イルメチルモルホリン-4-イル)プロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.45 (2H, s), 4.25-3.75 (3H, m), 2.94 (4H, m), 2.80-2.73 (2H, m), 2.48-2.20 (8H, m), 2.08 (3H, s), 1.42-1.32 (6H, m)。

【 0 4 8 0 】

実施例 7 2

N-メチルピペラジンに代えて2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)モルホリンを用いて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)モルホリン-4-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, s), 4.25-3.75 (3H, m), 2.94-2.73 (4H, m), 2.48-2.20 (13H, m), 2.08 (3H, s), 0.93 (3H, br t)。

【 0 4 8 1 】

実施例 7 3

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、4-(3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}プロピオニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.23 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, s), 3.41-3.38 (4H, m), 3.30-3.25 (4H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s), 1.39 (9H, s)。

【 0 4 8 2 】

実施例 7 4

実施例73で得た化合物を用いて、実施例60に記載の方法と同様にして、N-(4-{6-アミノ

10

20

30

40

50

-5-シアノ-2-[6-(3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.34 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.70 (2H, s), 3.77-3.74 (4H, m), 3.29-3.16 (6H, m), 3.04 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.16 (3H, s)。

【 0 4 8 3 】

#### 実施例 7 5

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジンをういて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[4-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

10

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (2H, s), 3.69-3.07 (20H, m), 2.17 (3H, s), 1.38 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 4 8 4 】

#### 実施例 7 6

N-メチルピペラジンに代えて1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)ピペラジンをういて、実施例46に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[4-(2-ジイソプロピルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

20

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.65-8.20 (2H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.47 (2H, s), 3.40-3.29 (4H, m), 2.97-2.71 (4H, m), 2.69-2.51 (2H, m), 2.49-2.42 (2H, m), 2.30-2.18 (6H, m), 2.09 (3H, s), 0.92 (12H, d,  $J = 6.3$ Hz)。

【 0 4 8 5 】

#### 実施例 7 7

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジンをういて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-オキソ-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピペラジン-1-イル]プロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

30

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ ) : 8.09 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.62 (2H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.65-3.11 (16H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.11 (3H, s), 1.99 (4H, br s)。

【 0 4 8 6 】

#### 実施例 7 8

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピペラジンをういて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[4-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

40

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.73 (2H, s), 4.00 (4H, br s), 3.72 (4H, br s), 3.66-3.27 (14H, m), 3.09 (2H, br s), 2.17 (3H, s)。

50

## 【 0 4 8 7 】

実施例 7 9

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-(N-メチルピペリジン-4-イルメチル)ピペラジンをを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[4-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.39 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.84 (3H, br d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.74 (2H, s), 3.58-2.92 (18H, m), 2.88 (3H, s), 2.28-1.57 (5H, m), 2.17 (3H, s)。

10

## 【 0 4 8 8 】

実施例 8 0

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-メチルホモピペラジンをを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{6-[3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-3-オキソプロピル]ピリジン-2-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.72 (2H, s), 4.03-3.05 (12H, m), 2.89 (3H, s), 2.23-2.06 (2H, m), 2.16 (3H, s)。

20

## 【 0 4 8 9 】

実施例 8 1

N,N-ジメチルエチレンジアミンに代えて1-アミノ-4-メチルピペラジンをを用いて、実施例61に記載の方法と同様にして、3-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]ピリジン-2-イル}-N-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.40 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.72 (2H, s), 3.48-2.70 (12H, m), 2.85 (3H, s), 2.16 (3H, s)。

30

## 【 0 4 9 0 】

実施例 8 2

参考例11(2)で得た化合物に代えて参考例17(2)で得た化合物を用い、実施例43と同様の方法に従って、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[6-(3-オキソペンチル)ピリジン-2-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

無色粉末

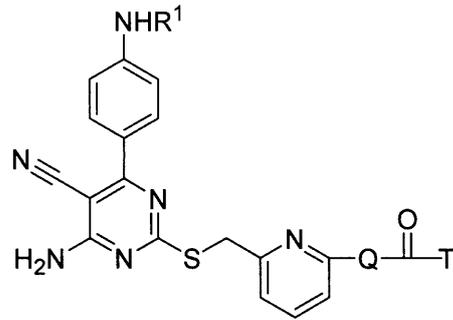
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.45 (2H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.46 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s), 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

40

実施例42～82で得た化合物の構造を下記表16～表18に示す。

## 【 0 4 9 1 】

【表 16】



10

実施例 番号	R <sup>1</sup>	Q	T
42	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-tBu
43	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
44	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-OCH <sub>3</sub>
45	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-OH
46	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
47	Ac	-CH=CH-	-O-tBu
48	Ac	-CH=CH-	
49	Ac	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
50	Ac	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-OH
51	Ac	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	
52	Ac	-C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
53	Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-O-tBu
54	Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
55	Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
56	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
57	-CO-Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

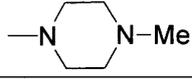
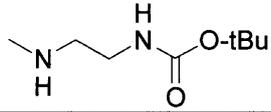
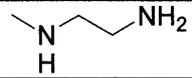
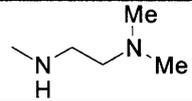
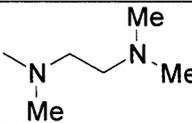
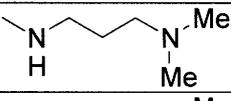
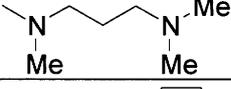
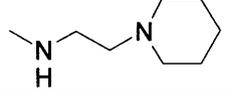
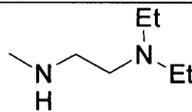
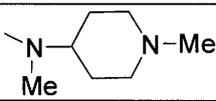
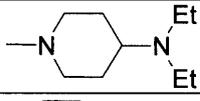
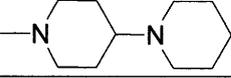
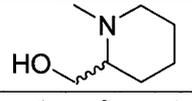
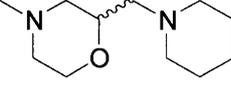
20

30

40

【 0 4 9 2 】

【表 17】

実施例 番号	R <sup>1</sup>	Q	T
58	-CO-n- Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
59	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
60	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
61	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
62	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
63	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
64	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
65	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
66	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
67	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
68	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
69	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
70	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
71	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

10

20

30

40

【 0 4 9 3 】

【表 18】

実施例番号	R <sup>1</sup>	Q	T
72	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
73	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
74	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
75	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
76	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
77	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
78	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
79	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
80	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
81	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
82	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

10

20

30

## 【0494】

## 実施例 83 ~ 193

実施例18で得た化合物(塩酸塩として)20mg (25 μM)、各種カルボン酸(30 μM)、MP-カーボネート(25 μM、Argonaut社製、macroporous polystyrene anion-exchange resin)及びHOBt-H<sub>2</sub>O 4.5mg(29 μM)を、塩化メチレン-DMF(0.5mL-0.1mL)に添加し、得られた懸濁液を室温にて1時間振とうした。その後、反応混合物中にPS-カルボジイミド(33 μM、Argonaut社製、N-Cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene)を加え、室温にて終夜(約18時間)振とうした。反応液にPS-イソシアネート(75 μM、Argonaut社製、Polystyrene methylisocyanate)を加えて室温にて3時間振とうし、未反応の原料を除去した。その後、MP-カーボネートを濾過し、塩化メチレン0.2mL及びDMF 0.2mLで洗浄した。濾液と洗液とを合わせ、窒素ガスを吹き付け、塩化メチレンを揮発させ、残渣について下記条件のHPLCを行って、生成物を分取精製した。精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、下記条件下にLC/MS分析を行って、その構造を確認した。

40

## 【0495】

50

## &lt;HPLC条件&gt;

カラム：CAPCELL PAK C18 (UG 120 S-5, 20mm × 50mm) (分取精製)

CAPCELL PAK C18 (UG 120 S-3, 3.0mm × 50mm) (分析)

溶離液：0.05%TFA-MeCN, 0.05%TFA-H<sub>2</sub>Oの混合溶液(適宜溶媒比を変更)

流速：36 mL/min (分取精製)

1.8 mL/min (分析)

## &lt;LC/MS分析条件&gt;

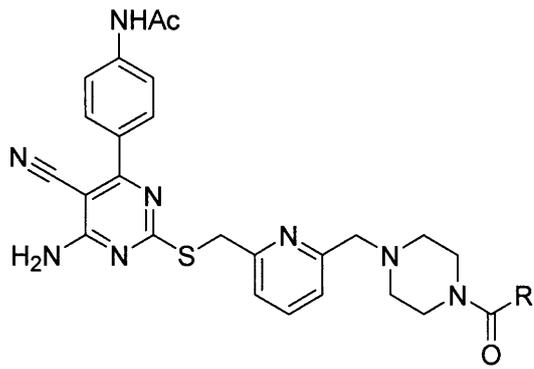
システム：Waters Alliance 2795, Waters ZQ

MS検出：ESI positive。

この方法により、下記表 1 9 ~ 表 2 7 に示す各化合物を合成した。各表には、得られた化合物の理論質量数及びLC/MS観測結果([M+H])を併記する。 10

【 0 4 9 6 】

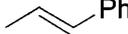
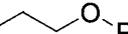
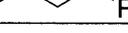
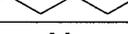
【表 19】



実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
83		635	636
84		635	636
85		607	608
86		579	580
87		579	580
88		579	580
89		593	594
90		593	594
91		593	594
92		644	645
93		608	609

【 0 4 9 7 】

【表 20】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
94	 Ph	606	607
95	 Ph	604	605
96	 Ph	622	623
97		568	569
98		584	585
99		568	569
100		584	585
101		598	599
102		598	599
103	 Ph	620	621
104	 Ph	634	635
105	Me	516	517
106	Et	530	531
107	n-Pr	544	545
108	i-Pr	544	545
109		570	571
110		584	585
111		584	585
112		598	599
113		650	651
114	 N-Ac	627	628

10

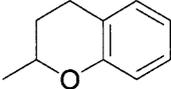
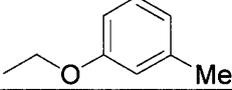
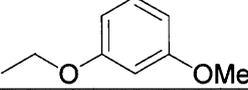
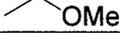
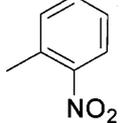
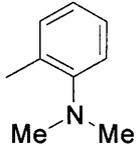
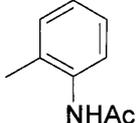
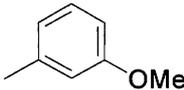
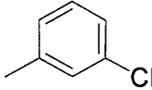
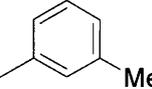
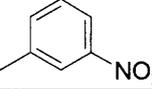
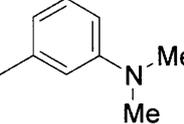
20

30

40

【 0 4 9 8 】

【表 2 1】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
115		634	635
116		622	623
117		638	639
118		546	547
119		623	624
120		621	622
121		635	636
122		608	609
123		612	613
124		592	593
125		623	624
126		621	622

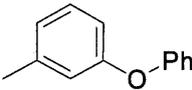
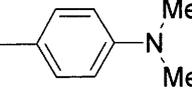
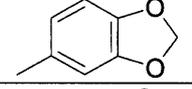
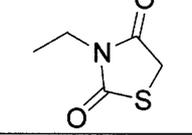
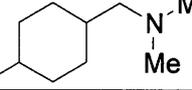
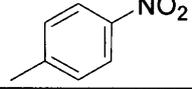
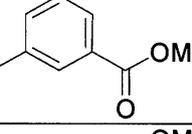
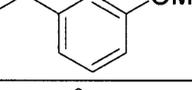
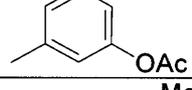
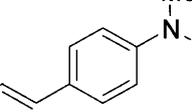
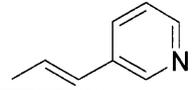
【 0 4 9 9 】

10

20

30

【表 2 2】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
127		670	671
128		621	622
129		622	623
130		647	648
131		641	642
132		623	624
133		636	637
134		622	623
135		636	637
136		647	648
137		605	606

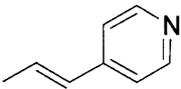
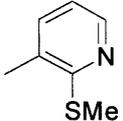
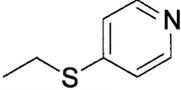
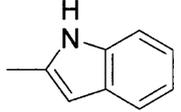
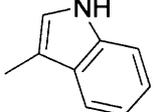
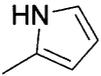
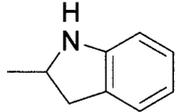
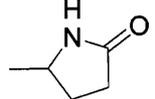
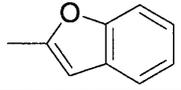
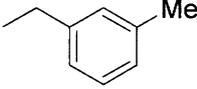
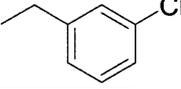
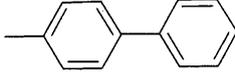
10

20

30

【 0 5 0 0 】

【表 2 3】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
138		605	606
139		625	626
140		625	626
141		617	618
142		617	618
143		567	568
144		619	620
145		585	586
146		618	619
147		606	607
148		627	628
149		654	655

【 0 5 0 1 】

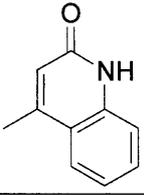
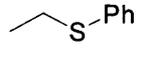
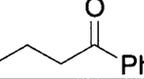
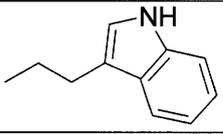
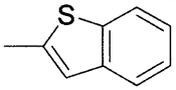
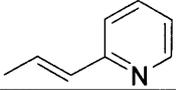
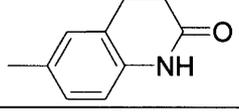
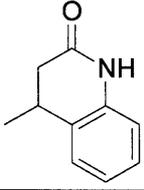
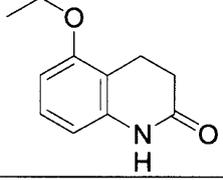
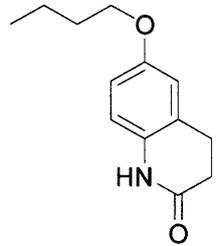
10

20

30

40

【表 2 4】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
150		645	646
151		624	625
152		634	635
153		645	646
154		634	635
155		605	606
156		647	648
157		647	648
158		677	678
159		705	706

10

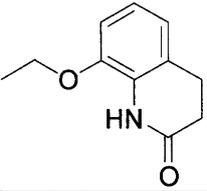
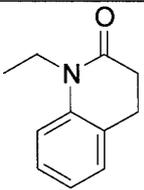
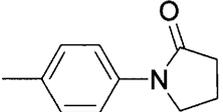
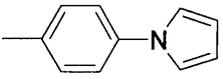
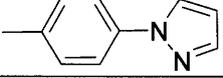
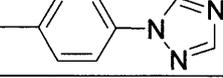
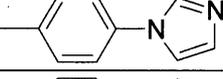
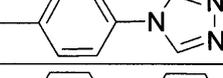
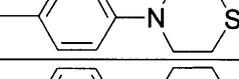
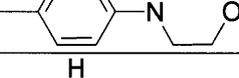
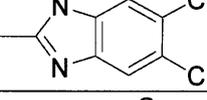
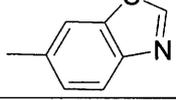
20

30

40

【 0 5 0 2 】

【表 2 5】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
160		677	678
161		661	662
162		661	662
163		643	644
164		644	645
165		645	646
166		644	645
167		645	646
168		679	680
169		663	664
170		686	687
171		635	636

【 0 5 0 3 】

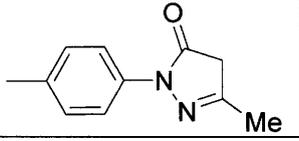
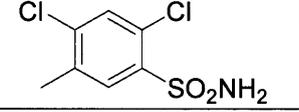
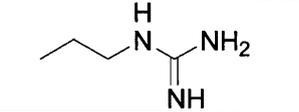
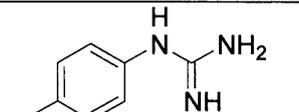
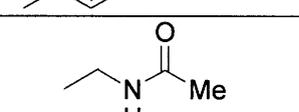
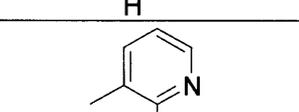
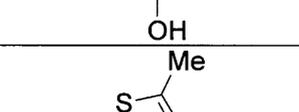
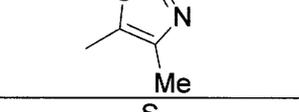
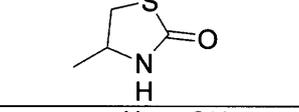
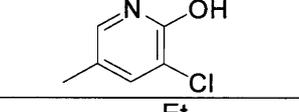
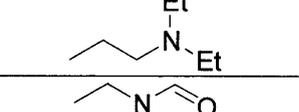
10

20

30

40

【表 2 6】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
172		674	675
173		725	726
174		587	588
175		635	636
176		573	574
177		595	596
178		613	614
179		603	604
180		630	631
181		601	602
182		559	560

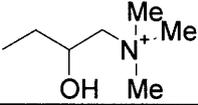
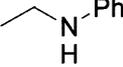
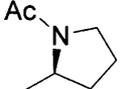
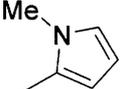
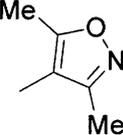
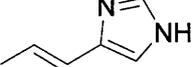
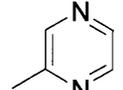
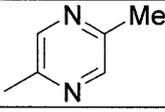
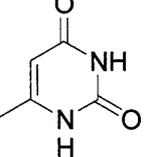
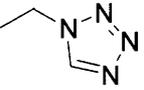
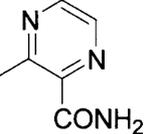
10

20

30

【 0 5 0 4 】

【表 27】

実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
183		618	619
184		607	608
185		613	614
186		581	582
187		597	598
188		594	595
189		580	581
190		594	595
191		612	613
192		584	585
193		623	624

## 【0505】

## 実施例 194 ~ 201

実施例18で得た化合物(塩酸塩として)20mg (25 μM)のDMF 0.2mL溶液に、MP-カーボネート(125 μM)を加えて室温にて3時間振とうした。その後、反応混合物を濾過し、濾液を各種スルホニルクロリド(50 μM)のDMF 0.1mL溶液に加えた後、混合物中にジイソプロピルエチルアミン8.7 μL(50 μM)を加え、室温にて終夜(約18時間)振とうした。

## 【0506】

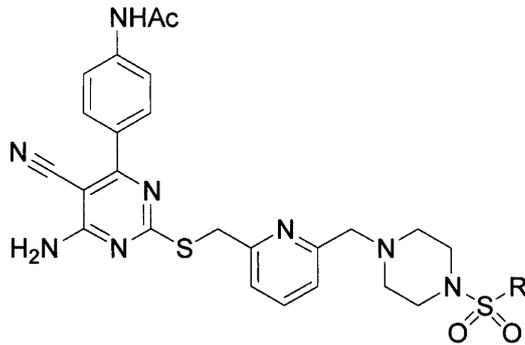
反応液を実施例83-193に記載の条件下に同様にHPLCに付し、生成物を分取精製した。精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、実施例83-193に記載の条件下に同様にLC/MS分析して、その構造を確認した。

## 【0507】

得られた化合物の構造、理論質量数及びLC/MS観測結果を表 2 8 に示す。

【 0 5 0 8 】

【表 2 8】



実施例 番号	R	理論 質量数	観測 [M+H]
194		644	645
195	Ph	614	615
196		618	619
197		628	629
198	n-ヘキサデシル	763	764
199	Me	552	553
200	n-Bu	594	595
201	Et	566	567

【 0 5 0 9 】

実施例 2 0 2 ~ 2 4 3

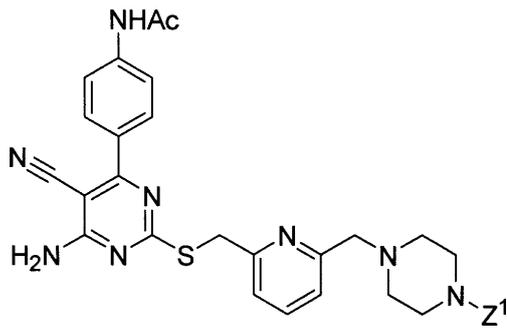
実施例18で得た化合物(塩酸塩として)16mg (20 μM)、各種アルキルハライド(22 μM)及び飽和炭酸カリウム水溶液(100 μM)をDMF 0.2mLに溶解した溶液を、室温にて終夜(約18時間)振とうした。反応液にDMF 0.2mLを加えて希釈した後、希釈液を実施例83-193に記載の条件下に同様にHPLCに付して、生成物を分取精製した。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にしてLC/MS分析して、その構造を確認した。

【 0 5 1 0 】

得られた各化合物の構造及び理論質量数及びLC/MS観測結果を表 2 9 ~ 表 3 1 に示す。

【 0 5 1 1 】

【 表 2 9 】



10

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
202		594	595
203		622	623
204		585	586
205	Et	502	503
206		571	572
207		565	566
208		608	609
209		590	591
210		598	599
211		571	572
212		570	571
213		640	641

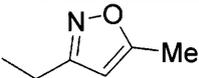
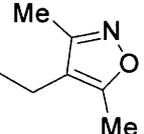
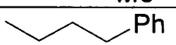
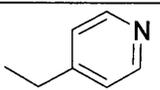
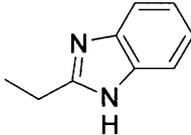
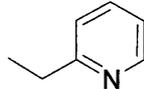
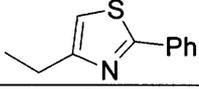
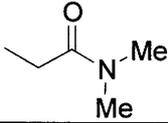
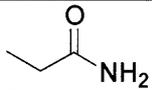
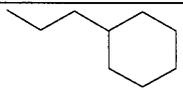
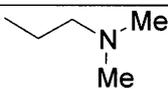
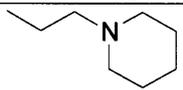
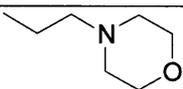
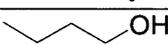
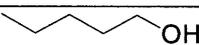
20

