

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-196309

(P2019-196309A)

(43) 公開日 令和1年11月14日(2019.11.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 CSP	4C063
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C07D 413/14	4C072
<b>C07D 498/10 (2006.01)</b>	C07D 498/10 A	4C086
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A61K 31/444	
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A61K 31/4439	

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-180903 (P2016-180903)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成28年9月15日 (2016.9.15)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
		(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
		(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
		(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100163658 弁理士 小池 順造
		(74) 代理人	100174296 弁理士 當麻 博文

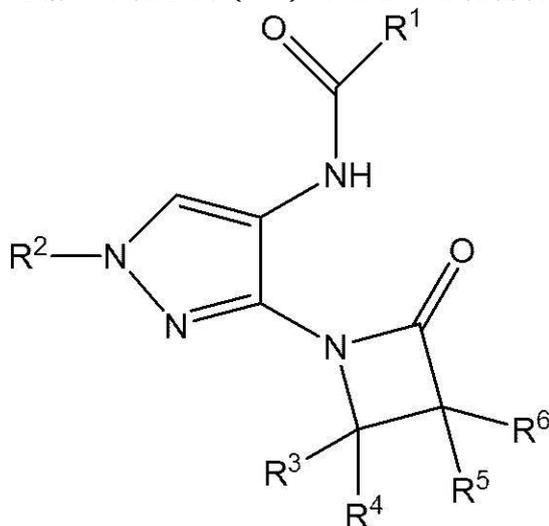
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 ( I R A K - 4 ) 阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防・治療医薬の提供。

【解決手段】 式 ( I ) で表される化合物又はその塩。



10

【選択図】 なし

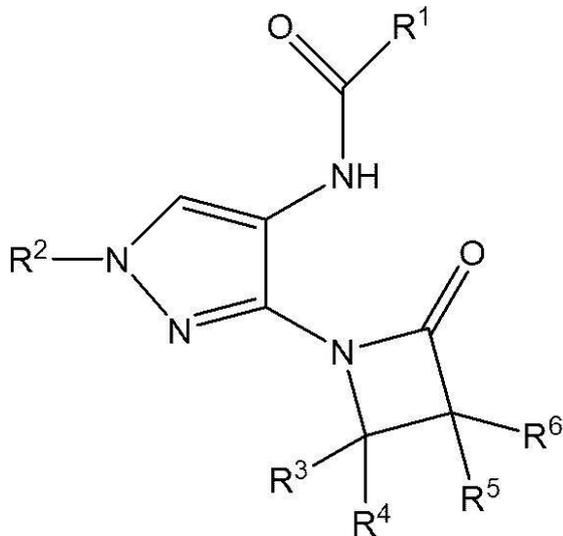
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

20

$R^1$  は、置換されていてもよい芳香族複素環基または置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基を示し；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素原子または置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

$R^1$  が、置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

$R^2$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、水素原子であり、

$R^5$  が、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基であり、かつ

30

$R^6$  が、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

N-(1-メチル-3-(2-オキサゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

## 【請求項 4】

6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

40

## 【請求項 5】

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

## 【請求項 6】

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

50

## 【請求項 8】

インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 阻害剤である、請求項 7 に記載の医薬。

## 【請求項 9】

自己免疫疾患および/または炎症性疾患の予防または治療剤である、請求項 7 に記載の医薬。

## 【請求項 10】

自己免疫疾患および/または炎症性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 の阻害方法。 10

## 【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における自己免疫疾患および/または炎症性疾患の予防または治療方法。

## 【請求項 13】

自己免疫疾患および/または炎症性疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 ( I R A K - 4 ) 阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防・治療に有用であると期待される複素環化合物およびそれを含有する医薬に関する。 20

## 【0002】

## (発明の背景)

I R A K - 4 はプロテインキナーゼである I R A K ファミリーの 1 種であり、T L R 3 を除くすべての T o l l 様受容体 ( T L R s ) およびインターロイキン 1、1 8、3 3 受容体 ( I L - 1 R、I L - 1 8 R、I L - 3 3 R ) の下流に存在する (非特許文献 1)。I R A K - 4 の活性化はミエロイド系分化因子 8 8 ( M y D 8 8 ) と呼ばれるアダプター分子を介して行われ、下流にシグナルを伝達する。M y D 8 8 を介したシグナル伝達は N F - B、M A P K を含めた下流分子を活性化し、炎症応答に関与するサイトカインやケモカインなどを産生する (非特許文献 2)。 30