30

40

【 0 5 1 2 】

【表 3 0】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
214		569	570
215		583	584
216		592	593
217	n-Bu	530	531
218	i-Bu	530	531
219		565	566
220		604	605
221		565	566
222		647	648
223		559	560
224		531	532
225		584	585
226		545	546
227		585	586
228		587	588
229		532	533
230		546	547

【 0 5 1 3 】

10

20

30

40

【表 3 1】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
231		573	574
232		608	609
233		599	600
234		613	614
235		604	605
236		601	602
237		530	531
238		599	600
239		598	599
240		615	616
241		595	596
242		599	600
243		571	572

10

20

30

40

## 【 0 5 1 4 】

## 実施例 2 4 4 ~ 2 9 8

実施例18の化合物（塩酸塩として）20mg(25 μM)のTHF-DMF(3:1)混液0.6mLに、各種アルデヒド(28 μM)のDMF28 μL溶液及び酢酸7 μL(125 μM)を加えた。反応混合物にMP-シアノポロライド(63 μM、Argonaut社製、Macroporous triethylammonium methylpolystyrene cyanoborohydride)を加え、室温にて2日間振とうした。MP-シアノポロライドを濾去し、濾液を実施例83-193に記載の条件下に同様にしてHPLCに付し、生成物を分取精製した。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にしてLC/MS分析を行

50

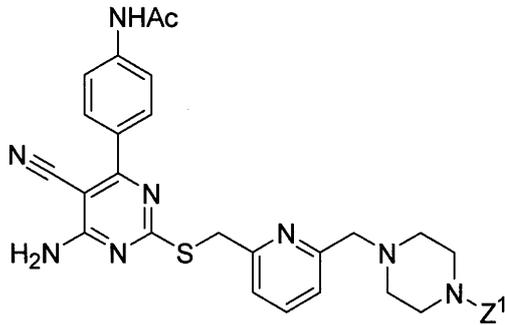
って、生成物の構造を確認した。

【0515】

得られた各化合物の構造及び理論質量数及びLC/MS観測結果を表32～表36に示す。

【0516】

【表32】



10

実施例番号	Z <sup>1</sup>	理論質量数	観測 [M+H]
244		554	555
245		554	555
246		568	569
247		570	571
248		584	585
249		603	604
250		604	605
251		615	616
252		615	616
253		630	631

20

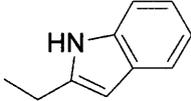
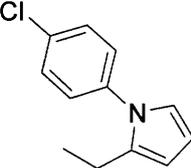
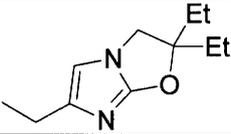
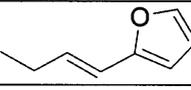
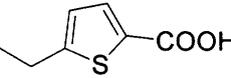
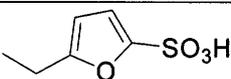
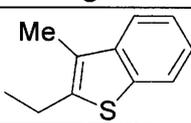
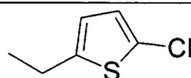
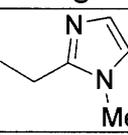
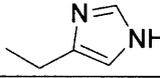
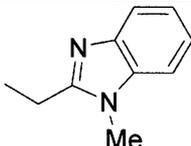
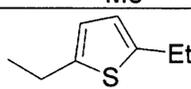
30

40

50

【 0 5 1 7 】

【 表 3 3 】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
254		617	618
255		663	664
256		652	653
257		580	581
258		614	615
259		634	635
260		634	635
261		604	605
262		568	569
263		554	555
264		618	619
265		598	599

10

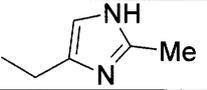
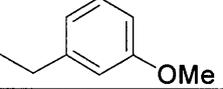
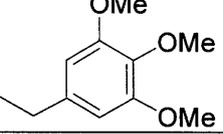
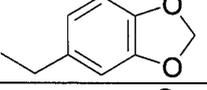
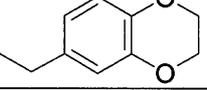
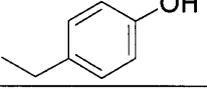
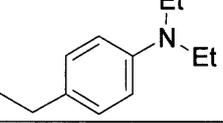
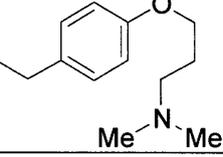
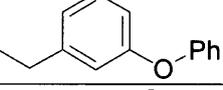
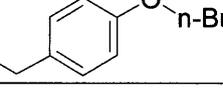
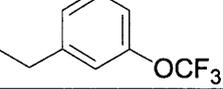
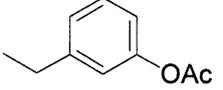
20

30

40

【 0 5 1 8 】

【表 3 4】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
266		568	569
267		594	595
268		654	655
269		608	609
270		622	623
271		580	581
272		635	636
273		665	666
274		656	657
275		636	637
276		648	649
277		622	623

10

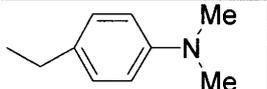
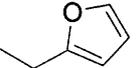
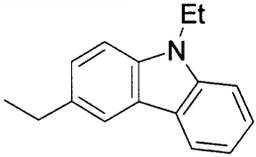
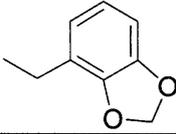
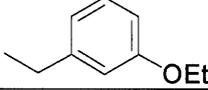
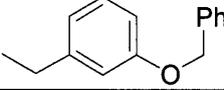
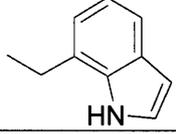
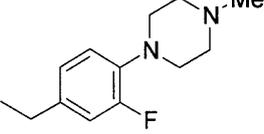
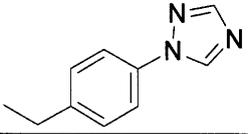
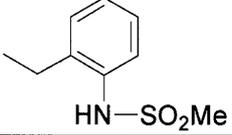
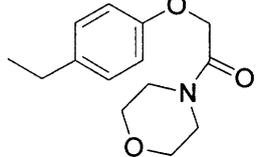
20

30

40

【 0 5 1 9 】

【表 3 5】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
278		607	608
279		554	555
280		681	682
281		608	609
282		608	609
283		670	671
284		603	604
285		680	681
286		631	632
287		657	658
288		707	708

10

20

30

40

【 0 5 2 0 】

【表 3 6】

実施例 番号	Z <sup>1</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
289		691	692
290		606	607
291		630	631
292		647	648
293		718	719
294		621	622
295		622	623
296		672	673
297		644	645
298		644	645

10

20

30

40

## 【 0 5 2 1 】

## 実施例 2 9 9 ~ 4 1 6

実施例45で得た化合物24mg (50 μM)、原料アミン類としての各種1級或いは2級アルキルアミン (100 μM) 及びHOBt-H<sub>2</sub>O 8.9mg (58 μM)を塩化エチレン-DMF (0.5mL-0.2mL) 混液に懸濁させ、得られる液を、室温にて10分間振とうした。原料として塩形態のアミン類を用いる場合には、該原料アミン類と等モル量のMP-カーボネート(Argonaut社製)を反応系内に添加した。その後、反応混合物にPS-カルボジイミド(Argonaut社製、67 μM)を加えて、室温にて終夜(約18時間)振とうした。

## 【 0 5 2 2 】

反応混合物を濾過し、PS-カルボジイミド及びMP-カーボネート(該レジンを利用する場

50

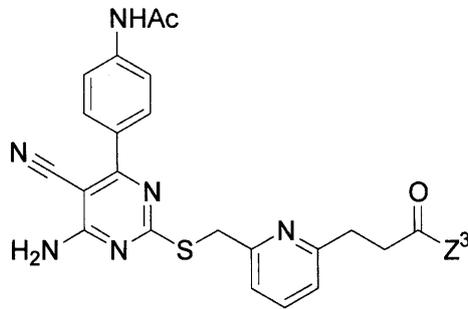
合)を濾去後、DMF (0.15mL)を用いて洗浄した。濾液及び洗液を合わせ、窒素ガスを吹き付けて塩化エチレンを揮発させ、残渣をDMF 0.15mLで希釈し、希釈液を実施例83-193に記載の条件下に同様にしてHPLCに付して生成物の分取精製を行った。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にしてLC/MS分析を行って、生成物の構造を確認した。

## 【0523】

得られた各化合物の構造及び理論質量数及びLC/MS観測結果を表37～表48に示す。

## 【0524】

## 【表37】



実施例番号	Z <sup>3</sup>	理論質量数	観測 [M+H]
299		607	608
300		572	573
301		587	588
302		584	585
303		567	568
304		531	532
305		538	539
306		627	628
307		607	608

10

20

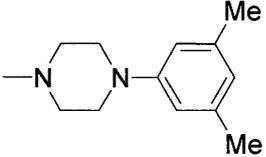
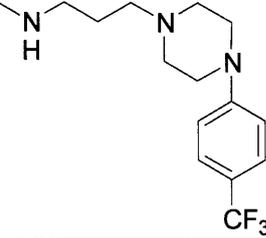
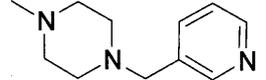
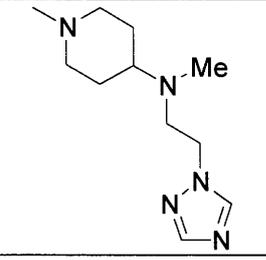
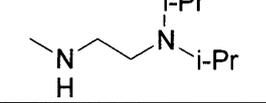
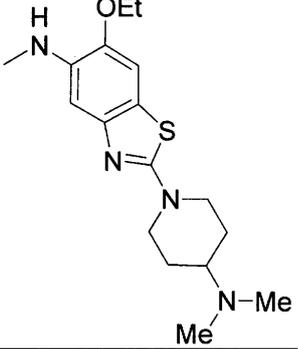
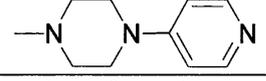
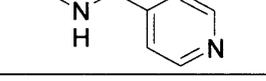
30

40

50

【 0 5 2 5 】

【 表 3 8 】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
308		620	621
309		717	718
310		607	608
311		639	640
312		574	575
313		750	751
314		593	594
315		538	539

10

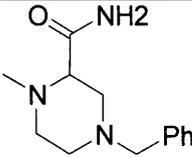
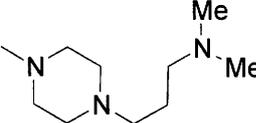
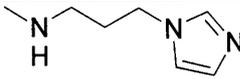
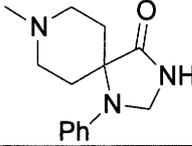
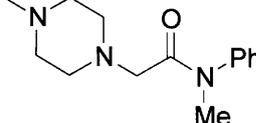
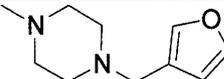
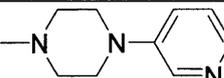
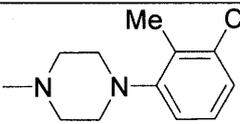
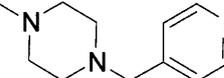
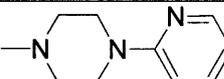
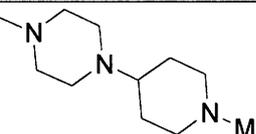
20

30

40

【 0 5 2 6 】

【表 3 9】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
316		649	650
317		601	602
318		555	556
319		661	662
320		663	664
321		596	597
322		593	594
323		640	641
324		607	608
325		593	594
326		613	614

【 0 5 2 7 】

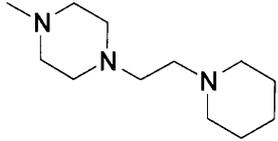
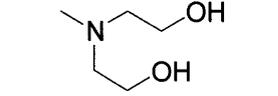
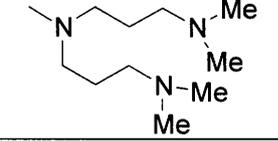
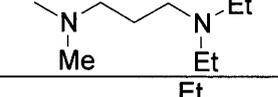
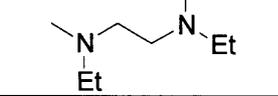
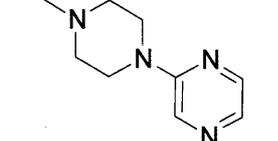
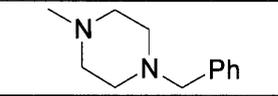
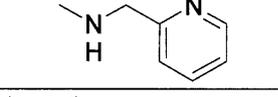
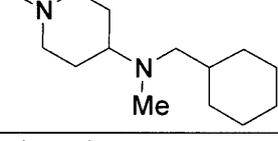
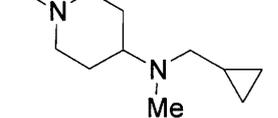
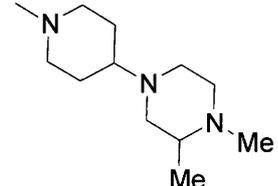
10

20

30

40

【表 4 0】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
327		627	628
328		535	536
329		617	618
330		574	575
331		574	575
332		594	595
333		606	607
334		538	539
335		640	641
336		598	599
337		627	628

10

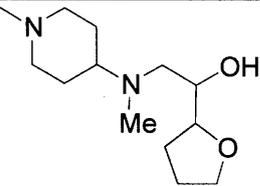
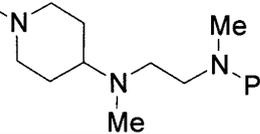
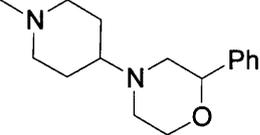
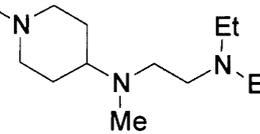
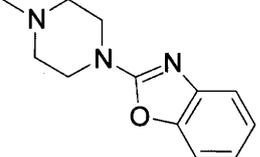
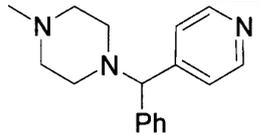
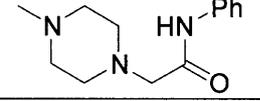
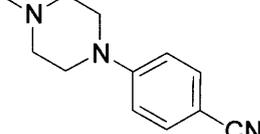
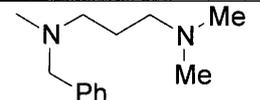
20

30

40

【 0 5 2 8 】

【表 4 1】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
338		658	659
339		677	678
340		676	677
341		643	644
342		633	634
343		683	684
344		649	650
345		617	618
346		622	623

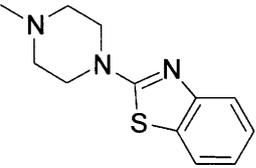
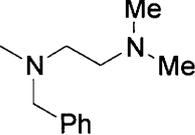
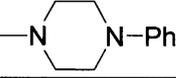
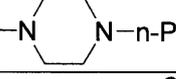
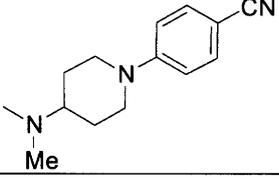
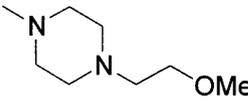
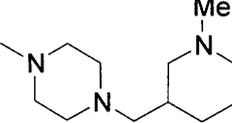
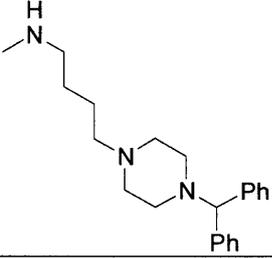
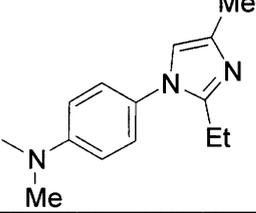
10

20

30

【 0 5 2 9 】

【表 4 2】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
347		649	650
348		608	609
349		592	593
350		558	559
351		645	646
352		574	575
353		627	628
354		753	754
355		645	646

10

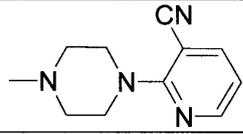
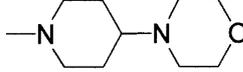
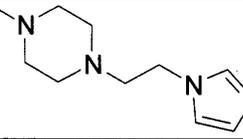
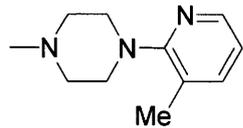
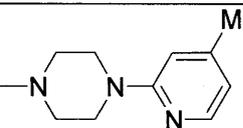
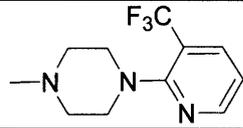
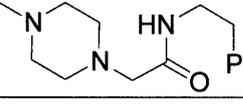
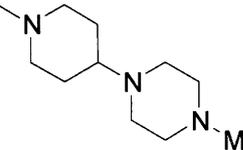
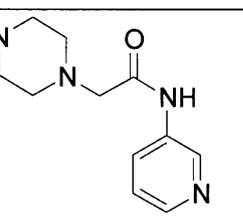
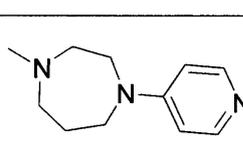
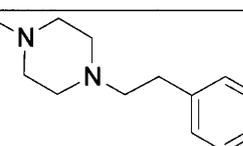
20

30

40

【 0 5 3 0 】

【表 4 3】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
356		618	619
357		600	601
358		610	611
359		607	608
360		607	608
361		661	662
362		677	678
363		613	614
364		650	651
365		607	608
366		621	622

10

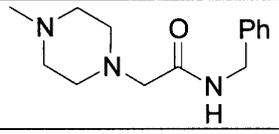
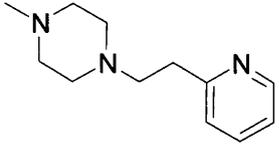
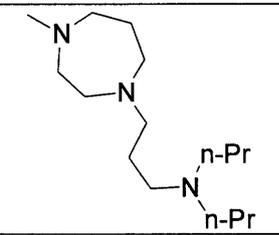
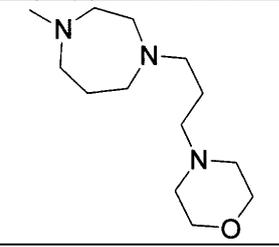
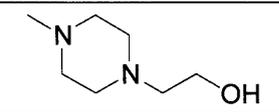
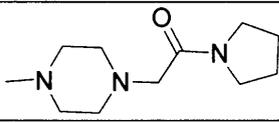
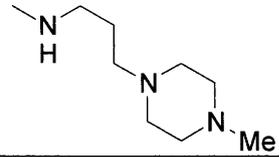
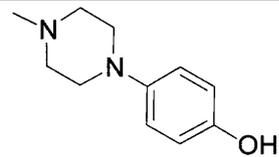
20

30

40

【 0 5 3 1 】

【表 4 4】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
367		663	664
368		621	622
369		671	672
370		657	658
371		544	545
372		560	561
373		627	628
374		587	588
375		608	609

10

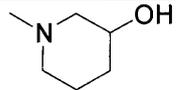
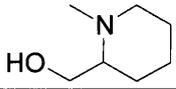
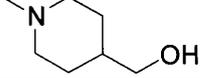
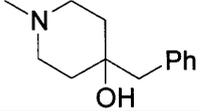
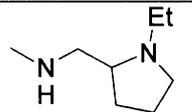
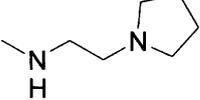
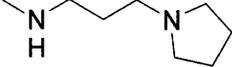
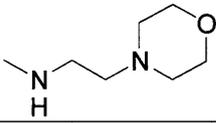
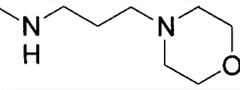
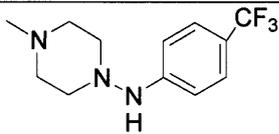
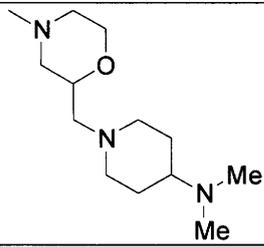
20

30

40

【 0 5 3 2 】

【表 4 5】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
376		531	532
377		545	546
378		545	546
379		621	622
380		558	559
381		544	545
382		558	559
383		560	561
384		574	575
385		675	676
386		657	658

10

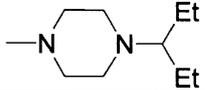
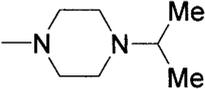
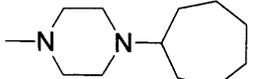
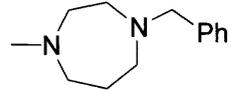
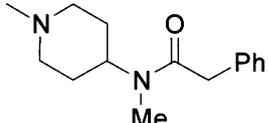
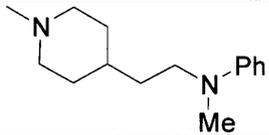
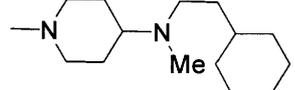
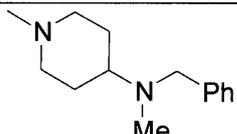
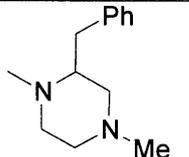
20

30

【 0 5 3 3 】

40

【表 4 6】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
387		643	644
388		586	587
389		558	559
390		612	613
391		620	621
392		662	663
393		648	649
394		654	655
395		634	635
396		620	621

【 0 5 3 4 】

10

20

30

【表 4 7】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
397		606	607
398		586	587
399		650	651
400		680	681
401		680	681
402		696	697
403		648	649
404		664	665
405		634	635
406		588	589
407		602	603

10

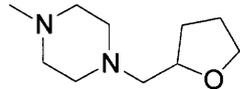
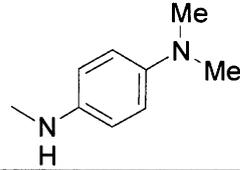
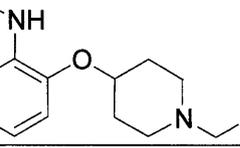
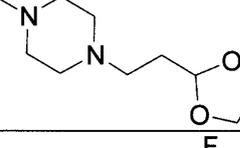
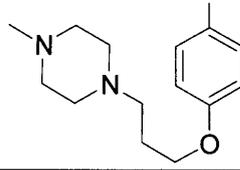
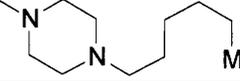
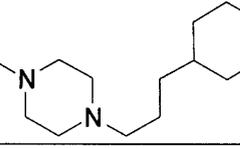
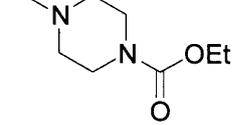
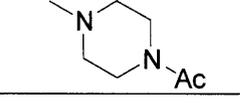
20

30

40

【 0 5 3 5 】

【表 4 8】

実施例 番号	Z <sup>3</sup>	理論質 量数	観測 [M+H]
408		600	601
409		566	567
410		712	713
411		616	617
412		668	669
413		600	601
414		640	641
415		588	589
416		558	559

10

20

30

## 【 0 5 3 6 】

## 実施例 4 1 7

実施例76に記載の方法と同様にしてN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(6-{3-[4-(2-ジイソプロピルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド3塩酸塩を得た。本品は実施例76で得た化合物と同一の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを示した。

淡黄色粉末、mp. 246.3 (H<sub>2</sub>O-MeOH-acetone)

元素分析：理論値 (C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S·3HCl·H<sub>2</sub>Oとして) C : 52.95%、H : 6.53%、N : 16.34%。実測値C : 52.29%、H : 6.30%、N : 16.20%。

## 【 0 5 3 7 】

## 実施例 4 1 8

2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩260mgをエタノール5mlに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム210mgを加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にN-[4-

40

50

(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド211mgを加え、1時間加熱還流した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトン-メタノール-エタノールで再結晶してN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 10.17 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, s), 4.44 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 1 9

参考例2の化合物287mgをDMF2mlに溶解し、4-クロロメチル-2-エチルチアゾール200mg、炭酸水素ナトリウム126mg及びヨウ化ナトリウム165mgを加え、室温で終夜攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-エタノール=30:1)で精製し、33mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-エチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, s), 4.44 (2H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.08 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz).

#### 実施例 4 2 0

実施例 4 1 8 と同様の方法で、2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び参考例 1 8 の化合物から、ヘキサン酸{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.10 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, s), 4.44 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.62 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 1.33-1.28 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz).

#### 実施例 4 2 1

実施例 4 1 9 と同様の方法で、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.93-7.84 (5H, m), 7.71 (2H, d, J = 10 Hz), 7.49-7.47 (3H, m), 4.54 (2H, s), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 4 2 2

[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル]メタノール410mg及びジイソプロピルエチルアミン496mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下塩化メタンスルホニル0.23mlを滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、水を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール4mlに溶解しチオウレア145mgを加え、60 で1時間攪拌した。反応混合物にN-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド405mg、トリエチルアミン387mg及びエタノール4mlを加え、60 で4時間攪拌した。冷後、反応混合物にNBS267mgを加え室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-エタノール=30:1)で精製し、アセトン-IPEで再結晶して60mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.77 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.43-3.23 (4H, m), 2.51-2.49 (2H, m), 2.25 (2H, s), 2.09 (3H, s).

実施例 4 2 3

実施例 4 2 2 と同様の方法で4-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-1-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから、4-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]チアゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.43-3.31 (4H, m), 2.51-2.48 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.41 (9H, s).

実施例 4 2 4

実施例 4 2 3 の化合物240mgに氷冷下、TFA1mlを加え、室温で1時間攪拌した。剰余のTFAを減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶して103mgのTFA塩形態のN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-ピペラジン-1-イルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}-アセトアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.86 (1H, s), 4.28 (2H, s), 3.57 (4H, br s), 3.26-3.22 (4H, m), 2.09 (3H, s).

実施例 4 2 5

実施例 4 2 4 の化合物90mg及びジイソプロピルエチルアミン51mgのDMF1ml溶液にBOP 92 mg及びN,N-ジメチルグリシン20mgを加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-エタノール-アンモニア水 = 300:10:1)で精製し、99mgのN-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{2-[4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル]チアゾール-4-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, s), 4.27 (2H, s), 3.64-3.25 (10H, m), 2.17 (6H, s), 2.09 (3H, s).

実施例 4 2 6

参考例2の化合物5gをDMF100mlに溶解し、参考例19の化合物3.82g、炭酸水素ナトリウム2.92g及びヨウ化ナトリウム2.61gを加え、室温で3日間攪拌した。反応液を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール100mlに溶解し、NBS3.10gを加え室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和食塩水に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール、20:1)で精製し、アセトン-IPEで再結晶して3.22gの3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]チアゾール-2-イル}プロピオン酸メチルエステルを得た。

淡褐色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.23 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s).

実施例 4 2 7

実施例 4 2 6 の化合物3.22gをメタノール50mlに懸濁させ、1N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、5%クエン酸水溶液で中和して析出した粉末を濾取、水洗した。減圧乾燥して、2.64gの3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]チアゾール-2-イル}プロピオン酸を得た。

褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 12.21 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.47 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.16 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 2 8

実施例 4 2 7 の化合物 100mg を DMF 2ml に溶解し、N-メチルピペラジン 37  $\mu\text{l}$ 、BOP 試薬 150 mg 及びトリエチルアミン 46  $\mu\text{l}$  を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール-アンモニア水 = 100 : 10 : 1) で精製し、アセトン-IPE で再結晶して 73mg の N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]チアゾール-4-イルメチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

10

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.45 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.42 (4H, br s), 3.16 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.26 (4H, br s), 2.17 (3H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 2 9

実施例 4 2 8 と同様の方法で、1-Bocピペラジンをを用い、4-(3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]チアゾール-2-イル}プロピオニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.23 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.45 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.44-3.40 (4H, m), 3.28-3.26 (4H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s), 1.40 (9H, s).

20

#### 実施例 4 3 0

実施例 4 2 9 の化合物 241mg に氷冷下、TFA 3ml を加え、終夜室温で攪拌した。反応混合物に塩化メチレン 20ml を加えて減圧乾固し、残渣にメタノール 10ml を加えて溶解し、1N 塩酸 1ml を加え減圧乾固した。残渣をメタノール-IPE で再結晶して、200mg の塩酸塩形態の N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[2-(3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)チアゾール-4-イルメチルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.32 (1H, s), 9.16 (2H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.66 (4H, br s), 3.18 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.09 (2H, br s), 3.03 (2H, br s), 2.84 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s).

30

#### 実施例 4 3 1

実施例 4 3 0 の化合物 100mg を DMF 2ml に溶解し、臭化ベンジル 30  $\mu\text{L}$  及び炭酸水素ナトリウム 56mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、64mg の N-[4-(6-アミノ-2-{2-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]チアゾール-4-イルメチルスルファニル}-5-シアノピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。本品全量をメタノールに溶解し 1N 塩酸 0.23ml を加え減圧乾固し、IPE で結晶して、上記化合物の塩酸塩 45mg を得た。

40

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.31 (1H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.59-7.45 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.31 (2H, br s), 4.10-3.27 (4H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.07-2.82 (6H, m), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 3 2

実施例 4 2 8 と同様の方法で、1-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジンをを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-{3-[4-(2-ジエチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}チアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。本品 93mg をメタノールに溶解し 1N 塩酸 0.49ml を加え、減圧乾固しメタノール-IPE で再結晶して、上記化合物の塩酸塩 88mg を得た。

50

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.33 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.49 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.56-2.87 (20H, m), 2.09 (3H, s), 1.24 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### 実施例 4 3 3

実施例 4 3 2 と同様の方法で N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-{3-[4-(2-ジイソプロピルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}チアゾール-4-イル)メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.32 (1H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.67-3.06 (14H, m), 3.19 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s), 1.34 (12H, br d,  $J = 5.1$  Hz).

10

#### 実施例 4 3 4

実施例 4 3 2 と同様の方法で N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-{3-[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}チアゾール-4-イル)メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.30 (1H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.62-2.70 (21H, m), 2.09 (3H, s), 2.09-1.42 (5H, m).

20

#### 実施例 4 3 5

実施例 4 2 8 と同様の方法で、N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-{2-[3-オキソ-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]チアゾール-4-イル)メチルスルファニル}ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.24 (1H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.29-6.77 (5H, m), 4.43 (2H, s), 3.64-3.60 (4H, m), 3.25-3.17 (4H, m), 3.19 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 3 6

実施例 4 3 2 と同様の方法で 3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル]スルファニルメチル}チアゾール-2-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルプロピオンアミド塩酸塩を得た。

30

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.31 (1H, s), 9.86 (1H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.48 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.64 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.20 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.98 (3H, s), 2.86-2.80 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 3 7

実施例 4 2 8 と同様の方法で、3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル]スルファニルメチル}チアゾール-2-イル}-N-フェニルプロピオンアミドを得た。

40

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.88 (1H, br s), 9.68 (1H, br s), 7.91 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 (2H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 7.25 (2H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.01 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 4.47 (2H, s), 3.35 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.16 (3H, s).

#### 実施例 4 3 8

実施例 4 3 2 と同様の方法で 3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル]スルファニルメチル}チアゾール-2-イル}-N-(2-モルホリン-4-イル)エチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

50

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.30 (1H, s), 8.32 (1H, br t,  $J = 5.1$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.48 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.95-3.04 (14H, m), 2.61 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.09 (3H, s).

実施例 4 3 9

実施例 4 3 2 と同様の方法で3-{4-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]チアゾール-2-イル}-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.47 (1H, br s), 10.32 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.47 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.41-2.66 (9H, m), 2.81 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.03-1.23 (4H, m).

10

実施例 4 4 0

実施例 4 3 2 と同様の方法でN-(4-{6-アミノ-2-[2-(3-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-3-オキソプロピル)チアゾール-4-イルメチルスルファニル]-5-シアノピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミド塩酸塩を得た。

黄色粉末

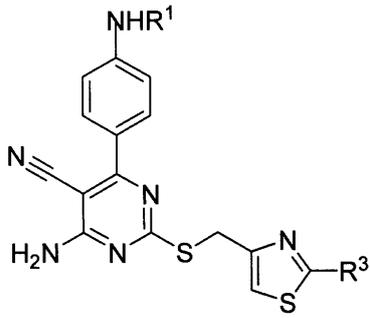
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.31 (1H, s), 10.11 (1H, br s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.47 (1H, s), 4.51 (1H, br d,  $J = 13.2$  Hz), 4.44 (2H, s), 4.02 (1H, br d,  $J = 13.2$  Hz), 3.33 (4H, br d,  $J = 11.7$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.02-2.73 (5H, m), 2.09 (3H, s), 2.05-1.39 (10H, m).

20

上記実施例 4 1 8 ~ 4 4 0 で得た化合物について、その構造を下記表 4 9 ~ 表 5 1 に示す。

【 0 5 3 8 】

【表 4 9】



10

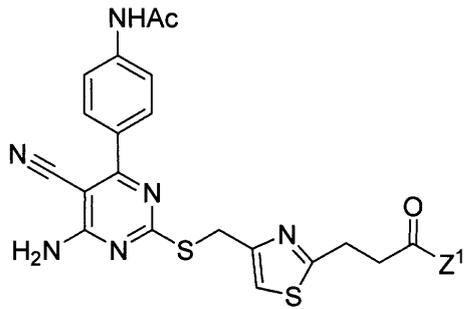
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
418	Ac	Me
419	Ac	Et
420	n-Hexanoyl	Me
421	Ac	Ph
422	Ac	
423	Ac	
424	Ac	
425	Ac	

20

【 0 5 3 9 】

30

【表 5 0】



実施例 番号	Z <sup>1</sup> =
426	OMe
427	OH
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	NH-Ph

10

20

30

40

【 0 5 4 0 】

【表 5 1】

実施例 番号	Z <sup>1</sup> =
438	
439	
440	

10

## 【 0 5 4 1 】

## 実施例 4 4 1

4-アミノ-2-メルカプト-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル100mgをDMF2mLに溶解し、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール塩酸塩89mg、炭酸水素ナトリウム111mg及びヨウ化ナトリウム67mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え不溶物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - エタノール=40:1)で精製し、72mgの4-アミノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

20

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.84 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.51 (2H, t, J = 7.2Hz), 7.44 (1H, s), 4.43 (2H, s), 2.63(3H, s).

## 実施例 4 4 2

実施例 4 4 1 と同様の方法で4-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メルカプトピリミジン-5-カルボニトリルから、4-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

30

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.1 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 4.42 (2H, s), 2.62 (3H, s).

## 実施例 4 4 3

実施例 4 4 1 と同様の方法で参考例24の化合物から4-アミノ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.78 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.42-7.22 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.42 (2H, s), 2.62 (3H, s).

40

## 実施例 4 4 4

2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩130mgのEtOH2mL懸濁液に炭酸水素ナトリウム147mgを加え、室温で10分間攪拌した。2-(2-フルオロベンジリデン)マロニトリル86mgを加え、終夜加熱還流した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(n - ヘキサン - 酢酸エチル - クロロホルム = 1:1:1)で精製し、アセトン - n - ヘキサンで再結晶して、37mgの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

無色粉末、mp. 139-141 (acetone-hexane)

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.03 (2H, br s), 7.64-7.33 (5H, m), 4.41 (2H, s), 2.62 (3H, s).

#### 実施例 4 4 5

2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩130mgのEtOH2mL懸濁液に炭酸水素ナトリウム147mgを加え、室温で10分間攪拌した。マロノニトリル33mg及びm-トルアルデヒド60mgのEtOH1mL溶液を加え、終夜加熱還流した。反応混合物を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(n-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム=5:1:1)で精製し、アセトン-IPEで再結晶して、60mgの4-アミノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)-6-m-トリルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

10

無色粉末, mp. 162-164 (acetone-IPE)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.89 (2H, br s), 7.64-7.62 (2H, m), 7.45-7.37 (3H, m), 4.43 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.38 (3H, s).

#### 実施例 4 4 6

実施例 4 4 5 と同様の方法でm-トルアルデヒドに代えて4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.42 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.16 (3H, s) .

20

#### 実施例 4 4 7

実施例 4 4 5 と同様の方法でm-トルアルデヒドに代えて3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.98 (1H, s), 7.50 (2H, s), 7.42 (1H, s), 4.41 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.21 (3H, s) .

#### 実施例 4 4 8

実施例 4 4 5 と同様の方法でm-トルアルデヒドに代えて2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

30

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.4 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 4.38 (2H, s), 2.62 (3H, s) .

#### 実施例 4 4 9

実施例 4 4 2 で得た化合物100mgを塩化メチレン5mLに溶解し、塩化ビス(ジメチルアミノ)ホスホリル44  $\mu\text{L}$ 、DBU46  $\mu\text{L}$ 及びDMAP37mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル-エタノール=4:2:1)で精製し、アセトン-n-ヘキサンで再結晶して、62mgのビスジメチルアミノリン酸 4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニルエステルを得た。

40

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, s), 5.60 (2H, br s), 4.51 (2H, s), 2.76 (6H, s), 2.73 (6H, s), 2.70 (3H, s).

#### 実施例 4 5 0

実施例 4 4 9 で得た化合物50mgを氷冷し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、メタノールを加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧乾固し、セファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー(メタノール)で精製し、メタノー

50

ル - アセトンで再結晶して、7mgのリン酸モノ 4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニルエステルを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.44 (2H, s), 2.62 (3H, s).

#### 実施例 4 5 1

実施例 4 4 5 と同様の方法でm-トルアルデヒドに代えて3-メチル-4-ニトロベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, br s), 7.88 (1H, br s), 7.86 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 4.43 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.58 (3H, s).

#### 実施例 4 5 2

実施例 4 5 1 で得た化合物936mgをエタノール10mLに溶解し、塩化不揮発性水和物5gのエタノール5mL溶液及び濃塩酸5mLを加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を水で希釈し分液ロートに移し、酢酸エチルで洗浄した。水層をアンモニア水で塩基性にして、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧乾固した。残留物をアセトン - IPEで再結晶して、488mgの4-アミノ-6-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.70 (2H, br s), 7.64-7.61 (2H, m), 7.41 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.66 (2H, br s), 4.42 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.10 (3H, s).

#### 実施例 4 5 3

実施例 4 5 2 で得た化合物200mgをアセトニトリル5mLに溶解し、塩化アセチル58  $\mu\text{L}$ 及びトリエチルアミン152  $\mu\text{L}$ を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 10:1)で精製し、アセトン - IPEで再結晶して、51mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルフェニル}アセトアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.40 (1H, s), 7.68 (3H, br s), 7.44 (1H, s), 4.43(2H, s), 2.62 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s).

#### 実施例 4 5 4

実施例 4 4 5 と同様の方法でm-トルアルデヒドに代えて3-メチル-4-ニトロベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.62 (3H, s).

#### 実施例 4 5 5

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例451の化合物に代えて実施例454の化合物を還元し、4-アミノ-6-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.50-7.46 (2H, m), 7.40 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.43 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.61(3H, s).

#### 実施例 4 5 6

実施例 4 5 3 と同様の方法で実施例455の化合物をアセチル化し、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-メトキ

10

20

30

40

50

シフェニル}アセトアミドを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.36 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.43 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.13 (3H, s).

実施例 4 5 7

実施例 4 4 5 と同様の方法で *m*-トルアルデヒドに代えて 2-クロロ-4-ニトロベンズアルデヒドを用い、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.48 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.33 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (1H, s), 4.38 (2H, s), 2.62 (3H, s).

実施例 4 5 8

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例 451 の化合物に代えて実施例 457 の化合物を還元し、4-アミノ-6-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.42 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 5.84 (2H, s), 4.37 (2H, s), 2.62 (3H, s).

実施例 4 5 9

実施例 4 5 3 と同様の方法で実施例 458 の化合物をアセチル化し、*N*-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-3-クロロフェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.3 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.44-7.41 (2H, m), 4.35 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.09 (3H, s).

実施例 4 6 0

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(2-フルオロベンジリデン)マロノニトリルに代えて 2-チオフェン-3-イルメチレンマロノニトリルを用い、4-アミノ-2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルスルファニル)-6-チオフェン-3-イルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.42 (1H, dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz), 7.86 (2H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J = 6.6, 1.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 6.6, 3.0$  Hz), 7.41 (1H, s), 4.45 (2H, s), 2.62 (3H, s).

上記実施例 4 4 1 ~ 4 6 0 で得られた化合物について、その構造を下記表 5 2 に示す。

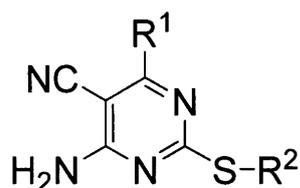
【 0 5 4 2 】

10

20

30

【表 5 2】



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
441	Ph	
442	4-HO-Ph	
443	3-HO-Ph	
444	2-F-Ph	
445	3-Me-Ph	
446	4-HO-3-Me-Ph	
447	4-HO-3,5-diMe-Ph	
448	2-Cl-4-OH-Ph	
449	4-(Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> P(O)O-Ph	
450	4-(HO) <sub>2</sub> P(O)O-Ph	
451	3-Me-4-NO <sub>2</sub> -Ph	
452	3-Me-4-NH <sub>2</sub> -Ph	
453	3-Me-4-AcNH-Ph	
454	3-MeO-4-NO <sub>2</sub> -Ph	
455	3-MeO-4-NH <sub>2</sub> -Ph	
456	3-MeO-4-AcNH-Ph	
457	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> -Ph	
458	2-Cl-4-NH <sub>2</sub> -Ph	
459	2-Cl-4-AcNH-Ph	
460	3-Thienyl	

10

20

30

## 【 0 5 4 3 】

## 実施例 4 6 1

実施例 4 4 1 と同様の方法で、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール塩酸塩に代えて、3-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、4-アミノ-6-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.67 (1H, br s), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.39 (2H, s).

## 実施例 4 6 2

実施例 4 4 2 と同様の方法で、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール塩酸塩に代えて、3-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、4-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.1 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz),

40

50

6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.38 (2H, s).

#### 実施例 4 6 3

実施例 4 4 3 と同様の方法で、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール塩酸塩に代えて、3-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、4-アミノ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.71 (1H, br s), 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 7.93 (2H, br s), 7.86 (1H, dt, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.35-7.23 (4H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.39 (2H, s).

#### 実施例 4 6 4

2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩1.20gをエタノール25mLに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム1.47gを加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にマロニトリル0.33g及び3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド0.836gを加え、終夜加熱還流した。反応混合物に氷水150mLを加え1日間室温で攪拌し、析出した結晶を濾取、アセトン及びメタノールで洗浄して、779mgの4-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.40 (2H, s).

#### 実施例 4 6 5

2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩240mgをエタノール5mLに懸濁し、ナトリウムエトキシド225mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に2-(4-メトキシベンジリデン)マロニトリル184mgを加え、終夜加熱還流した。反応混合物から不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール = 30:1)で精製し、アセトン- IPEで再結晶して、69mgの4-アミノ-6-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.8, 5.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26-7.22 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.60 (2H, br s), 4.40 (2H, s), 3.88 (3H, s).

#### 実施例 4 6 6

エタノール10mlを60 に加温し、チオウレア761mgを加えて溶解し、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩1.64gを加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に冷後、ナトリウムエトキシド2.25gを加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に4-ニトロベンズアルデヒド1.51g及びマロニトリル660mgのエタノール20mL溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を氷水に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をアセトンで再結晶して、1.13gの4-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.40 (2H, s).

#### 実施例 4 6 7

実施例 4 6 6 と同様の方法で4-アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.44-8.

40 (2H, m), 8.28 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.90-7.83 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.40 (2H, s).