## 【0003】

したがって、I R A K - 4 および M y D 8 8 は、炎症メディエーターの産生を制御することによって、病原体に対する防御や、炎症、自然免疫・獲得免疫の制御、細胞生存、細胞増殖といった生理的反応に寄与すると考えられている。さらに、急性・慢性炎症性疾患の他、関節リウマチ (非特許文献 3)、全身性エリテマトーデス (非特許文献 4)、多発性硬化症 (非特許文献 5) などの自己免疫疾患に関わっている (非特許文献 6)。

## 【0004】

また、I R A K - 4 および M y D 8 8 によるシグナル伝達は、N F - B、M A P K に関与することから細胞増殖にも関連が深い。たとえば、I R A K - 4 および I R A K - 1 の阻害によりピンラスチンによる悪性黒色腫の治療効果が増強することが明らかとなっている (非特許文献 7)。 40

## 【0005】

以上のことから I R A K - 4 阻害剤は、急性および慢性炎症性疾患、自己免疫疾患並びに癌の治療に高い有効性を示す可能性がある。

## 【0006】

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

## 【0007】

10

20

30

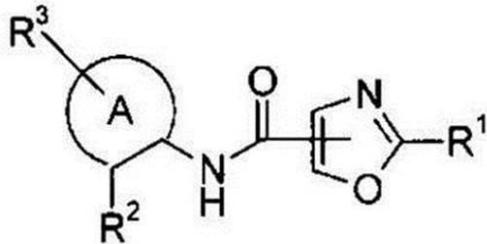
40

50

(1) IRAK-4 阻害剤であり、炎症性疾患、自己免疫疾患等の予防または治療に有用である、下記式：

【0008】

【化1】



10

【0009】

[式中、

環 A は、単環式ヘテロアリールを示し；

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよい単環または二環式ヘテロアリールを示し；

R<sup>2</sup> は、-CONH<sub>2</sub>、-CONH-R<sup>0</sup>、-CONH-R<sup>00</sup>-OH、フェニル、オキサジアゾリル、テトラゾリル等を示し；

R<sup>3</sup> は、H、(R<sup>0</sup>、ハロゲン等で置換されていてもよい)ヘテロシクロアルキル等を示し；

R<sup>0</sup> は、低級アルキルを示し；

20

R<sup>00</sup> は、低級アルキレンを示す。]

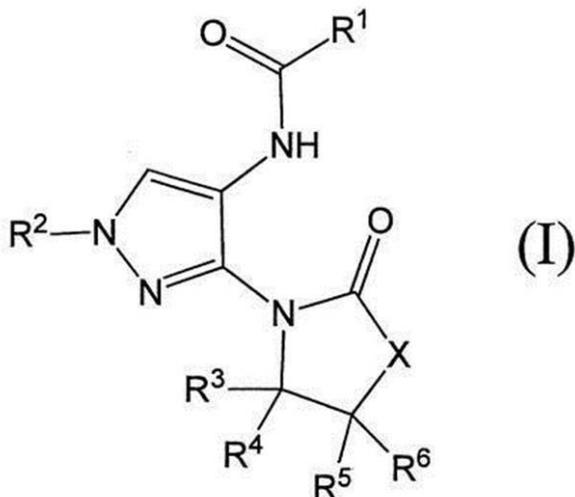
で示される化合物(特許文献1)。

【0010】

(2) IRAK-4 阻害剤であり、炎症性疾患、自己免疫疾患等の予防または治療に有用である、下記式：

【0011】

【化2】



30

40

【0012】

[式中、

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよい芳香族複素環基または置換されていてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基を示し；

R<sup>2</sup> は、水素原子または置換基を示し；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、水素原子または置換基を示すか、または R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は、一緒になって、置換されていてもよい環を形成していてもよく；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、独立して、水素原子または置換基を示すか、または R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、一緒になって、置換されていてもよい環を形成していてもよく；