#### 実施例 4 6 8

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例466で得た化合物を還元し4-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡黄色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (1H, br s), 8.42 (1H, br d, J = 4.5 Hz), 7.85 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 4.5, 7.5 Hz), 6.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.91 (2H, br s), 4.38 (2H, s).

10

#### 実施例 4 6 9

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例467で得た化合物を還元し4-アミノ-6-(3-アミノフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡黄色海綿状

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 8.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 5.62 (2H, br s), 4.37 (2H, s).

#### 実施例 4 7 0

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例464で得た化合物を還元し4-アミノ-6-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

20

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.36 (1H, br s), 8.67 (1H, br s), 8.42 (1H, br d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.42 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 0.9, 8.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.40 (2H, s).

#### 実施例 4 7 1

実施例 4 6 8 で得た化合物100mgを塩化メチレン2mL及びアセトニトリル2mLの混液に溶解し、塩化アセチル32  $\mu\text{L}$ 及びトリエチルアミン85  $\mu\text{L}$ を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をアセトン - IPEで再結晶して、88mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

30

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.25 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, br d, J = 4.8 Hz), 7.91 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 7 2

実施例 4 7 1 と同様の方法で、実施例469で得た化合物をアセチル化しN-{3-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

40

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.10 (1H, s), 8.81 (1H, br s), 8.55 (1H, br s), 8.21-8.12 (1H, m), 8.06 (1H, br s), 7.75 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 7.60-7.41 (3H, m), 4.44 (2H, s), 2.07 (3H, s).

#### 実施例 4 7 3

実施例 4 4 4 と同様の方法で、参考例20の化合物及び2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩から、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}-N-メチルアセトアミドを得た。

50

## 黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 7.95 (2H, br s), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.86 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 4.8, 7.8$  Hz), 4.41 (2H, s), 3.23 (3H, s), 1.91 (3H, s).

実施例 4 7 4

実施例 4 7 1 と同様の方法で、塩化アセチルに代えて塩化トリフルオロアセチルを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。

## 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 11.52 (1H, s), 8.67 (1H, br s), 8.43 (1H, br d,  $J = 4.5$  Hz), 7.90 (3H, br d,  $J = 8.7$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 4.5, 7.8$  Hz), 4.40 (2H, s).

実施例 4 7 5

実施例 4 6 8 で得た化合物200mgを塩化メチレン3mL、アセトニトリル3mL及びDMF3mLの混液に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン158mg、BOP531mg及びトリエチルアミン167  $\mu\text{L}$ を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を氷水に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をアセトン - IPEで再結晶して、297mgの({4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニルカルバモイル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た。

## 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 8.68 (1H, br s), 8.43 (1H, br d,  $J = 4.5$  Hz), 7.87 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 4.5, 7.8$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.40 (2H, s), 3.76 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.40 (9H, s).

実施例 4 7 6

実施例 4 7 5 で得た化合物100mgを氷冷し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、メタノール - IPEで再結晶して、78mgの2-アミノ-N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドをTFA塩として得た。本TFA塩54mgをエタノール5mLに溶解し、1N塩酸182  $\mu\text{L}$ を加え、減圧乾固した。残留物をメタノール - IPEで再結晶して、29mgの2-アミノ-N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミド塩酸塩を得た。

## 黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.93 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 8.65 (1H, br d,  $J = 5.1$  Hz), 8.42 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 8.21 (2H, br s), 7.98 (2H, br s), 7.86 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 4.48 (2H, s), 3.84 (2H, br s).

実施例 4 7 7

実施例 4 6 8 で得た化合物334mgをアセトニトリル5mLに溶解し、クロロアセチルクロリド119  $\mu\text{L}$ 及びトリエチルアミン279  $\mu\text{L}$ を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール = 10:1)で精製し、メタノール - アセトン - IPEで再結晶して、202mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}-2-クロロアセトアミドを得た。本品60mg及びジメチルアミン塩酸塩18mgをDMF2mLに溶解し、ヨウ化ナトリウム33mg及び炭酸水素ナトリウム37mgを加え室温で3日間攪拌した。反応混合物から不溶物を濾去し減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 10:1)で精製し、45mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3

10

20

30

40

50

-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}-2-ジメチルアセトアミドを得た。全量をメタノール5mLに溶解し、1N塩酸0.24mLを加え、減圧乾固した。残留物をメタノール-アセトン-IPEで再結晶して、44mgの上記化合物塩酸塩を得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.99 (1H, br s), 8.88 (1H, br s), 8.59 (1H, br s), 8.25 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, br s), 4.46 (2H, s), 4.19 (2H, s), 2.90 (6H, s).

#### 実施例 4 7 8

実施例 4 7 1 と同様の方法で、塩化アセチルに代えて塩化メタンスルホンを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}メタンスルホンアミドを得た。

10

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.15 (1H, s), 8.67 (1H, br s), 8.43 (1H, br d, J = 4.2 Hz), 7.93-7.84 (4H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.40 (2H, s), 3.10 (3H, s).

#### 実施例 4 7 9

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び参考例21の化合物を用いて、4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-N-メチルベンズアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.52 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87-7.84 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 4.5, 7.5 Hz), 4.40 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.5 Hz).

20

#### 実施例 4 8 0

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び参考例22の化合物を用いて、3-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-N-メチルベンズアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.00 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.87 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.5 Hz).

30

#### 実施例 4 8 1

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び参考例23の化合物を用いて、4-アミノ-6-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

黄色顆粒状晶

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.88 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 4.58 (2H, s), 4.40 (2H, s).

40

#### 実施例 4 8 2

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び2-フラン-2-イルメチレンマロノニトリルを用いて、4-アミノ-6-(フラン-2-イル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡赤色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 8.92 (1H, br s), 8.51 (1H, br d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 5.1, 7.5 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 1.8, 3.6 Hz), 5.84 (2H, br s), 4.38 (2H, s).

#### 実施例 4 8 3

50

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び2-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イルメチレン)マロノニトリルを用いて、4-アミノ-6-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.70 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.41 (1H, dd,  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 7.89 (1H, br d,  $J = 8.1$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 5.43 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 4.52 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.38 (2H, s).

#### 実施例 4 8 4

実施例 4 4 4 と同様の方法で、2-(ピリジン-3-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩及び2-チオフェン-2-イルメチレンマロノニトリルから4-アミノ-2-(ピリジン-3-イルメチルスルファニル)-6-(チオフェン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

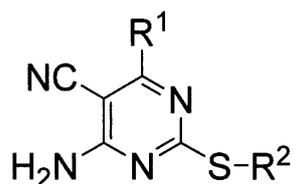
黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.71 (1H, br s), 8.43 (1H, br d,  $J = 4.8$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.2$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz), 7.89 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 7.35-7.28 (2H, m), 4.41 (2H, s).

実施例 4 6 1 ~ 4 8 4 で得られた化合物の構造を下記表 5 3 に示す。

【 0 5 4 4 】

【表 5 3】



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
461	Ph	
462	4-HO-Ph	
463	3-HO-Ph	
464	3-HO-4-NO <sub>2</sub> -Ph	
465	4-MeO-Ph	
466	4-NO <sub>2</sub> -Ph	
467	3-NO <sub>2</sub> -Ph	
468	4-NH <sub>2</sub> -Ph	
469	3-NH <sub>2</sub> -Ph	
470	4-NH <sub>2</sub> -3-HO-Ph	
471	4-AcNH-Ph	
472	3-AcNH-Ph	
473	4-AcN (Me) -Ph	
474	4-CF <sub>3</sub> CONH-Ph	
475	4-(BocNHCH <sub>2</sub> CONH)-Ph	
476	4-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH)-Ph	
477	4-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CONH)-Ph	
478	4-MeSO <sub>2</sub> NH-Ph	
479	4-MeNHCO-Ph	
480	3-MeNHCO-Ph	
481	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph	
482	2-furyl	
483	4-HOCH <sub>2</sub> -furan-2-yl	
484	2-thienyl	

10

20

30

## 【 0 5 4 5 】

## 実施例 4 8 5

参考例2の化合物500mgをDMF10mLに溶解し、2-(クロロメチル)フェニルアセテート709mg、ヨウ化ナトリウム522mg及び炭酸水素ナトリウム439mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NBS180mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を分液ロートに移し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン - メタノール = 10:1)で精製、アセトン - IPEで再結晶して、327mgの酢酸2-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニルエステルを得た。

無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.25 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.32 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.13 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.35 (2H, s), 2.24 (3H, s)

40

50

, 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 8 6

実施例 4 8 5 で得た化合物296mgをメタノール10mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液2mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、1N塩酸で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアセトン - IPEで再結晶して、232mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-ヒドロキシベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 9.68 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.07 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 6.80 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 4.33 (2H, s), 2.09 (3H, s).

10

#### 実施例 4 8 7

チオウレア761mgを60 のエタノール10mLに溶解し、参考例 2 5 の化合物3.13gを加え同温で2時間攪拌した。冷後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム2.10gを加え、室温で10分間攪拌し、4-アセトアミドベンズアルデヒド1.63g及びマロノニトリル661mgを加え終夜加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 30:1)で精製して、アセトン - IPEで再結晶して、1.67gの3-(4-{2-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニル]エチル}フェニル)プロピオン酸tert-ブチルエステルを得た。

20

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, br s), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 3.34-3.25 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s), 1.35 (9H, s).

#### 実施例 4 8 8

実施例 4 8 7 の化合物200mgのTHF2mL溶液に4N塩酸ノジオキサン溶液1mL及び精製水1mLを加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 10:1)で精製し、メチルエステル体148mgを得た。全量をメタノール20mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液1mLを加え室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、IPEで洗浄した。水層を塩酸酸性にして酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 10:1)で精製し、メタノール - IPEで再結晶して、15mgの3-(4-{2-[4-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニル]エチル}フェニル)プロピオン酸を得た。

30

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (2H, br s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.83 (2H, br s), 3.26-3.22 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.54-2.50 (2H, m).

40

#### 実施例 4 8 9

実施例 4 8 7 と同様の方法で、参考例25の化合物に代えてp-ニトロベンジルブロミドを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(4-ニトロベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (2H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.51 (2H, s), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 4 9 0

50

実施例 4 8 7 と同様の方法で、参考例 25 の化合物に代えて *m*-ニトロベンジルブロミドを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(3-ニトロベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.08 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 7.93 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.59 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.52 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 9 1

実施例 4 8 7 と同様の方法で、参考例 25 の化合物に代えて *o*-ニトロベンジルブロミドを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-ニトロベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

10

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz), 7.95 (2H, br s), 7.87 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (1H, td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz), 7.54 (1H, td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz), 4.69 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 9 2

実施例 4 8 7 と同様の方法で、参考例 25 の化合物に代えて (2-プロモメチルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用い、{2-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た。

20

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.83 (2H, br s), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.47 (2H, s), 2.08 (3H, s), 1.41 (9H, s).

#### 実施例 4 9 3

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例 4 8 9 の化合物を還元し、N-{4-[6-アミノ-2-(4-アミノベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

黄色粉末

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.97 (2H, br s), 4.25 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 4 9 4

実施例 4 5 2 と同様の方法で、実施例 4 9 0 の化合物を還元し、N-{4-[6-アミノ-2-(3-アミノベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.80 (2H, br s), 7.72 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.93 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.61 (1H, br s), 6.54 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.44 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 4.99 (2H, br s), 4.27 (2H, s), 2.09 (3H, s).

40

#### 実施例 4 9 5

実施例 4 9 2 で得た化合物 620mg を氷冷し、TFA 2mL を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール = 10:1) で精製し、アセトン - IPE で再結晶して、439mg の N-{4-[6-アミノ-2-(2-アミノベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

黄赤色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.18 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J =$

50

8.4 Hz), 7.21 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.99 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.55 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 4 9 6

実施例 4 7 1 と同様の方法で、実施例 4 9 3 の化合物をアセチル化して、N-{4-[2-(4-アセチルアミノベンジルスルファニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 9.84 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.34 (2H, s), 2.09 (3H, s), 2.01 (3H, s).

10

#### 実施例 4 9 7

実施例 4 7 1 と同様の方法で、実施例 4 9 4 の化合物をアセチル化して、N-{4-[2-(3-アセチルアミノベンジルスルファニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 9.84 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.44 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 4.37 (2H, s), 2.08 (3H, s), 2.02 (3H, s).

20

#### 実施例 4 9 8

実施例 4 7 1 と同様の方法で、実施例 4 9 5 の化合物をアセチル化して、N-{4-[2-(2-アセチルアミノベンジルスルファニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 9.39 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 7.11 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 4.44 (2H, s), 2.09 (3H, s), 2.01 (3H, s).

#### 実施例 4 9 9

参考例2の化合物143mgをDMF2mLに溶解し、3-クロロベンジルプロミド154mg及び炭酸水素ナトリウム84mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷水を加え析出した不溶物を濾取、乾燥した。得られた粗結晶をジオキササン5mLに溶解し、DDQ170mgを加え、窒素気流下1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル-エタノール=4:2:1)で精製し、67mgのN-{4-[6-アミノ-2-(3-クロロベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

30

淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, br s), 7.43 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.28 (2H, m), 4.39 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 5 0 0

実施例 4 9 9 と同様の方法で、N-{4-[6-アミノ-2-(3-ブロモベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

40

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.38 (2H, s), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 5 0 1

実施例 4 9 9 と同様の方法で、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(3-ヨードベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.34 (2H, s), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 5 0 2

実施例 4 9 9 と同様の方法で、N-{4-[6-アミノ-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.45 (2H, s), 2.08 (3H, s).

10

#### 実施例 5 0 3

実施例 4 9 9 と同様の方法で、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-シアノベンジルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.24 (1H, s), 7.85-7.77 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 4.57 (2H, s), 2.09 (3H, s).

#### 実施例 5 0 4

実施例 4 8 7 と同様の方法で、参考例25の化合物に代えて3-(3-プロモメチルフェニル)プロピオン酸 tert-ブチルエステルを用い、3-{3-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニル}プロピオン酸 tert-ブチルエステルを得た。

20

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.25 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, s), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.08 (3H, s), 1.32 (9H, s).

#### 実施例 5 0 5

実施例 5 0 4 で得た化合物200mgを氷冷し、TFA2mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、アセトン - IPEで再結晶し、156mgの3-{3-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニル}プロピオン酸を得た。

30

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.16 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, br s), 7.25 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.09 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, s), 2.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 5 0 6

実施例 5 0 5 で得た化合物100mgをアセトニトリル3mL及びDMF2mLに溶解し、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル54mg、BOP148mg及びトリエチルアミン62  $\mu\text{L}$ を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム - メタノール = 10:1)で精製し、メタノール - アセトン - IPEで再結晶して、120mgの[2-(3-{3-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニル}プロピオニルアミノ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た。

40

無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.17 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, br s), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (1H, br s), 7.24 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.64 (1H, br s), 4.37 (2H, s), 3.

50

05 (2H, q, J = 5.7 Hz), 2.95 (2H, q, J = 5.7 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.32 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.08 (3H, s), 1.37 (9H, s).

#### 実施例 5 0 7

実施例 5 0 6 で得た化合物90mgを氷冷し、TFA1mLを加え15分間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物をメタノール5mLに溶解し、1N塩酸0.17mlを加え減圧乾固した。残留物をメタノール - アセトン - IPEで再結晶して、77mgの3-{3-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-6-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イルスルファニルメチル]フェニル}-N-(2-アミノエチル)プロピオンアミド塩酸塩を得た。

淡黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 8.03 (1H, br t, J = 6.0 Hz), 7.86 (4H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27-7.18 (3H, m), 7.08 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, s), 3.28 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.86-2.77 (4H, m), 2.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.09 (3H, s).

10

#### 実施例 5 0 8

参考例2の化合物574mgをDMF4mlに溶解し、4-[2-(3-クロロメチルフェノキシ)エチル]モルホリン563mg、炭酸水素ナトリウム210mg及びヨウ化ナトリウム330mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。エタノール - IPEで再結晶し、202mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンジルスルファニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) d : 9.95 (1H, s), 8.96 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.82 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.11 (2H, br s), 4.98 (1H, br s), 4.33 (1H, d, J = 13 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13 Hz), 4.03 (2H, br t), 3.60 (4H, br t), 2.67 (2H, br t), 2.49 (4H, br t), 2.02 (3H, s).

20

上記化合物280mg及びDDQ125mgをジオキサン5.5mLに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え塩酸酸性にして酢酸エチルで洗浄し、水層を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固した。残留物をエタノール - IPEで再結晶して、22mgのN-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンジルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

30

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.02 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.61-2.49 (6H, m), 2.08 (3H, s).

#### 実施例 5 0 9

実施例 5 0 8 と同様の方法で、4-[2-(3-クロロメチルフェノキシ)エチル]モルホリンに代えて参考例26の化合物を用い、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ベンジルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

40

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.97 (2H, br t), 3.60 (4H, br), 3.09 (2H, br), 2.09 (3H, s), 1.17 (2H, br).

#### 実施例 5 1 0

実施例 5 0 8 と同様の方法で、4-[2-(3-クロロメチルフェノキシ)エチル]モルホリンに代えて参考例28の化合物を用い、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[3-(4-モルホリン-4-イルプトキシ)ベンジルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。

白色粉末

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, s), 3.83 (2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ), 3.53 (4H, br t), 2.31 (4H, br t), 2.09 (3H, s), 1.67-1.50 (4H, m).

#### 実施例 5 1 1

実施例 5 0 8 と同様の方法で、4-[2-(3-クロロメチルフェノキシ)エチル]モルホリンに代えて参考例30の化合物を用い、N-(4-{6-アミノ-5-シアノ-2-[3-(5-モルホリン-4-イルペンチキシ)ベンジルスルファニル]ピリミジン-4-イル}フェニル)アセトアミドを得た。  
白色粉末

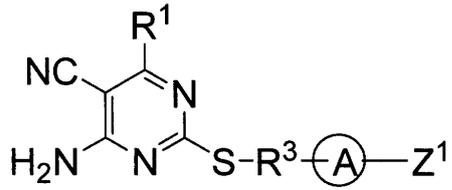
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, s), 3.80 (2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ), 3.53 (4H, t,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 2.30-2.26 (4H, m), 2.23 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 2.09 (3H, s), 1.64-1.40 (6H, m).

10

上記実施例 4 8 5 ~ 5 1 1 で得られた化合物について、その構造を下記表 5 4 及び 5 5 に示す。

【 0 5 4 6 】

【表 5 4】



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	-A-Z <sup>1</sup>
485	4-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2-AcO-Ph
486			2-HO-Ph
487		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
488	4-NH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
489	4-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4-NO <sub>2</sub> -Ph
490			3-NO <sub>2</sub> -Ph
491			2-NO <sub>2</sub> -Ph
492			2-BocNH-Ph
493			4-NH <sub>2</sub> -Ph
494			3-NH <sub>2</sub> -Ph
495			2-NH <sub>2</sub> -Ph
496			4-AcNH-Ph
497			3-AcNH-Ph
498			2-AcNH-Ph
499			3-Cl-Ph
500			3-Br-Ph
501			3-I-Ph
502			3-Cl-2-F-Ph
503			2-CN-Ph
504			
505			

10

20

30

40

【 0 5 4 7 】

【表 5 5】

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	- $\text{A}$ -Z <sup>1</sup>
506	4-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	
507			
508			
509			
510			
511			

10

20

## 【 0 5 4 8 】

## 実施例 5 1 2

参考例2の化合物287mgをDMF2mLに溶解し、1-(2-クロロエチル)-1H-イミダゾール 170mg、炭酸水素ナトリウム105mg及びヨウ化ナトリウム157mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、60mgのN-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-イミダゾール-1-イルエチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 - 7.56 (5H, m), 3.80 (2H, br t), 2.10 (2H, br t), 2.04 (3H, s).

30

## 実施例 5 1 3

実施例 5 1 2 と同様の方法で、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(ピリジン-4-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.2 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.38 (2H, s), 2.08 (3H, s).

## 実施例 5 1 4

実施例 5 1 2 と同様の方法で、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(キノリン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

褐色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.04 (2H, t, J = 7.5 Hz), 8.01-7.78 (5H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.75 (2H, s), 2.09 (3H, s).

40

## 実施例 5 1 5

実施例 5 1 2 と同様の方法で、3-(クロロメチル)-5-メチルイソキサゾールを用い、N-{4-[6-アミノ-5-シアノ-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イルメチルスルファニル)ピリミジ

50

ン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.53 (1H, s), 4.37 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s).

実施例 5 1 6

実施例 5 1 2 と同様の方法で、2-メチル-5-(クロロメチル)チオフェンを用い、N-{4-[6-アミノ-2-(5-クロロチオフェン-2-イルメチルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 4.56 (2H, s), 2.09 (3H, s).

実施例 5 1 7

実施例 5 1 2 と同様の方法で、5-クロロメチルベンゾ[2,1,3]オキサジアゾールを用い、N-{4-[6-アミノ-2-(ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル)-5-シアノピリミジン-4-イル]フェニル}アセトアミドを得た。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.2 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 4.49 (2H, s), 2.08 (3H, s).