50

Xは、CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>9</sup>、OまたはSを示し；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、一緒になって、置換されていてよい環を形成していてもよく；

R<sup>9</sup>は、水素原子または置換基を示す。]

で示される化合物（特許文献2）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】WO2011/043371

【特許文献2】WO2015/068856

10

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Biochemical Pharmacology, 2010, 80, 1981-1991

【非特許文献2】Nature Medicine, 2007, 13, 552-559

【非特許文献3】Arthritis & Rheumatism, 2009, 60(6), 1661-1671

【非特許文献4】Joint Bone Spine, 2011, 78, 124-130

【非特許文献5】Journal of Neuroimmunology, 2011, 239, 1-12

20

【非特許文献6】The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2010, 42, 506-518

【非特許文献7】Cancer Research, 2012, 72(23), 6209-6216

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の目的は、IRAK-4阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防・治療に有用であると期待される複素環化合物、およびそれを含有する医薬を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式(I)で示される化合物が、優れたIRAK-4阻害作用を有し、従って、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防・治療に有用であり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

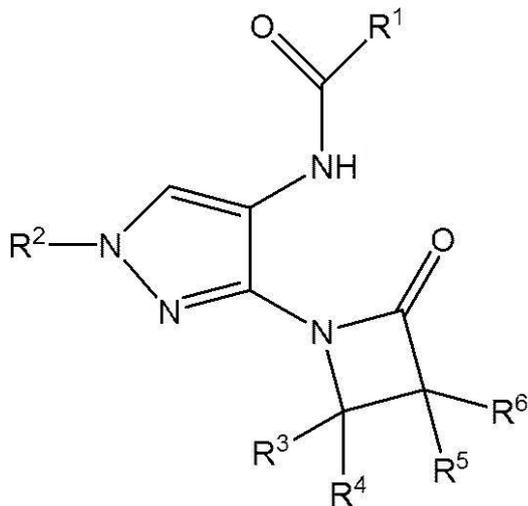
【0017】

[1] 式(I)：

【0018】

40

## 【化3】



(I)

10

## 【0019】

[式中、

R<sup>1</sup>は、置換されていてもよい芳香族複素環基または置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を示し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、水素原子または置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）ともいう。）。]

20

## 【0020】

[2] R<sup>1</sup>が、置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>3</sup>が、水素原子であり、

R<sup>4</sup>が、水素原子であり、

R<sup>5</sup>が、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、かつ

R<sup>6</sup>が、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である、

上記[1]に記載の化合物又はその塩。

## 【0021】

[3] N-(1-メチル-3-(2-オキサゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

30

[4] 6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

[5] N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

[6] N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

40

## 【0022】

[7] 上記[1]に記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[8] インターロイキン1受容体関連キナーゼ4阻害剤である、上記[7]に記載の医薬。

[9] 自己免疫疾患および/または炎症性疾患の予防または治療剤である、上記[7]に記載の医薬。

## 【0023】

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

50

[ 1 1 ] 上記 [ 1 ] に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 の阻害方法。

[ 1 2 ] 上記 [ 1 ] に記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における自己免疫疾患および / または炎症性疾患の予防または治療方法。

[ 1 3 ] 自己免疫疾患および / または炎症性疾患の予防または治療剤を製造するための、上記 [ 1 ] に記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の効果】

【 0 0 2 4 】

化合物 ( I ) は、優れた I R A K - 4 阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防剤または治療剤として有用であり得る。

10

【 0 0 2 5 】

( 発明の詳細な説明 )

以下に、本発明を詳細に説明する。

【 0 0 2 6 】

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

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

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

20

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

30

本明細書中、「 $C_{2-6}$  アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

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

40

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

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフ

50

ルオロシクロプロピル、2, 3 - ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

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

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

本明細書中、「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

10

#### 【0027】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

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

20

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

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

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

30

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキル - カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2 - メチルプロパノイル、ペンタノイル、3 - メチルブタノイル、2 - メチルブタノイル、2, 2 - ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