実施例 5 1 2 ~ 5 1 7 で得られた化合物の構造を下記表 5 6 に示す。

【 0 5 4 9 】

【 表 5 6 】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	-Q-Z <sup>2</sup>
512	4-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Imidazol-1-yl-
513		-CH <sub>2</sub> -	Pyridin-4-yl-
514			Quinolin-2-yl-
515			
516			
517			

【 0 5 5 0 】

実施例 5 1 8 ~ 5 6 5

各種アルキルハライド(0.1mmol)及びチオウレア(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液を混和し、得られた溶液を60℃にて2-3時間振とうした。その後、反応混合物中にジイソプロ

ピルエチルアミン(0.22-0.33mmol)、各種アルデヒド(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液及びマロノニトリル(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液を加え、60℃にて1-15時間加熱した。反応液を冷却後、水0.5mLを加え塩化メチレン0.5mLで抽出した。溶媒を留去後、残留物について下記条件のHPLCを行って、生成物を分取精製した。精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、下記条件下にLC/MS分析を行って、その構造を確認した。

**【 0 5 5 1 】**

<HPLC条件>

カラム：CAPCELL PAK C18 (UG 120 S-5, 20mm × 50mm) (分取精製)

CAPCELL PAK C18 (UG 120 S-3, 3.0mm × 50mm) (分析)

溶離液：0.05%TFA-MeCN, 0.05%TFA-H<sub>2</sub>Oの混合溶液(適宜溶媒比を変更)

流速：36 mL/min (分取精製)

1.8 mL/min (分析)

<LC/MS分析条件>

システム：Waters Alliance 2795, Waters ZQ

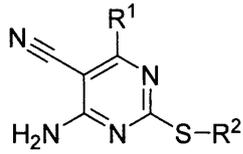
MS検出：ESI positive。

**【 0 5 5 2 】**

この方法により、下記表 5 7 ~ 表 5 9 に示す各化合物を合成した。各表には、得られた化合物の理論質量数及びLC/MS観測結果([M+H])を併記する。

**【 0 5 5 3 】**

【表 5 7】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
518	2-Thienyl		345	346
519	3-MeO-Ph		369	370
520			397	398
521	3-Me-4-MeO-Ph		383	384
522			383	384
523	3-Thienyl		325	326
524	3-MeO-Ph		349	350
525			377	378
526	2-F-Ph		337	338
527	3-Me-Ph		333	334
528	3-Me-4-MeO-Ph		363	364
529			363	364
530			323	324
531	2-Thienyl		325	326
532	Ph		319	320
533	3-MeO-Ph		349	350
534			377	378

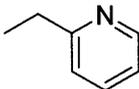
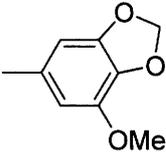
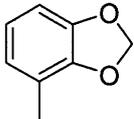
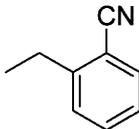
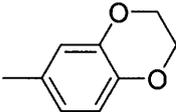
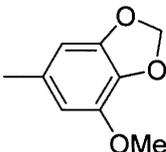
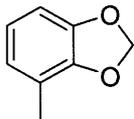
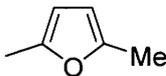
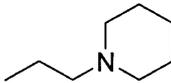
10

20

30

40

【表 5 8】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
535	4-HO-Ph		335	336	
536	3-HO-Ph		335	336	
537	2-F-Ph		337	338	
538	3-Me-Ph		333	334	
539			393	394	
540	2-Furyl		309	310	
541	3-Me-4-MeO-Ph		363	364	
542			363	364	
543	3-Thienyl			349	350
544	Ph			343	344
545	3-MeO-Ph	373		374	
546		401		402	
547	3-HO-Ph	359		360	
548	2-F-Ph	361		362	
549	3-Me-Ph	357		358	
550		417		418	
551		387		388	
552				343	344

10

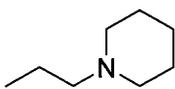
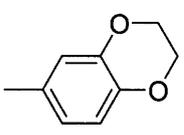
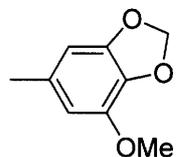
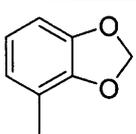
20

30

40

【 0 5 5 5 】

【表 5 9】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
553	2-Thienyl		345	346
554	Ph		339	340
555	3-MeO-Ph		369	370
556			397	398
557	4-HO-Ph		355	356
558	3-HO-Ph		355	356
559	4-AcNH-Ph		396	397
560	2-F-Ph		357	358
561	3-Me-Ph		353	354
562			413	414
563	2-Furyl		329	330
564	3-Me-4-MeO-Ph		383	384
565			383	384

10

20

30

## 【 0 5 5 6 】

## 実施例 5 6 6 ~ 9 5 0

各種アルキルハライド(0.1mmol)及びチオウレア(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液を混和し、得られた溶液を60℃にて15時間振とうした。その後、反応混合物中に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.33mmol)及びアリーリデンマロノニトリル(2-フラン-2-イルメチレンマロノニトリル、2-チオフエン-2-イルメチレンマロノニトリル、2-チオフエン-3-イルメチレンマロノニトリル、N-[4-(2,2-ジシアノビニル)フェニル]アセトアミド、2-(2-フルオロベンジリデン)マロノニトリルまたは2-(3-アセトキシベンジリデン)マロノニトリル)

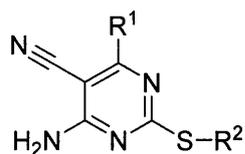
40

## 【 0 5 5 7 】

得られた化合物の構造、理論質量数及びLC/MS観測結果を表 6 0 ~ 表 7 6 に示す。

## 【 0 5 5 8 】

【表 6 0】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
566	2-Furyl	4-Cl-Bzl	342	343
567		2-Cl-Bzl	342	343
568		3-CF <sub>3</sub> -Bzl	376	377
569		2-Me-Bzl	322	323
570		2-Ph-Bzl	384	385
571		2,5-diF-Bzl	344	345
572		4-CF <sub>3</sub> -Bzl	376	377
573		2,3-diMeO-Bzl	368	369
574		2,4-diF-Bzl	344	345
575		4-Me-Bzl	322	323
576		4-CN-Bzl	333	334
577		4-Ph-Bzl	384	385
578		2,5-diMeO-Bzl	368	369
579		2,6-diCl-Bzl	376	377
580		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	392	393
581		3-F-Bzl	326	327
582		3-Me-Bzl	322	323
583		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	392	393
584		3-Cl-Bzl	342	343
585		4-F-Bzl	326	327
586		3-MeO-Bzl	338	339
587		2,4-diCl-Bzl	376	377
588		2-Br-Bzl	387	388
589		3,4-diCl-Bzl	376	377
590		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	376	377
591		2,6-diF-Bzl	344	345
592		4-MeO-Bzl	338	339
593		3-(MeOOC)-Bzl	366	367

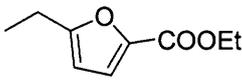
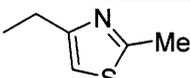
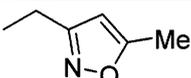
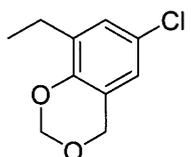
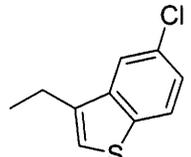
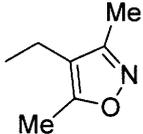
10

20

30

40

【表 6 1】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
594	2-Furyl	3,5-diMeO-Bzl	368	369
595		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	353	354
596		4-(MeOOC)-Bzl	366	367
597		3,5-diF-Bzl	344	345
598		3-PhO-Bzl	400	401
599		3-I-Bzl	434	435
600		4-MeS-Bzl	354	355
601		3,4-Methylendioxy- benzyl	352	353
602		Bzl	308	309
603		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	392	393
604		3-Cl-2-F-Bzl	360	361
605			370	371
606			329	330
607			313	314
608			400	401
609			398	399
610		327	328	
611	4-BzIO-Bzl	414	415	
612	3-Cl-4-MeO-Bzl	372	373	
613	PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	334	335	

【 0 5 6 0 】

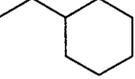
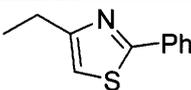
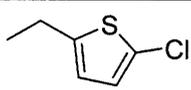
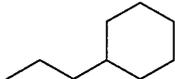
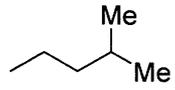
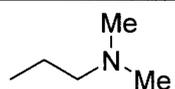
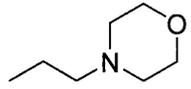
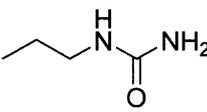
10

20

30

40

【表 6 2】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
614	2-Furyl	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	322	323
615		n-Propyl	260	261
616		n-Butyl	274	275
617		iso-Butyl	274	275
618		n-Hexyl	302	303
619			314	315
620		2-MeO-Bzl	338	339
621		3,5-diCl-Bzl	376	377
622		2-F-Bzl	326	327
623		2,5-diCl-Bzl	376	377
624		4-AcNH-Bzl	365	366
625		-CH <sub>2</sub> CN	257	258
626			391	392
627			348	349
628			328	329
629			288	289
630		2-Methoxyethyl	276	277
631			289	290
632			331	332
633			304	305
634		3-HO-propyl	276	277
635		2-EtO-ethyl	290	291

【 0 5 6 1 】

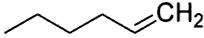
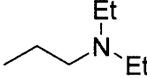
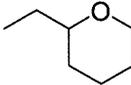
10

20

30

40

【表 6 3】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
636	2-Furyl	2-PhO-ethyl	338	339
637			286	287
638			317	318
639			316	317
640	2-Thienyl	4-Cl-Bzl	358	359
641		2-Cl-Bzl	358	359
642		3-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393
643		4-NO <sub>2</sub> -Bzl	369	370
644		2-Me-Bzl	338	339
645		2-Ph-Bzl	400	401
646		2,5-diF-Bzl	360	361
647		4-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393
648		2,3-diMeO-Bzl	384	385
649		2,4-diF-Bzl	360	361
650		4-Me-Bzl	338	339
651		4-CN-Bzl	349	350
652		4-Ph-Bzl	400	401
653		2,5-diMeO-Bzl	384	385
654		2,6-diCl-Bzl	392	393
655		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
656		3-F-Bzl	342	343
657		3-Me-Bzl	338	339
658		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
659		3-Cl-Bzl	358	359
660		4-F-Bzl	342	343
661		3-MeO-Bzl	354	355
662		2,4-diCl-Bzl	392	393
663		2-Br-Bzl	402	403
664		3,4-diCl-Bzl	392	393
665	2-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393	

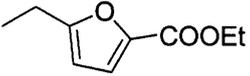
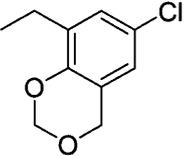
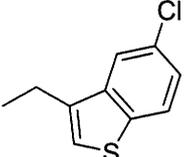
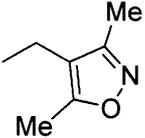
10

20

30

40

【表 6 4】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
666	2-Thienyl	2,6-diF-Bzl	360	361
667		4-MeO-Bzl	354	355
668		3-(MeOOC)-Bzl	382	383
669		3,5-diMeO-Bzl	384	385
670		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	369	370
671		4-(MeOOC)-Bzl	382	383
672		3,5-diF-Bzl	360	361
673		3-PhO-Bzl	416	417
674		3-I-Bzl	450	451
675		4-MeS-Bzl	370	371
676		3,4-Methylenedioxy- benzyl	368	369
677		Bzl	324	325
678		4-MeSO <sub>2</sub> -Ph	402	403
679		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
680		3-Cl-2-F-Bzl	376	377
681			386	387
682			416	417
683			414	415
684			343	344
685		4-BzIO-Bzl	430	431
686	PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	350	351	
687	n-Propyl	276	277	

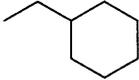
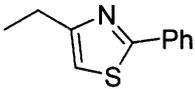
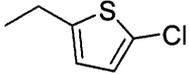
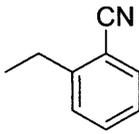
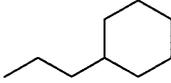
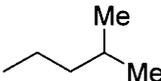
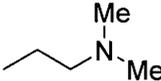
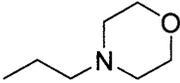
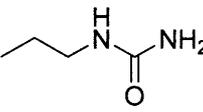
10

20

30

40

【表 6 5】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
688	2-Thienyl	n-Butyl	290	291
689		iso-Butyl	290	291
690		n-Hexyl	318	319
691			330	331
692		2-MeO-Bzl	354	355
693		3,5-diCl-Bzl	392	393
694		2-F-Bzl	342	343
695		2,5-diCl-Bzl	392	393
696		4-AcNH-Bzl	381	382
697		-CH <sub>2</sub> CN	273	274
698			407	408
699			364	365
700			349	350
701			344	345
702			304	305
703		2-Methoxyethyl	292	293
704			305	306
705			347	348
706			320	321
707		3-HO-propyl	292	293
708	2-EtO-ethyl	306	307	

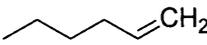
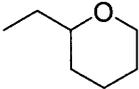
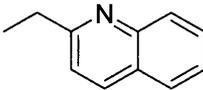
10

20

30

40

【表 6 6】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
709	2-Thienyl	2-PhO-ethyl	354	355
710			302	303
711			332	333
712	3-Thienyl	4-Cl-Bzl	358	359
713		3-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393
714		4-NO <sub>2</sub> -Bzl	369	370
715		2-Me-Bzl	338	339
716		2-Ph-Bzl	400	401
717		2,5-diF-Bzl	360	361
718		4-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393
719		2,3-diMeO-Bzl	384	385
720		4-Me-Bzl	338	339
721		4-CN-Bzl	349	350
722		4-Ph-Bzl	400	401
723		2,5-diMeO-Bzl	384	385
724		2,6-diCl-Bzl	392	393
725			375	376
726		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
727		3-F-Bzl	342	343
728		3-Me-Bzl	338	339
729		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
730		3-Cl-Bzl	358	359
731		4-F-Bzl	342	343
732		3-MeO-Bzl	354	355
733		2,4-diCl-Bzl	392	393
734		2-Br-Bzl	403	404
735		3,4-diCl-Bzl	392	393
736		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	392	393
737	2,6-diF-Bzl	360	361	
738	4-MeO-Bzl	354	355	

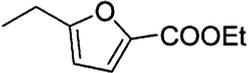
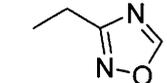
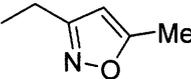
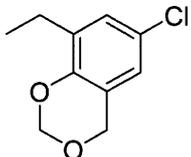
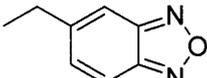
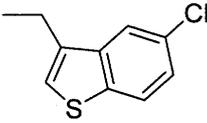
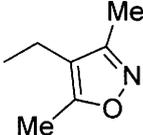
10

20

30

40

【表 6 7】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
739	3-Thienyl	3-(MeOOC)-Bzl	382	383
740		3,5-diMeO-Bzl	384	385
741		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	369	370
742		4-(MeOOC)-Bzl	382	383
743		3,5-diF-Bzl	360	361
744		3-PhO-Bzl	416	417
745		3-I-Bzl	450	451
746		4-MeS-Bzl	370	371
747		3,4-Methylenedioxybenzyl	368	369
748		Bzl	324	325
749		4-MeSO <sub>2</sub> -Ph	402	403
750		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	408	409
751		3-Cl-2-F-Bzl	376	377
752			386	387
753			316	317
754			329	330
755			416	417
756			366	367
757		414	415	
758		343	344	

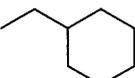
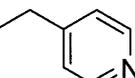
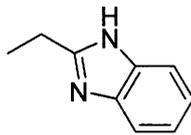
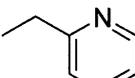
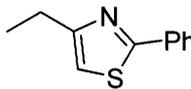
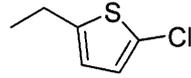
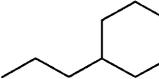
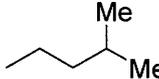
10

20

30

40

【表 6 8】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
759	3-Thienyl	4-BzlO-Bzl	430	431
760		3-Cl-4-MeO-Bzl	388	389
761		PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	350	351
762		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	338	339
763		n-Propyl	276	277
764		n-Butyl	290	291
765		iso-Butyl	290	291
766		n-Hexyl	318	319
767			330	331
768			325	326
769		2-MeO-Bzl	354	355
770		3,5-diCl-Bzl	392	393
771			364	365
772		2-F-Bzl	342	343
773		2,5-diCl-Bzl	392	393
774		4-AcNH-Bzl	381	382
775			325	326
776		-CH <sub>2</sub> CN	273	274
777			407	408
778			364	365
779			344	345
780		304	305	
781	2-Methoxyethyl	292	293	

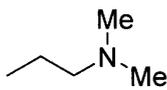
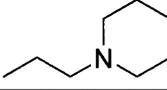
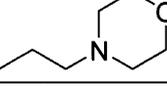
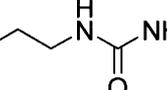
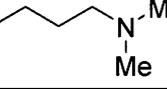
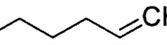
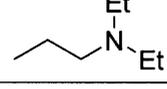
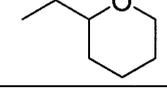
10

20

30

40

【表 6 9】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
782	3-Thienyl		305	306	
783			345	346	
784			347	348	
785			320	321	
786		2-EtO-ethyl	306	307	
787			319	320	
788		2-PhO-ethyl	354	355	
789			302	303	
790			333	334	
791			332	333	
792		4-AcNH-Ph	4-Cl-Bzl	409	410
793			2-Cl-Bzl	409	410
794			2-NO <sub>2</sub> -Ph	420	421
795	3-CF <sub>3</sub> -Bzl		443	444	
796	4-NO <sub>2</sub> -Ph		420	421	
797	2-Me-Bzl		389	390	
798	2-Ph-Bzl		451	452	
799	2,5-diF-Bzl		411	412	
800	4-CF <sub>3</sub> -Bzl		443	444	
801	2,3-diMeO-Bzl		435	436	
802	2,4-diF-Bzl		411	412	
803	4-Me-Bzl		389	390	
804	4-CN-Bzl		400	401	
805	4-Ph-Bzl		451	452	

【 0 5 6 8 】

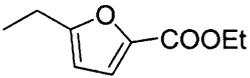
10

20

30

40

【表 7 0】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
806	4-AcNH-Ph	2,5-diMeO-Bzl	435	436	
807		2,6-diCl-Bzl	443	444	
808		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	459	460	
809		3-F-Bzl	393	394	
810		3-Me-Bzl	389	390	
811		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	459	460	
812		3-Cl-Bzl	409	410	
813		4-F-Bzl	393	394	
814		3-MeO-Bzl	405	406	
815		2,4-diCl-Bzl	443	444	
816		2-Br-Bzl	453	454	
817		3,4-diCl-Bzl	443	444	
818		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	443	444	
819		2,6-diF-Bzl	411	412	
820		4-MeO-Bzl	405	406	
821		3-(MeOOC)-Bzl	433	434	
822		3,5-diMeO-Bzl	435	436	
823		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	420	421	
824		4-(MeOOC)-Bzl	433	434	
825		3,5-diF-Bzl	411	412	
826		3-I-Bzl	501	502	
827		4-MeS-Bzl	421	422	
828		3,4-Methylenedioxy- benzyl	419	420	
829		Bzl	375	376	
830		4-MeSO <sub>2</sub> -Bzl	453	454	
831		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	459	460	
832		3-Cl-2-F-Bzl	427	428	
833				437	438

10

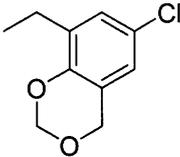
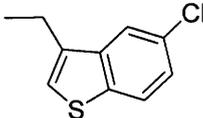
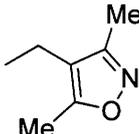
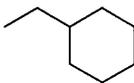
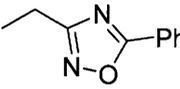
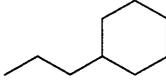
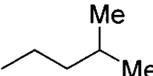
20

30

40

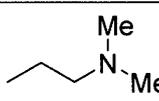
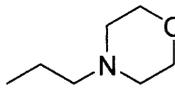
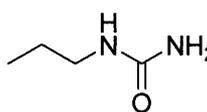
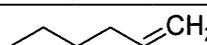
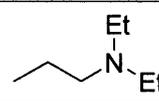
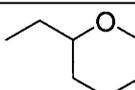
【 0 5 6 9 】

【表 7 1】

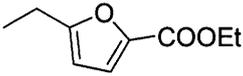
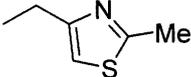
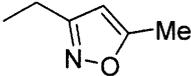
実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
834	4-AcNH-Ph		467	468
835			465	466
836			394	395
837		4-BzIO-Bzl	481	482
838		3-Cl-4-MeO-Bzl	439	440
839		PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	401	402
840		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	389	390
841		n-Propyl	327	328
842		n-Butyl	341	342
843		iso-Butyl	341	342
844		n-Hexyl	369	370
845			381	382
846		2-MeO-Bzl	405	406
847		3,5-diCl-Bzl	443	444
848		2-F-Bzl	393	394
849		2,5-diCl-Bzl	443	444
850			443	444
851		-CH <sub>2</sub> CN	324	325
852		2-CN-Bzl	400	401
853			395	396
854			355	356

【 0 5 7 0 】

【表 7 2】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
855	4-AcNH-Ph	2-Methoxyethyl	343	344	
856			356	357	
857			398	399	
858			371	372	
859		3-HO-propyl	343	344	
860		2-EtO-ethyl	357	358	
861		2-PhO-ethyl	405	406	
862			353	354	
863			384	385	
864			383	384	
865		2-F-Ph	4-Cl-Bzl	370	371
866			2-Cl-Bzl	370	371
867	2-NO <sub>2</sub> -Bzl		381	382	
868	3-CF <sub>3</sub> -Bzl		404	405	
869	2-Ph-Bzl		412	413	
870	2,5-diF-Bzl		372	373	
871	4-CF <sub>3</sub> -Bzl		404	405	
872	2,3-diMeO-Bzl		396	397	
873	2,4-diF-Bzl		372	373	
874	4-Me-Bzl		350	351	
875	4-CN-Bzl		361	362	
876	4-Ph-Bzl		412	413	
877	2,5-diMeO-Bzl		396	397	
878	2,6-diCl-Bzl		404	405	
879	2-CF <sub>3</sub> O-Bzl		420	421	
880	3-F-Bzl	354	355		

【表 7 3】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
881	2-F-Ph	3-Me-Bzl	350	351
882		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	420	421
883		3-Cl-Bzl	370	371
884		4-F-Bzl	354	355
885		3-MeO-Bzl	366	367
886		2,4-diCl-Bzl	404	405
887		2-Br-Bzl	415	416
888		3,4-diCl-Bzl	404	405
889		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	404	405
890		2,6-diF-Bzl	372	373
891		4-MeO-Bzl	366	367
892		3-(MeOOC)-Bzl	394	395
893		3,5-diMeO-Bzl	396	397
894		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	381	382
895		4-(MeOOC)-Bzl	394	395
896		3,5-diF-Bzl	372	373
897		3-PhO-Bzl	428	429
898		3-I-Bzl	462	463
899		4-MeS-Bzl	382	383
900		3,4-Methylenedioxy- benzyl	380	381
901		Bzl	336	337
902		4-MeSO <sub>2</sub> -Bzl	414	415
903		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	420	421
904		3-Cl-2-F-Bzl	388	389
905			398	399
906			357	358
907			341	342

【 0 5 7 2 】

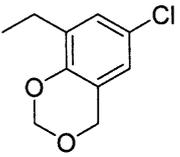
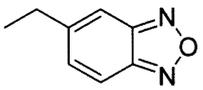
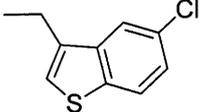
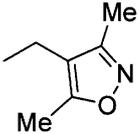
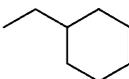
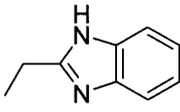
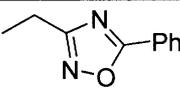
10

20

30

40

【表 7 4】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
908	2-F-Ph		428	429
909			378	379
910			426	427
911			355	356
912		4-BzlO-Bzl	442	443
913		3-Cl-4-MeO-Bzl	400	401
914		PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	362	363
915		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	350	351
916		n-Propyl	288	289
917		n-Butyl	302	303
918		iso-Butyl	302	303
919		n-Hexyl	330	331
920			342	343
921		2-MeO-Bzl	366	367
922		3,5-diCl-Bzl	404	405
923			376	377
924		2-F-Bzl	354	355
925		2,5-diCl-Bzl	404	405
926			404	405
927		4-AcNH-Bzl	393	394

【 0 5 7 3 】

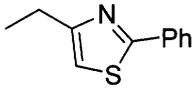
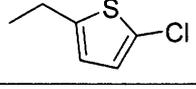
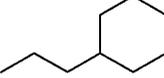
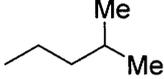
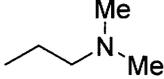
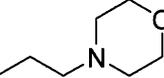
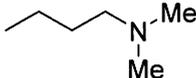
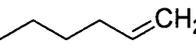
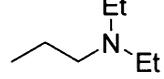
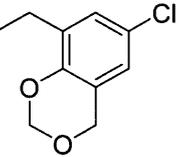
10

20

30

40

【表 7 5】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
928	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> CN	285	286	
929			419	420	
930			376	377	
931			356	357	
932			316	317	
933			317	318	
934			359	360	
935		3-HO-propyl	304	305	
936		2-EtO-ethyl	318	319	
937			331	332	
938		2-PhO-ethyl	366	367	
939			314	315	
940			345	346	
941		3-AcO-Ph	2-Me-Bzl	390	391
942			2,6-diCl-Bzl	445	446
943			3-Me-Bzl	390	391
944	2,4-diCl-Bzl		444	445	
945	2-CF <sub>3</sub> -Bzl		444	445	
946	3-NO <sub>2</sub> -Bzl		421	422	
947			468	469	

10

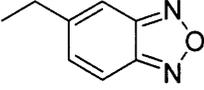
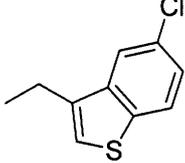
20

30

40

【 0 5 7 4 】

【表 7 6】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
948	3-AcO-Ph		418	419
949			466	467
950		2-MeO-Bzl	406	407

10

## 【0575】

## 実施例 951 ~ 1166

4-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メルカプトピリミジン-5-カルボニトリル、参考例 2 で得た化合物または参考例 24 で得た化合物各 0.03mmol の DMF 0.1mL 溶液に各種アルキルハライド (0.039mmol) の DMF 0.1mL 溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.33mmol) を加え、室温にて終夜 (約 15 時間) 振とうした。反応液に水 0.3mL を加えて 1 日間放置し、析出した固体を濾取した。固体が析出しない場合は実施例 518-565 に記載の条件下に同様に HPLC に付して、生成物を分取精製した。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にして LC/MS 分析して、その構造を確認した。

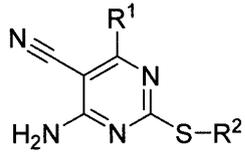
20

## 【0576】

得られた各化合物の構造、理論質量数及び LC/MS 観測結果を表 77 ~ 表 86 に示す。

## 【0577】

【表 7 7】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
951	4-HO-Ph	4-Cl-Bzl	368	369
952		2-Cl-Bzl	368	369
953		2-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
954		3-CF <sub>3</sub> -Bzl	402	403
955		4-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
956		2-Me-Bzl	348	349
957		2,5-diF-Bzl	370	371
958		4-CF <sub>3</sub> -Bzl	402	403
959		2,3-diMeO-Bzl	394	395
960		2,4-diF-Bzl	370	371
961		4-Me-Bzl	348	349
962		4-CN-Bzl	359	360
963		4-Ph-Bzl	410	411
964		2,5-diMeO-Bzl	394	395
965		2,6-diCl-Bzl	402	403
966			385	386
967		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
968		3-F-Bzl	352	353
969		3-Me-Bzl	348	349
970		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
971		3-Cl-Bzl	368	369
972		4-F-Bzl	352	353
973		3-MeO-Bzl	364	365
974		2,4-diCl-Bzl	402	403
975		2-Br-Bzl	413	414
976		3,4-diCl-Bzl	402	403
977		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	402	403

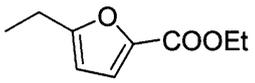
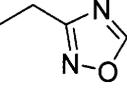
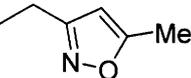
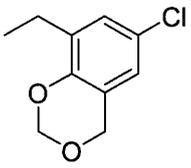
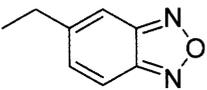
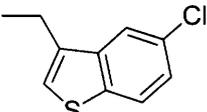
10

20

30

40

【表 7 8】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
978	4-HO-Ph	2,6-diF-Bzl	370	371
979		4-MeO-Bzl	364	365
980		3-(MeOOC)-Bzl	392	393
981		3,5-diMeO-Bzl	394	395
982		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
983		4-(MeOOC)-Bzl	392	393
984		3,5-diF-Bzl	370	371
985		3-PhO-Bzl	426	427
986		3-I-Bzl	460	461
987		4-MeS-Bzl	380	381
988		3,4-Methylenedioxy- benzyl	378	379
989		Bzl	334	335
990		4-MeSO <sub>2</sub> -Bzl	412	413
991		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
992		3-Cl-2-F-Bzl	386	387
993			396	397
994			326	327
995			339	340
996			426	427
997			376	377
998		424	425	

10

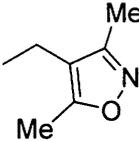
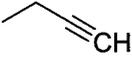
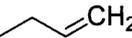
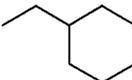
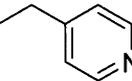
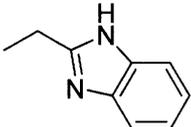
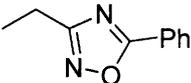
20

30

40

【 0 5 7 9 】

【表 7 9】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
999	4-HO-Ph		353	354
1000		4-BzIO-Bzl	440	441
1001			282	283
1002		3-Cl-4-MeO-Bzl	398	399
1003			284	285
1004		PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	360	361
1005		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	348	349
1006		PhCOCH <sub>2</sub> -	362	363
1007		n-Propyl	286	287
1008		n-Butyl	300	301
1009		iso-Butyl	300	301
1010		n-Hexyl	328	329
1011			340	341
1012		EtOCOCH <sub>2</sub> -	330	331
1013			335	336
1014		2-MeO-Bzl	364	365
1015		3,5-diCl-Bzl	402	403
1016			374	375
1017		2-F-Bzl	352	353
1018		2,5-diCl-Bzl	402	403
1019			402	403
1020		4-AcNH-Bzl	391	392
1021	4-AcO-Bzl	392	393	
1022	2-AcO-Bz	392	393	

【 0 5 8 0 】

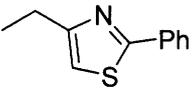
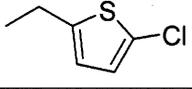
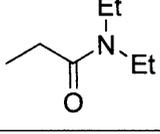
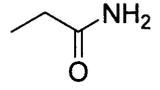
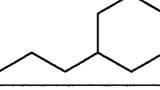
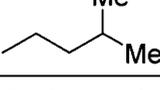
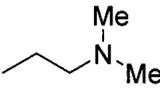
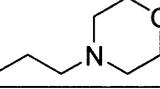
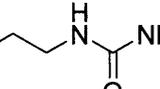
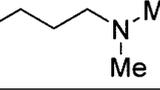
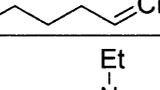
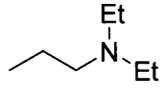
10

20

30

40

【表 8 0】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1023	4-HO-Ph	-CH <sub>2</sub> CN	283	284
1024			417	418
1025			374	375
1026			357	358
1027		2-CN-Bzl	359	360
1028			301	302
1029			354	355
1030			314	315
1031		2-Methoxyethyl	302	303
1032			315	316
1033			357	358
1034			330	331
1035		3-HO-propyl	302	303
1036		2-EtO-ethyl	316	317
1037			329	330
1038		2-PhO-ethyl	364	365
1039			312	313
1040			343	344

10

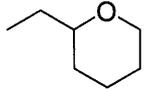
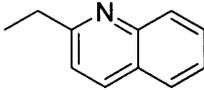
20

30

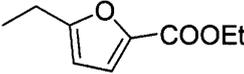
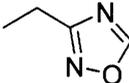
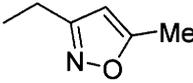
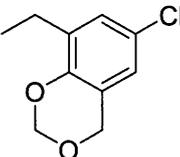
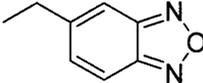
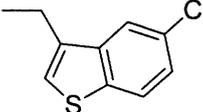
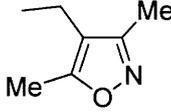
40

【 0 5 8 1 】

【表 8 1】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1041	4-HO-Ph		342	343
1042	3-HO-Ph	4-Cl-Bzl	368	369
1043		2-Cl-Bzl	368	369
1044		2-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
1045		3-CF <sub>3</sub> -Bzl	402	403
1046		4-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
1047		2-Me-Bzl	348	349
1048		2-Ph-Bzl	410	411
1049		4-CF <sub>3</sub> -Bzl	402	403
1050		2,3-diMeO-Bzl	394	395
1051		2,4-diF-Bzl	370	371
1052		4-Me-Bzl	348	349
1053		4-CN-Bzl	359	360
1054		4-Ph-Bzl	410	411
1055		2,5-diMeO-Bzl	394	395
1056		2,6-diCl-Bzl	402	403
1057			385	386
1058		2-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
1059		3-F-Bzl	352	353
1060		3-Me-Bzl	348	349
1061		4-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
1062		3-Cl-Bzl	368	369
1063		4-F-Bzl	352	353
1064		3-MeO-Bzl	364	365
1065		2,4-diCl-Bzl	402	403
1066		2-Br-Bzl	413	414
1067		3,4-diCl-Bzl	402	403
1068		2,6-diF-Bzl	370	371
1069		4-MeO-Bzl	364	365
1070		3-(MeOOC)-Bzl	392	393

【表 8 2】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1071	3-HO-Ph	3,5-diMeO-Bzl	394	395
1072		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	379	380
1073		4-(MeOOC)-Bzl	392	393
1074		3,5-diF-Bzl	370	371
1075		3-PhO-Bzl	426	427
1076		3-I-Bzl	460	461
1077		4-MeS-Bzl	380	381
1078		3,4-Methylenedioxy- benzyl	378	379
1079		Bzl	334	335
1080		4-MeSO <sub>2</sub> -Ph	412	413
1081		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	418	419
1082		3-Cl-2-F-Bzl	386	387
1083			396	397
1084			326	327
1085			339	340
1086			426	427
1087			376	377
1088			424	425
1089			353	354

10

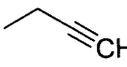
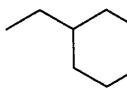
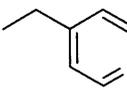
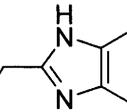
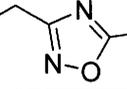
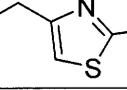
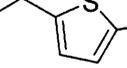
20

30

40

【 0 5 8 3 】

【表 8 3】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1090	3-HO-Ph		282	283
1091		3-Cl-4-MeO-Bzl	398	399
1092		PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	360	361
1093		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	348	349
1094		PhCOCH <sub>2</sub> -	362	363
1095		n-Propyl	286	287
1096		n-Butyl	300	301
1097		iso-Butyl	300	301
1098		n-Hexyl	328	329
1099			340	341
1100		EtOCOCH <sub>2</sub> -	330	331
1101			335	336
1102		2-MeO-Bzl	364	365
1103		3,5-diCl-Bzl	402	403
1104			374	375
1105		2-F-Bzl	352	353
1106		2,5-diCl-Bzl	402	403
1107			402	403
1108		4-AcNH-Bzl	391	392
1109		4-AcO-Bzl	392	393
1110	2-AcO-Bzl	392	393	
1111	-CH <sub>2</sub> CN	283	284	
1112		417	418	
1113		374	375	

【 0 5 8 4 】

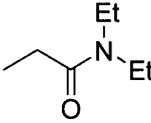
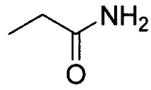
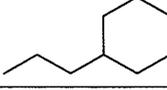
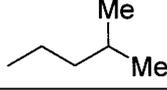
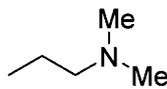
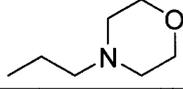
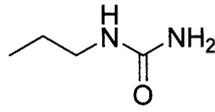
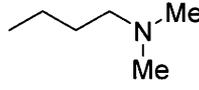
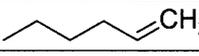
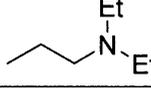
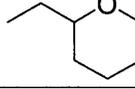
10

20

30

40

【表 8 4】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]	
1114	3-HO-Ph		357	358	
1115			301	302	
1116			354	355	
1117			314	315	
1118		2-Methoxyethyl	302	303	
1119			315	316	
1120			357	358	
1121			330	331	
1122		3-HO-propyl	302	303	
1123		2-EtO-ethyl	316	317	
1124			329	330	
1125		2-PhO-ethyl	364	365	
1126			312	313	
1127			343	344	
1128			342	343	
1129		4-AcNH-Ph	2-Ph-Bzl	451	452
1130			2,5-diF-Bzl	411	412
1131			2,6-diCl-Bzl	443	444
1132	4-CF <sub>3</sub> O-Bzl		459	460	
1133	2,4-diCl-Bzl		443	444	

【 0 5 8 5 】

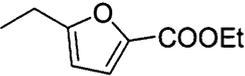
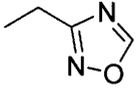
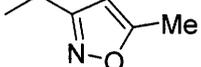
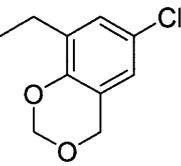
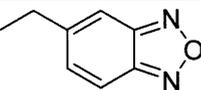
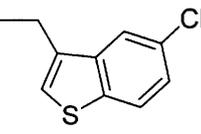
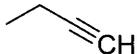
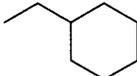
10

20

30

40

【表 8 5】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1134	4-AcNH-Ph	3,4-diCl-Bzl	443	444
1135		2-CF <sub>3</sub> -Bzl	443	444
1136		3-(MeOOC)-Bzl	433	434
1137		3,5-diMeO-Bzl	435	436
1138		3,5-diF-Bzl	411	412
1139		3-PhO-Bzl	467	468
1140		4-MeS-Bzl	421	422
1141		3,4-Methylenedioxy- benzyl	419	420
1142		Bzl	375	376
1143		4-MeSO <sub>2</sub> -Ph	453	454
1144		3-CF <sub>3</sub> O-Bzl	459	460
1145			437	438
1146			367	368
1147			380	381
1148			467	468
1149			417	418
1150			465	466
1151		4-BzlO-Bzl	481	482
1152		323	324	
1153		381	382	

【 0 5 8 6 】

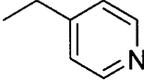
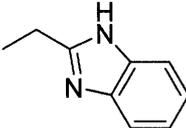
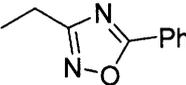
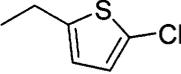
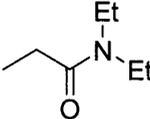
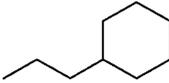
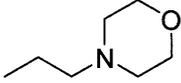
10

20

30

40

【表 8 6】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論質量数	観測 [M+H]
1154	4-AcNH-Ph		376	377
1155		3,5-diCl-Bzl	443	444
1156			415	416
1157		2-F-Bzl	393	394
1158		2,5-diCl-Bzl	443	444
1159			443	444
1160		-CH <sub>2</sub> CN	324	325
1161			415	416
1162			398	399
1163			395	396
1164			398	399
1165		3-HO-Propyl	343	344
1166		2-PhO-ethyl	405	406

10

20

30

## 【 0 5 8 7 】

## 実施例 1 1 6 7 ~ 1 1 7 9

参考例2で得た化合物各0.03mmolのDMF0.1mL溶液に各種アルキルハライド(0.039mmol)のDMF0.1mL溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.33mmol)を加え、室温にて7日間振とうした。不溶物を濾去後、濾液を実施例518-565に記載の条件下に同様にHPLCに付して、生成物を分取精製した。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にし

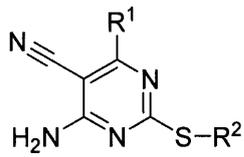
40

## 【 0 5 8 8 】

得られた各化合物の構造、理論質量数及びLC/MS観測結果を表 8 7 及び 8 8 に示す。

## 【 0 5 8 9 】

【表 8 7】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1167	4-AcNH-Ph		415	416
1168			435	436
1169			444	445
1170		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(i-Pr) <sub>2</sub>	412	413
1171			410	411
1172			409	410
1173			404	405
1174			426	427
1175			384	385
1176			396	397
1177			396	397

【 0 5 9 0 】

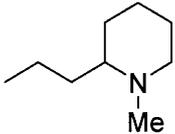
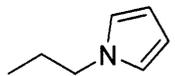
10

20

30

40

【表 8 8】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1178	4-AcNH-Ph		410	411
1179			378	379

10

## 【0591】

## 実施例 1180 ~ 1477

2-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)イソチオウレア塩酸塩、2-ピリジン-3-イルメチルイソチオウレア塩酸塩、2-ピリジン-2-イルメチルイソチオウレア塩酸塩、2-(2-シアノベンジル)イソチオウレア塩酸塩及び2-(3-ニトロベンジル)イソチオウレア塩酸塩のいずれか(0.1mmol)のエタノール0.1mL懸濁液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.33mmol)、各種アルデヒド(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液及びマロノニトリル(0.1mmol)のエタノール0.1mL溶液を混合し、60℃にて16時間振とうした。反応液を冷後、析出した固体を濾取し、50%エタノールで洗浄した。得られた固体を実施例518-565に記載の条件下に同様にHPLCに付して、生成物を分取精製した。固体が析出しない場合は濾液及び洗液をHPLCに付した。また、精製後の水溶液を凍結乾燥し、乾燥品を秤量後、同様にしてLC/MS分析して、その構造を確認した。

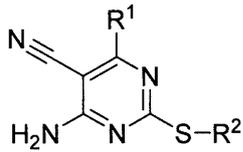
20

## 【0592】

得られた各化合物の構造、理論質量数及びLC/MS観測結果を表89~表101に示す。

## 【0593】

【表 8 9】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1180	3-Furyl		309	310
1181	2-Benzofuryl		359	360
1182	4-Quinolyl		370	371
1183	2-Quinolyl		370	371
1184			402	403
1185	4-Ph-Ph		395	396
1186	3-Furyl		329	330
1187	3-Pyridyl		340	341
1188	4-Pyridyl		340	341
1189	3-Me-thiazol-2-yl		359	360
1190	2-Benzofuryl		379	380
1191	4-Quinolyl		390	391
1192	2-Quinolyl		390	391
1193			405	406
1194			439	440
1195		422	423	
1196	4-Ph-Ph	415	416	
1197	3-Furyl		309	310
1198	4-Pyridyl		320	321
1199	2-Benzofuryl		359	360
1200	4-Quinolyl		370	371
1201	2-Quinolyl		370	371
1202			385	386

【 0 5 9 4 】

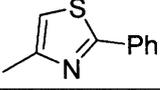
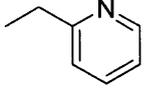
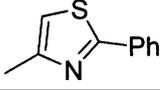
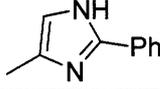
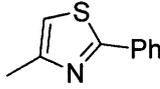
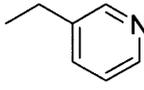
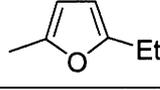
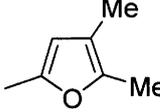
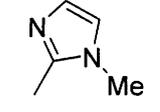
10

20

30

40

【表 9 0】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1203			402	403
1204	4-Ph-Ph		395	396
1205	3-Furyl	2-CN-Bzl	333	334
1206	3-Pyridyl		344	345
1207	4-Pyridyl		344	345
1208	4-Quinolyl		394	395
1209	2-Quinolyl		394	395
1210			426	427
1211	3-Furyl	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	353	354
1212	3-Pyridyl		364	365
1213	4-Pyridyl		364	365
1214	2-Benzofuryl		403	404
1215	4-Quinolyl		414	415
1216	2-Quinolyl		414	415
1217			429	430
1218		446	447	
1219	4-Ph-Ph	439	440	
1220	2-Thiazolyl		326	327
1221			337	338
1222			337	338
1223			323	324
1224	3,5-diMeO-Ph		379	380

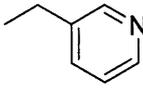
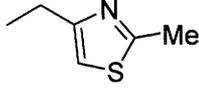
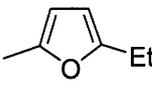
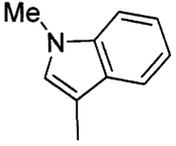
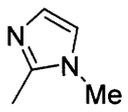
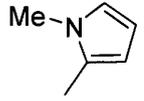
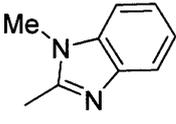
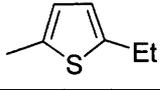
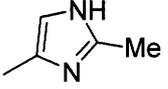
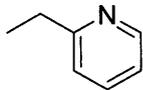
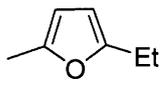
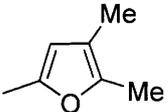
10

20

30

40

【表 9 1】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1225	3,4-Methylenedioxy phenyl		363	364
1226	2-thiazolyl		346	347
1227			357	358
1228			392	393
1229			343	344
1230	1H-Imidazol-4-yl		329	330
1231			342	343
1232			393	394
1233			373	374
1234			343	344
1235	4-MeO-Ph		369	370
1236	3,5-diMeO-Ph	399	400	
1237	3,4-Methylenedioxy phenyl	383	384	
1238	2-thiazolyl		326	327
1239			337	338
1240			337	338

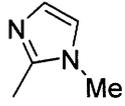
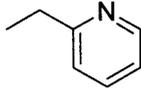
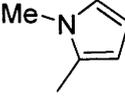
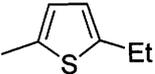
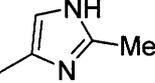
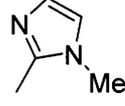
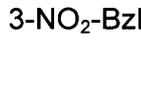
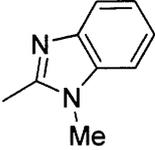
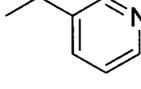
10

20

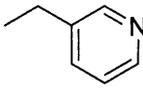
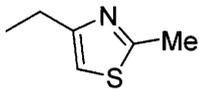
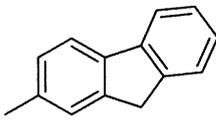
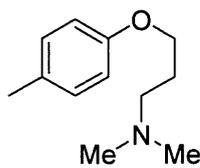
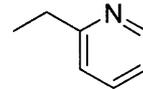
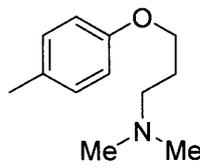
30

40

【表 9 2】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1241			323	324
1242	1H-Imidazol-4-yl		309	310
1243			322	323
1244			353	354
1245			323	324
1246	4-MeO-Ph		349	350
1247	3,5-diMeO-Ph		379	380
1248	3,4-Methylenedioxy phenyl		363	364
1249	3,5-diMeO-Ph	2-CN-Bzl	403	404
1250			367	368
1251	1H-Imidazol-4-yl		353	354
1252			417	418
1253	4-MeO-Ph		393	394
1254	3,5-diMeO-Ph		423	424
1255	3,4-Methylenedioxy phenyl		407	408
1256	4-Me-Ph			333
1257	4-CN-Ph	344		345
1258	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	403		404
1259	3,4-diHO-Ph	351		352

【表 9 3】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1260	3,5-diMeO-4-HO-Ph		395	396
1261	2-HOOC-Ph		363	364
1262			420	421
1263	2-Cl-Ph		353	354
1264	3-Cl-Ph		353	354
1265	4-Cl-Ph	353	354	
1266	4-Me-Ph		353	354
1267	4-NO <sub>2</sub> -Ph		384	385
1268	4-CN-Ph		364	365
1269	4-CF <sub>3</sub> O-Ph		423	424
1270			427	428
1271	3,4-diHO-Ph	371	372	
1272	2-HOOC-Ph	383	384	
1273		440	441	
1274	2-CN-Ph	364	365	
1275	4-Me-Ph		333	334
1276	4-CF <sub>3</sub> O-Ph		403	404
1277	2-HOOC-Ph		363	364
1278			420	421
1279	3-Cl-Ph	353	354	
1280	4-Cl-Ph	353	354	

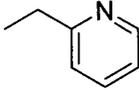
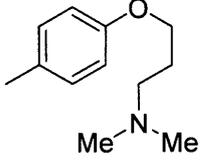
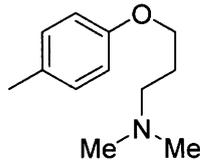
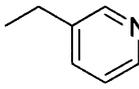
10

20

30

40

【表 9 4】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1281	2-CF <sub>3</sub> -Ph		387	388
1282		2-CN-Bzl	444	445
1283	2-Cl-Ph		377	378
1284	3-Cl-Ph		377	378
1285	4-Cl-Ph		377	378
1286	2-CN-Ph		368	369
1287	2-CF <sub>3</sub> -Ph		411	412
1288	4-Me-Ph		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	377
1289	4-NO <sub>2</sub> -Ph	408		409
1290	4-CN-Ph	388		389
1291	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	447		448
1292	3,5-diMeO-4-HO-Ph	439		440
1293	2-HOOC-Ph	407		408
1294		464		465
1295	2-Cl-Ph	397	398	
1296	3-Cl-Ph	397	398	
1297	4-Cl-Ph	397	398	
1298	2-CF <sub>3</sub> -Ph	431	432	
1299	3-CF <sub>3</sub> -Ph		387	388
1300	3,4-diMe-Ph		347	348
1301	3,5-diMe-Ph		347	348
1302	2,4-diMe-Ph		347	348
1303	2,3-diMeO-Ph		379	380
1304	2,3,5-triCl-Ph		421	422
1305	2,3,6-triCl-Ph		421	422

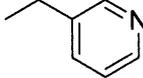
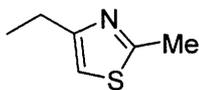
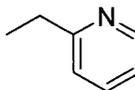
10

20

30

40

【表 9 5】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1306	3-PhO-Ph		411	412
1307	2,5-diF-Ph		355	356
1308	2,4-diF-Ph		355	356
1309	3,4-diF-Ph		355	356
1310	3,5-diF-Ph		355	356
1311	2,3,4-triF-Ph		373	374
1312	2,3,5-triF-Ph		373	374
1313	3-CF <sub>3</sub> -Ph		407	408
1314	3,4-diMe-Ph		367	368
1315	3,5-diMe-Ph		367	368
1316	2,4-diMe-Ph		367	368
1317	2,3-diMeO-Ph		399	400
1318	2,3,5-triCl-Ph		441	442
1319	3-PhO-Ph		431	432
1320	2,5-diF-Ph		375	376
1321	2,4-diF-Ph		375	376
1322	3,4-diF-Ph		375	376
1323	3,5-diF-Ph	375	376	
1324	2,3,4-triF-Ph	393	394	
1325	2,3,5-triF-Ph	393	394	
1326	2,3,6-triF-Ph	393	394	
1327	3-CF <sub>3</sub> -Ph		387	388
1328	3,4-diMe-Ph		347	348
1329	3,5-diMe-Ph		347	348
1330	2,4-diMe-Ph		347	348
1331	2,3-diMeO-Ph		379	380
1332	2,6-diMe-Ph		347	348
1333	2,3,5-triCl-Ph		421	422
1334	2,3,6-triCl-Ph		421	422
1335	3-PhO-Ph		411	412
1336	2,5-diF-Ph		355	356
1337	2,4-diF-Ph		355	356

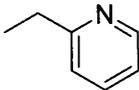
10

20

30

40

【表 9 6】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1338	3,4-diF-Ph		355	356
1339	3,5-diF-Ph		355	356
1340	2,3,4-triF-Ph		373	374
1341	2,3,5-triF-Ph		373	374
1342	2,3,6-triF-Ph		373	374
1343	3-CF <sub>3</sub> -Ph	2-CN-Bzl	411	412
1344	3,4-diMe-Ph		371	372
1345	3,5-diMe-Ph		371	372
1346	2,4-diMe-Ph		371	372
1347	2,3-diMeO-Ph		403	404
1348	2,3,5-triCl-Ph		445	446
1349	3-PhO-Ph		435	436
1350	2,5-diF-Ph		379	380
1351	2,4-diF-Ph		379	380
1352	3,4-diF-Ph		379	380
1353	3,5-diF-Ph		379	380
1354	2,3,4-triF-Ph		397	398
1355	2,3,5-triF-Ph		397	398
1356	2,3,6-triF-Ph		397	398
1357	3-CF <sub>3</sub> -Ph		3-NO <sub>2</sub> -Bzl	431
1358	3,4-diMe-Ph	391		392
1359	3,5-diMe-Ph	391		392
1360	2,4-diMe-Ph	391		392
1361	2,3-diMeO-Ph	423		424
1362	2,6-diMe-Ph	391		392
1363	2,3,5-triCl-Ph	465		466
1364	3-PhO-Ph	455		456
1365	2,5-diF-Ph	399		400
1366	2,4-diF-Ph	399		400
1367	3,4-diF-Ph	399		400
1368	3,5-diF-Ph	399		400
1369	2,3,5-triF-Ph	417		418

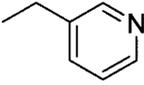
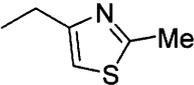
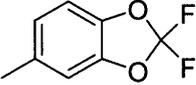
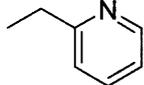
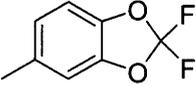
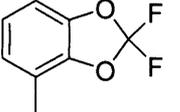
10

20

30

40

【表 9 7】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1370	2,3,6-triF-Ph	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	417	418
1371	2,4,5-triF-Ph		373	374
1372	2,4,6-triF-Ph		373	374
1373	3,4,5-triF-Ph		373	374
1374	2-CF <sub>3</sub> O-Ph		403	404
1375	4-Et-Ph		347	348
1376	4-F-Ph		337	338
1377	2,3-diF-Ph		355	356
1378	2-Me-Ph		333	334
1379	2,4,6-triMe-Ph		361	362
1380	4-PhO-Ph		411	412
1381	4-PhO-Ph			431
1382		419		420
1383	2,4,5-triF-Ph		373	374
1384	2,4,6-triF-Ph		373	374
1385	2-CF <sub>3</sub> O-Ph		403	404
1386	4-CF <sub>3</sub> -Ph		387	388
1387	4-Et-Ph		347	348
1388	4-F-Ph		337	338
1389	2,3-diF-Ph		355	356
1390	2-Me-Ph		333	334
1391			399	400
1392			399	400
1393	2-CF <sub>3</sub> O-Ph		2-CN-Bzl	427
1394	4-CF <sub>3</sub> -Ph	411		412
1395	4-Et-Ph	371		372
1396	2,4,6-triF-Ph	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	417	418
1397	3,4,5-triF-Ph		417	418

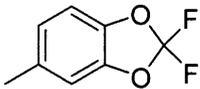
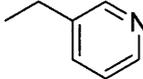
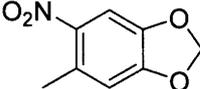
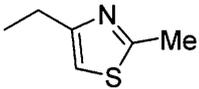
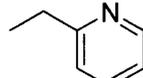
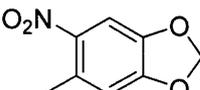
10

20

30

40

【表 9 8】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1398	4-CF <sub>3</sub> -Ph	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	431	432
1399	4-Et-Ph		391	392
1400	2,4-diCl-Ph		431	432
1401	2,4,6-triMe-Ph		405	406
1402			443	444
1403	2,3-diMe-Ph		347	348
1404	2,4-diMeO-Ph		379	380
1405	2,5-diCl-Ph		387	388
1406	3-F-Ph		337	338
1407	3,5-diCl-Ph		387	388
1408	3-CN-Ph		344	345
1409	2,3-diCl-Ph		387	388
1410	3-CF <sub>3</sub> O-Ph		423	424
1411	2,4-diMeO-Ph		399	400
1412				428
1413	3,5-diCl-Ph	407	408	
1414	2-MeO-Ph	369	370	
1415	2,3-diMe-Ph		347	348
1416	3-CF <sub>3</sub> O-Ph		403	404
1417	2,4-diMeO-Ph		379	380
1418	2,5-diCl-Ph		387	388
1419			408	409
1420	3-F-Ph		337	338
1421	3-CN-Ph		344	345
1422	2-MeO-Ph		349	350
1423	2,3-diCl-Ph		387	388
1424	4-MeSO <sub>2</sub> -Ph		397	398

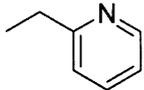
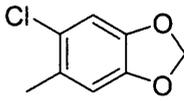
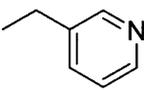
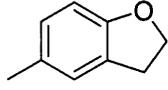
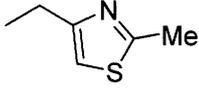
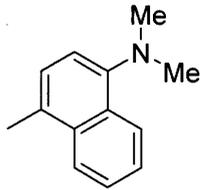
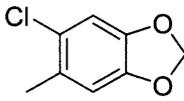
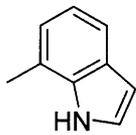
10

20

30

40

【表 9 9】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1425	2,6-diF-Ph		355	356
1426	3,4-diCl-Ph	2-CN-Bzl	411	412
1427	2,5-diCl-Ph		411	412
1428	2,3-diCl-Ph		411	412
1429	4-MeSO <sub>2</sub> -Ph		421	422
1430	3-CF <sub>3</sub> O-Ph		447	448
1431	2,4-diMeO-Ph	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	423	424
1432	2,5-diCl-Ph		431	432
1433	3-F-Ph		381	382
1434	3,5-diCl-Ph		431	432
1435	3-CN-Ph		388	389
1436	4-MeS-Ph		409	410
1437	2,3-diCl-Ph		431	432
1438			397	398
1439	3-Ph-Ph		395	396
1440			361	362
1441	3-CF <sub>3</sub> S-Ph		439	440
1442	2,3,4,5,6-pentaF-Ph		429	430
1443			432	433
1444			417	418
1445			378	379

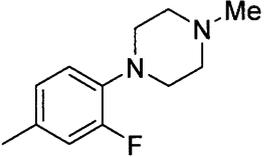
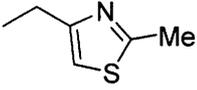
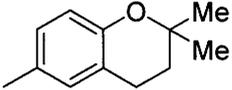
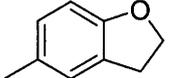
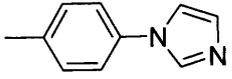
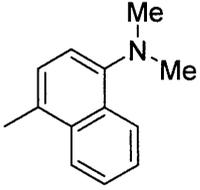
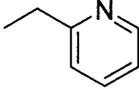
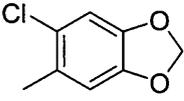
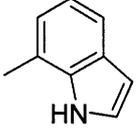
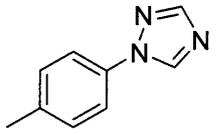
10

20

30

40

【表 100】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1446			455	456
1447	3-Ph-Ph		415	416
1448	4-(n-Bu) <sub>2</sub> N-Ph		466	467
1449			423	424
1450			381	382
1451			405	406
1452	3-CF <sub>3</sub> S-Ph		419	420
1453	2,3,4,5,6-pentaF-Ph	409	410	
1454			412	413
1455			397	398
1456			358	359
1457			435	436
1458			386	387

10

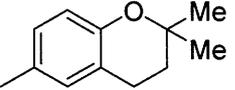
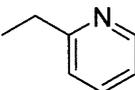
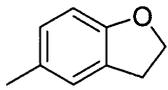
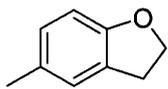
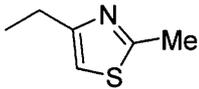
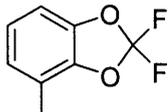
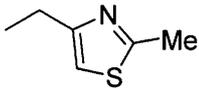
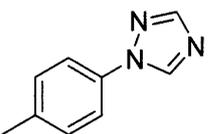
20

30

40

【 0 6 0 5 】

【表 101】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	理論 質量数	観測 [M+H]
1459			403	404
1460			361	362
1461	3-Ph-Ph	2-CN-Bzl	419	420
1462	3-CF <sub>3</sub> S-Ph	3-NO <sub>2</sub> -Bzl	463	464
1463	3-Ph-Ph		439	440
1464			405	406
1465	2,4,5-triF-Ph		393	394
1466	3,4,5-triF-Ph		393	394
1467	4-CF <sub>3</sub> -Ph		407	408
1468	4-Et-Ph		367	368
1469	4-F-Ph		357	358
1470	2,4-diCl-Ph		407	408
1471			419	420
1472	2,5-diCl-Ph	407	408	
1473	3-CN-Ph		364	365
1474	2,3-diCl-Ph		407	408
1475	4-MeSO <sub>2</sub> -Ph		417	418
1476	4-(Ph <sub>2</sub> N)-Ph		506	507
1477			406	407

## 【0606】

## 実施例1478

N-[4-(6-アセトアミド-5-シアノ-2-メルカプトピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド、2-(クロロメチル)-6-メチルピリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の方法で、N-[4-(6-アセトアミド-5-シアノ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得ることができる。

## 【0607】

## 実施例1479

N-[4-(6-アセトアミド-5-シアノ-2-メルカプトピリミジン-4-イル)

10

20

30

40

50

フェニル]アセトアミド、2-(クロロメチル)-5-メチルピリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の方法で、N-[4-(6-アセトアミド-5-シアノ-2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得ることができる。

【0608】

実施例1480

N-[4-(6-メチルアミノ-5-シアノ-2-メルカプトピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド、2-(クロロメチル)-6-メチルピリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の方法で、N-[4-(6-メチルアミノ-5-シアノ-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得ることができる。

10

【0609】

実施例1481

N-[4-(6-メチルアミノ-5-シアノ-2-メルカプトピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミド、2-(クロロメチル)-5-メチルピリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の方法で、N-[4-(6-メチルアミノ-5-シアノ-2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得ることができる。

【0610】

実施例1482

N-[4-(6-アミノ-5-シアノ-2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを慣用のアシル化反応に付すことにより、N-[4-(6-アセトアミド-5-シアノ-2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチルチオ)ピリミジン-4-イル)フェニル]アセトアミドを得ることができる。

20

【0611】

以下、本発明化合物につき行われた薬理試験例を挙げる。

【0612】

(1)アデノシンA2a受容体発現細胞におけるc-AMP産生作用

本実験は、文献(Klotz k.N. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., (1998) 357, 1-9; Shryock J.C. et al., Molecular Pharmacology, (1998) 53, 886-893)に記載された方法を参考に以下の通り行った。

30

【0613】

細胞としてはアデノシンA2a受容体(Human)を発現させたHEK293 cell (PerkinElmer Life Sciences, Code No. RBHA2AC)を使用した。

【0614】

培地としては10%FBS (Fetal bovine serum)及び1mM sodium pyruvateを含むDulbecco's modified Eagles medium (DMEM)を使用した。

【0615】

本細胞を96 well plateに播き( $1 \times 10^5$  /well)、一晚培養した。上清を除去した後、20mM HEPES、0.1mM IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthine)及び2unit/mL Adenosine deaminaseを含むDMEM(FBSは除く)を0.1mL/well添加し、37℃で30分間インキュベートした。培地中被検薬物濃度が所定濃度となるよう被検薬物のDMSO溶液を添加した培地を各ウェルに0.1mL/well加え、さらに30分間インキュベートした。上清を除去した後、細胞溶解液を添加して反応を停止させた。各ウェルのc-AMP量をc-AMP enzyme immunoassay(EIA)system (Amersham Biosciences, Code No.RPN225)を用いて測定した。

40

【0616】

対照薬としてCGS-21680 (2-p-carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine hydrochloride, Sigma, code C141)を用いて同一操作を繰り返した。

【0617】

50

対照薬の培地中濃度が $1\mu\text{M}$ の際のc-AMP量測定結果を100(%)として、各被検薬物を所定濃度で使用して求められたc-AMP測定値をそれぞれ換算し、該値が50(%)となる場合の各被験薬物の培地中濃度を求めて、これをEC50値とした。

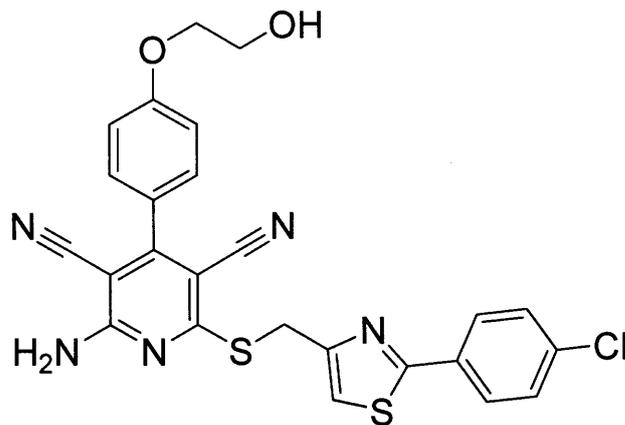
【0618】

被検薬物として前記各実施例で製造した以下の本発明化合物を使用して得られた上記試験の結果を、下記表102～104に示す。尚、表には、比較のため、下記構造を有するWO 03/053441 A1の実施例6に記載の化合物(比較化合物Aとする)及びWO 03/008384 A1の実施例1に記載の化合物(比較化合物Bとする)を用いて行った同一試験の結果を併記する。

<比較化合物A>

【0619】

【化15】



10

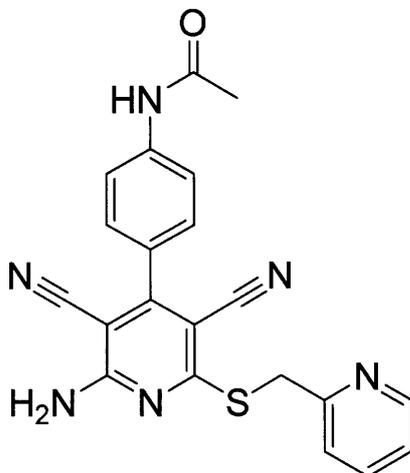
20

【0620】

<比較化合物B>

【0621】

【化16】



30

40

【0622】

【表 1 0 2】

被検薬物(実施例 No.)	A2a アゴニスト作用 (EC50, nM)
1	39.6
2	11.9
3	65.7
4	879
8	34.8
9	9.0
10	19.1
11	395
13	13.5
14	39.6
17	6.8
19	7.4
21	10.6
26	30.7
28	8.2
33	48.0
41	23.0
42	10.0
46	7.4
48	29.1
52	7.0
54	5.3
55	5.5
56	5.1
57	3.4
58	38.0
60	2.8
61	3.4

10

20

30

40

【 0 6 2 3】

【表 1 0 3】

被検薬物(実施例 No.)	A2a アゴニスト作用 (EC50, nM)
62	5.1
64	4.3
66	5.2
67	6.8
68	7.5
69	7.0
70	8.8
72	13.6
74	2.5
75	3.0
76	7.6
77	9.5
78	6.0
79	8.4
80	2.4
82	8.2

10

20

【 0 6 2 4】

【表 1 0 4】

被検薬物(実施例 No.)	A2a アゴニスト作用 (EC50, nM)
442	162
443	399
462	840
463	204
468	55
471	9.8
474	63
476	85
485	11
486	9.7
490	8.9
491	34
495	94
497	62
499	39
503	3.5
507	56
508	90
509	87
510	39
511	33
514	35
516	88
517	79
比較化合物 A	>1000
比較化合物 B	14.3

10

20

30

## 【 0 6 2 5】

表 1 0 2 ~ 1 0 4 に示される結果から、本発明化合物はいずれも強力なA2a受容体活性化作用を有することが明らかである。

## 【 0 6 2 6】

## (2)アデノシンA2a受容体発現細胞におけるc-AMP産生作用

本実験は、文献 (Klotz k.N. et al., Naunyn- Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., (1998) 357, 1-9; Shryock J.C. et al., Molecular Pharmacology, (1998) 53, 886-893) に記載された方法を参考に以下の通り行った。

## 【 0 6 2 7】

細胞としてはアデノシンA2a受容体 (Human) を発現させたHEK293 cell (PerkinElmer Life Sciences, Code No. RBHA2AC)を使用した。培地としては10%FBS (Fetal bovine seru

40

50

m)及び1mM sodium pyruvateを含むDulbecco's modified Eagles medium (DMEM)を使用した。

【0628】

本細胞を96 well plateに播き( $1 \times 10^5$  /well)、一晚培養した。上清を除去した後、20mM HEPES、0.1mM IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthine)及び2unit/mL Adenosine deaminaseを含むDMEM(FBSは除く)を0.1mL/well添加し、37℃で30分間インキュベートした。各ウェルに被検薬物のDMSO溶液を含む培地を0.1mL/well添加し、さらに30分間インキュベートした。上清を除去した後、細胞溶解液を添加して反応を停止させた。各ウェルのc-AMP量をc-AMP enzyme immunoassay(EIA)system (Amersham Biosciences, Code No.RPN225)を用いて測定した。

10

【0629】

対照薬として用いたCGS-21680 (2-p-carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine hydrochloride, Sigma, code C141)の培地中濃度が3µMの際のc-AMP量を100%として、各被検薬物により増加したc-AMP量を%値で示した。

【0630】

被検薬物として前記各実施例で製造した以下の本発明化合物を利用して得られた上記試験の結果を、下記表105に示す。

【0631】

【表 105】

被検薬物 (実施例 No.)	A2a アゴニスト作用 (%)	
	300nM	30nM
418	108.3	117.2
419	93.6	61.6
421	91.8	30.2
422	109.0	45.5
423	101.3	22.8
424	114.9	21.8
425	120.5	74.9
426	101.9	31.8
427	40.7	0.8
428	99.5	64.3
429	85.4	56.4
430	101.3	73.4
431	86.8	64.8
432	91.4	64.5
433	94.7	62.9
434	105.0	74.9
435	97.1	68.2
436	94.6	55.3
437	79.3	58.8
438	93.0	50.7
439	102.5	84.3
440	97.3	68.2
比較化合物 CGS-21680	91.7	46.7

10

20

30

## 【0632】

表 105 に示される結果から、本発明化合物はいずれも強力なA2a受容体活性化作用を有することが明らかである。

40

## 【0633】

## (3) アデノシンA1アゴニスト作用

本実験は文献(Shryock J.C. et al., Molecular Pharmacology, (1998) 53, 886-893; Ito H. et al., European Journal of Pharmacology, (1999) 365, 309-315)に記載された方法を参考にして以下の通り行った。即ち、雄性Wistarラット(日本チャールズリバー)の脳皮質を摘出し、Tris buffer (50mM Tris-HCl : pH7.4)を加えてホモジナイズした後、遠心分離(1000×g、10min)した。上清を採取し、遠心分離(20,000×g、20min)した。上清を除去した後、沈殿物にTris bufferを加えて懸濁させ、再度遠心分離(20,000×g、20min)した。上清を除去後、沈殿物に2units/mL ADA(adenosine deaminase)を含むTris bufferを加えて懸濁させ、以後の試験に用いる細胞膜調製液を調製した。この液は使用まで

50

-80 で保存した。

【0634】

上記細胞膜調製液の細胞膜10 $\mu$ gに相当する量を5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、1mM dithiothreitol、100mM NaCl、0.01mM GDP(guanosine diphosphate)、5mg/mL BSA及び2units/mL ADAを含むTris-bufferに加えて、25 で30分間インキュベートした。さらに[<sup>35</sup>S] GTP S (Guanosine 5'-[ $\gamma$ -thio]triphosphate)(最終濃度0.4nM)及び所定濃度(被験化合物の最終濃度から換算した濃度)の被験化合物を加えて、25 で45分間インキュベートした。反応混合物をガラス繊維フィルター(unifilter-96 GF/B, Perkin Elmer Life Sciences)で濾過し、反応を停止させた。フィルターを氷冷した5mM MgCl<sub>2</sub>を含むTris-bufferで5回洗浄した。フィルターの放射活性をTop count NXT(Perkin Elmer Life Sciences)で測定した。非特異的結合は0.01mM GTP S存在下での[<sup>35</sup>S]GTP S結合活性で表した。

10

【0635】

対照薬としてCPA (N<sup>6</sup>-Cyclopentyladenosine, Sigma, code C-8031)1 $\mu$ Mを用いて得られた上記試験の結果([<sup>35</sup>S] GTP S結合活性)を100%として、各被験化合物の相対活性(%、A1アゴニスト作用)を算出した。

【0636】

前記各実施例で得た本発明化合物(その塩を含む)の1 $\mu$ M、100nM及び10nMをそれぞれ被験化合物として用いた場合の上記試験結果を、下記表48106に示す。尚、表106には、比較化合物として、前記薬理試験例(1)に記載の比較化合物AおよびBを用いた場合の結果を併記する。

20

【0637】

【表106】

被験化合物	A1 アゴニスト作用(%) (CPA1 $\mu$ Mの反応を100%として)		
	1 $\mu$ M	100nM	10nM
比較化合物 A	79	55	14
比較化合物 B	77	63	20
本発明化合物(実施例番号)			
46	45	26	4
62	39	30	8
75	50	22	3
76	46	14	0
77	40	18	2
79	45	12	0

30

40

【0638】

表106に示される結果から次のことが明らかである。即ち、本発明化合物のA1受容体活性化作用(A1アゴニスト作用)は比較化合物に比してかなり弱く、このことから、本発明化合物は、アデノシンA2a受容体に選択的に作用し得ることが判る。

【0639】

上記表106に記載した本発明化合物以外の前記各実施例で得た本発明化合物について、同一試験を行った結果、いずれの化合物も表106に示される本発明化合物の場合とほぼ同様のA1アゴニスト作用を示すことが確認された。

【0640】

(4)家兔眼圧測定試験

50

被験化合物は10mMリン酸緩衝液(pH7.5)(以下点眼基剤という)を用いて、所定濃度の溶液または懸濁液に調製して試験に利用した。即ち、所定濃度に調製した際、完全に溶解しない被験化合物の場合は、その濃度の懸濁液として使用した。

## 【0641】

試験には体重2.0-4.0kgのNewZealand系雌性白色家兔(北山ラベス)を用いた。

## 【0642】

眼圧測定はPneumatometer(Model 30 Classic、メンター社)を用いて無麻酔下で行った。また、眼圧測定の前に0.4%オキシプロカイン塩酸塩(「ベノキシル<sup>TM</sup>」0.4%点眼液、参天製薬)で表面麻酔を行った。

## 【0643】

眼圧が安定している動物を選択し、1群4匹として、被験化合物を片眼に50 $\mu$ L点眼し、反対眼を対照眼として点眼基剤を投与した。眼圧測定は点眼前、点眼0.5、1、2、3、4および6時間後に、それぞれ実施した。眼圧に対する作用は、点眼前値からの変化量( $\Delta$ IOP、mmHg、平均 $\pm$ 標準誤差)で表した。被験化合物として、前記薬理試験例(1)に記載の比較化合物AおよびB(いずれも1%懸濁液として利用した)を用いて得られた結果を、被験化合物毎に下記表107および表108に示す。

## 【0644】

## 【表107】

比較化合物A 1%懸濁点眼液 (n=4)

時間 (hr)	$\Delta$ IOP (mmHg)					
	0.5	1	2	3	4	6
投与眼	-1.5 $\pm$ 0.8	-1.4 $\pm$ 1.3	-2.3 $\pm$ 1.4	-2.2 $\pm$ 1.2	-1.9 $\pm$ 1.9	0.9 $\pm$ 1.4
対照眼	0.4 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.7	-0.2 $\pm$ 0.6	-0.4 $\pm$ 0.4	-0.4 $\pm$ 1.2	1.1 $\pm$ 1.2

## 【0645】

## 【表108】

比較化合物B 1%懸濁点眼液 (n=4)

時間 (hr)	$\Delta$ IOP (mmHg)					
	0.5	1	2	3	4	6
投与眼	0.7 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	-0.9 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 1.0	0.2 $\pm$ 0.2
対照眼	1.0 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.5	-0.4 $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.9	0.4 $\pm$ 0.2

## 【0646】

上記と同様に動物を前処置し、眼圧が安定している動物を選択し、各群5-8匹として、各試験毎に投与群と対照群を設定した。投与群の家兔の片眼に被験化合物を投与し、眼圧を測定した。対照群の家兔の片眼に点眼基剤を投与し、眼圧を測定した。眼圧測定は前記と同様、点眼前、点眼0.5、1、2、3、4および6時間後に実施し、眼圧に対する作用は、点眼前値からの変化量( $\Delta$ IOP、mmHg、平均 $\pm$ 標準誤差)で表した。

## 【0647】

被験化合物として、対照化合物CGS-21680および本発明化合物(実施例で得た化合物)のそれぞれを用いて得られた結果を、被験化合物毎に下記表109~表128に示す。

## 【0648】

【表 1 0 9】

CGS-21680(対照化合物) 0.3%懸濁点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-2.5±0.4	-6.3±0.6	-4.2±0.4	-3.5±0.4	-1.5±0.7	0.3±0.4
対照群	-1.1±0.7	-1.8±0.2	-0.9±0.5	-1.3±0.5	-0.3±0.9	1.0±0.8

【 0 6 4 9】

10

【表 1 1 0】

本発明実施例 2 の化合物 1%懸濁点眼液 (n=8)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	1.1±0.6	-3.1±0.6	-4.2±0.7	-4.0±0.9	-2.0±0.4	0.4±0.9
対照群	0.6±0.4	-0.5±0.6	-0.6±0.8	-0.6±0.7	1.4±0.3	2.7±0.8

【 0 6 5 0】

20

【表 1 1 1】

本発明実施例 14 の化合物 0.3%懸濁点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.3±1.2	-3.9±1.3	-4.4±1.0	-4.8±1.4	-4.3±1.0	-1.0±1.0
対照群	-0.7±0.5	-0.6±1.0	-0.4±1.1	-0.2±1.0	0.3±1.2	1.2±1.4

【 0 6 5 1】

30

【表 1 1 2】

本発明実施例 46 の化合物 0.01%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.6±0.6	-4.4±0.8	-4.9±0.6	-3.8±0.7	-2.9±0.5	-0.5±0.6
対照群	0.0±0.8	0.0±0.6	0.3±0.7	-0.1±0.9	0.7±0.6	3.5±0.5

【 0 6 5 2】

40

【表 1 1 3】

本発明実施例 69 の化合物 0.01%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.5±1.0	-4.9±0.7	-3.6±0.4	-3.8±0.7	-2.6±1.0	0.5±0.9
対照群	0.5±0.5	-0.5±0.4	-0.1±0.5	0.5±0.6	0.6±0.5	2.6±0.8

【 0 6 5 3】

50

## 【表 1 1 4】

本発明実施例 75 の化合物 0.01%点眼液 (n=5)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.8±0.4	-5.1±0.5	-5.3±0.9	-4.0±0.9	-4.3±0.9	-1.3±0.4
対照群	-0.1±0.3	-0.4±0.6	-1.3±0.6	-0.5±0.4	-0.2±0.6	0.6±0.7

## 【 0 6 5 4 】

10

## 【表 1 1 5】

本発明実施例 76 の化合物 0.01%点眼液 (n=5)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-3.7±0.5	-6.0±0.8	-5.7±0.1	-6.1±0.3	-5.2±0.4	-3.6±0.7
対照群	-0.4±0.3	-0.3±0.4	-0.3±0.7	-0.4±0.4	-0.6±0.4	0.2±0.7

## 【 0 6 5 5 】

20

## 【表 1 1 6】

本発明実施例 61 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.5±0.4	-4.2±0.6	-4.5±0.7	-4.8±0.7	-4.4±0.7	-1.2±0.8
対照群	-0.4±0.3	-0.9±0.6	-1.1±0.8	-1.4±0.6	-0.2±0.8	1.3±1.0

## 【 0 6 5 6 】

30

## 【表 1 1 7】

本発明実施例 62 の化合物 0.03%点眼液 (n=5)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.2±0.7	-4.7±0.5	-5.1±0.3	-4.9±0.3	-3.6±0.3	-1.0±0.6
対照群	-0.5±0.6	-0.6±0.4	-1.0±0.4	-1.1±0.5	-0.8±0.2	1.4±0.9

## 【 0 6 5 7 】

40

## 【表 1 1 8】

本発明実施例 64 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-2.7±0.7	-4.9±0.5	-3.8±0.8	-3.2±0.9	-4.0±0.7	-1.8±0.4
対照群	-0.3±0.7	-1.2±0.5	-0.7±0.5	-0.3±0.4	-0.6±0.6	2.3±1.0

## 【 0 6 5 8 】

50

## 【表 1 1 9】

本発明実施例 66 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.3±0.9	-4.0±0.6	-5.5±0.7	-5.0±0.5	-3.7±0.5	-1.8±0.5
対照群	-0.3±0.2	-0.5±0.3	-0.8±0.5	0.0±0.4	0.3±0.5	1.6±0.4

## 【 0 6 5 9 】

10

## 【表 1 2 0】

本発明実施例 67 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.1±1.0	-5.3±0.7	-4.6±0.7	-4.6±0.9	-4.2±0.7	-2.0±0.7
対照群	-1.3±0.4	-1.3±0.3	-0.9±0.8	-1.0±0.4	-0.4±0.6	1.9±0.5

## 【 0 6 6 0 】

20

## 【表 1 2 1】

本発明実施例 72 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間(hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.9±0.6	-5.3±0.6	-4.7±0.6	-5.0±0.7	-4.0±1.0	-1.9±0.9
対照群	-0.6±0.2	-0.7±0.3	-0.8±0.7	-0.2±0.7	0.0±0.3	1.5±0.5

## 【 0 6 6 1 】

30

## 【表 1 2 2】

本発明実施例 77 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.8±0.5	-5.0±0.6	-5.1±0.4	-4.4±0.6	-4.9±0.7	-3.1±0.7
対照群	-1.4±0.8	-1.3±0.4	-1.8±0.4	-1.2±0.6	-1.0±0.7	0.5±0.6

## 【 0 6 6 2 】

40

## 【表 1 2 3】

本発明実施例 78 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	0.6±0.5	-3.3±0.4	-4.4±0.6	-4.3±0.9	-5.4±0.7	-3.2±0.9
対照群	-0.1±0.3	-0.9±0.4	-0.9±0.5	-0.1±0.3	-0.8±0.6	0.0±0.3

## 【 0 6 6 3 】

50

【表 1 2 4】

本発明実施例 79 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	0.3±0.9	-3.9±0.5	-5.4±0.7	-5.8±0.8	-4.8±0.7	-2.8±1.0
対照群	0.0±0.2	0.5±0.5	-0.5±0.4	-0.1±0.2	0.5±0.4	1.0±0.5

【 0 6 6 4 】

10

【表 1 2 5】

本発明実施例 80 の化合物 0.03%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-0.9±1.3	-5.0±1.0	-5.9±0.7	-4.9±0.5	-5.0±0.8	-1.8±0.8
対照群	-0.5±0.7	-1.1±0.6	-1.6±0.8	-0.9±1.1	-0.6±1.0	1.3±0.9

【 0 6 6 5 】

20

【表 1 2 6】

本発明実施例 4 3 3 および 4 3 6 の化合物 0.1%点眼液 (n=6)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
実施例 433 投与群	-1.5±0.4	-4.9±0.5	-3.9±0.4	-2.6±0.4	-1.5±0.5	0.2±0.5
実施例 436 投与群	-1.9±0.5	-3.9±0.9	-3.7±0.6	-2.5±0.3	-1.2±0.5	0.1±0.5
対照群	-0.1±0.4	-0.5±0.3	-0.2±0.5	0.7±0.5	0.6±0.4	1.3±0.5

30

【 0 6 6 6 】

【表 1 2 7】

本発明実施例 476 の化合物 0.3%懸濁点眼液 (n=8)

	Δ IOP (mmHg)					
時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-2.1±0.8	-4.0±0.8	-4.4±1.0	-3.1±0.7	-2.6±1.0	0.9±0.9
対照群	-0.8±0.4	-1.6±0.5	-0.8±0.6	-0.3±0.7	-0.6±0.4	3.0±0.4

40

【 0 6 6 7 】

## 【表 1 2 8】

本発明実施例 507 の化合物 0.3%懸濁点眼液 (n=8)

時間 (hr)	Δ IOP (mmHg)					
	0.5	1	2	3	4	6
投与群	-1.3±0.4	-2.0±0.8	-3.2±0.7	-1.2±0.9	-0.7±0.8	1.7±0.7
対照群	0.3±0.4	-0.7±0.5	-0.8±0.6	0.0±0.7	1.0±0.8	2.6±0.7

## 【0 6 6 8】

表 1 0 7 ~ 表 1 2 8 に示される結果から次のことが明らかである。

10

## 【0 6 6 9】

即ち、表 1 0 7 および表 1 0 8 に示す通り、比較化合物AおよびBは、1%懸濁液という比較的高濃度でも、有意な眼圧降下作用を示さなかった。

## 【0 6 7 0】

試験した本発明化合物は、表 1 1 0 ~ 表 1 2 8 に示すとおり、いずれも、眼圧降下作用を示した。特に表 1 1 2 ~ 表 1 2 6 に示す本発明化合物は、既に眼圧降下作用を報告されているCGS-21680(表 1 0 9 参照)と対比して、該化合物より低濃度で同等の眼圧降下作用を示した。また、表 1 2 7 および表 1 2 8 に示す本発明化合物も、CGS-21680と対比して、該化合物と同等の眼圧降下作用を示した。また表 1 1 3 ~ 表 1 2 6 に示す本発明化合物は試験した濃度(0.01%~0.1%)以上の高濃度(0.3%~1%)で溶解補助剤なしに可溶であり、この点からも点眼剤として有用であることが判った。

20

## フロントページの続き

- (72)発明者 岡田 稔  
兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 宇野 哲之  
兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 伊藤 展明  
徳島県徳島市川内町加賀須野463-10 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 竹治 康広  
兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 篠原 久司  
兵庫県赤穂市西浜北町1122-73 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 不破 正博  
奈良県生駒市小明町1862番地シャルム生駒B棟102号室

審査官 安藤 公祐

- (56)参考文献 特開2003-206230(JP,A)  
特表2003-511371(JP,A)  
特表2003-525295(JP,A)  
特表2004-535466(JP,A)  
特表2005-516022(JP,A)  
特開2005-336168(JP,A)  
特許第4794200(JP,B1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/551  
A61K 31/505  
A61K 31/506  
A61K 31/5377  
A61K 31/541  
A61K 31/55  
A61K 31/661  
A61P 27/02  
A61P 27/06  
A61P 43/00  
C07D 239/47  
C07D 401/12  
C07D 401/14  
C07D 403/12  
C07D 405/04  
C07D 405/12  
C07D 405/14  
C07D 409/04  
C07D 409/12  
C07D 409/14  
C07D 413/12  
C07D 413/14  
C07D 417/12  
C07D 417/14

C07D 471/04

C07D 498/04

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

PubMed