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

40

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ - カルボニル基」としては、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、sec - ブトシカルボニル、tert - ブトシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

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

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

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチ

50

ノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

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

【0028】

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

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

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

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

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0029】

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

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

【0030】

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

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (7) C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基(例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、

10

20

30

40

50

- (13)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15)  $C_{6-14}$  アリール - カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、
- (21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基、
- (26)  $C_{6-14}$  アリール - カルボニル基、
- (27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、
- (30)  $C_{6-14}$  アリールオキシ - カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1 - ナフチルオキシカルボニル、2 - ナフチルオキシカルボニル)、
- (31)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイル基、
- (35)  $C_{6-14}$  アリール - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、
- (39)  $C_{6-14}$  アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、
- (42)  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1 - ナフチルスルフィニル、2 - ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ)、
- (46) モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、

10

20

30

40

50

- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (48)  $C_{7-16}$  アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) ( $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル) アミノ基 (例、N - アセチル - N - メチルアミノ)、
- (52)  $C_{6-14}$  アリール - カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ - カルボニルアミノ基 (例、ベンジロキシカルボニルアミノ)、
- (55)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (58)  $C_{2-6}$  アルケニル基、
- (59)  $C_{2-6}$  アルキニル基、
- (60)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、
- (61)  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、および
- (62)  $C_{6-14}$  アリール基。

10

20

## 【0031】

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

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

30

## 【0032】

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

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基；

40

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3 - b]チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル

50

、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

#### 【0033】

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

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

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

#### 【0034】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

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

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

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

#### 【0035】

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

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化

10

20

30

40

50

水素 - スルフィニル基、複素環 - スルフィニル基も挙げられる。

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

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基、 $C_{2-6}$  アルケニル - カルボニル基（例、クロトノイル）、 $C_{3-10}$  シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル - カルボニル基（例、2 - シクロヘキセンカルボニル）、 $C_{6-14}$  アリール - カルボニル基、 $C_{7-16}$  アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、 $C_{6-14}$  アリールオキシ - カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ - カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$  アルケニル - カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$  シクロアルキル - カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリール - カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$  アラルキル - カルバモイル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$  アルケニル - チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$  シクロアルキル - チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリール - チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$  アラルキル - チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

#### 【0036】

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

置換されていてよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ - またはジ - （ハロゲン化されていてよい  $C_{1-6}$  アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$  シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリールアミノ基（例、フェニルア

10

20

30

40

50

ミノ)、モノ-またはジ- $C_{7-16}$  アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ)、モノ-またはジ- (ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル) -カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニルアミノ基(例、ベンジルカルボニルアミノ)、モノ-またはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基(例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ)、モノ-またはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基(例、ピペリジニルカルボニルアミノ)、モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル)アミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノ-またはジ- $C_{7-16}$  アラルキル-カルバモイル)アミノ基(例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ)、( $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、( $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{6-14}$  アリール-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

10

## 【0037】

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

20

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

30

## 【0038】

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

40

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル基(例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N

50

- エチル - N - メチルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{2-6}$  アルケニル - チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{3-10}$  シクロアルキル - チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリール - チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{7-16}$  アラルキル - チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノ - またはジ -  $C_{6-14}$  アリール - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

10

## 【0039】

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

20

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

30

## 【0040】

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

40

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基 (例、アリルオキシ、2 - プテニルオキシ、2 - ペンテニルオキシ、3 - ヘキセニルオキシ)、 $C_{3-10}$  シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ)、 $C_{6-14}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリ

50

ルオキシ、イソブチルオキシ、ピバロイルオキシ)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ)、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニルオキシ基(例、ベンジルカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ)、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルバモイルオキシ基(例、ベンジルカルバモイルオキシ)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ)が挙げられる。

10

## 【0041】

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

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{2-6}$  アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 $C_{6-14}$  アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 $C_{7-16}$  アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ピバロイルチオ)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

20

## 【0042】

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

30

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

## 【0043】

本明細書中、「5または6員含窒素単環式芳香族複素環基」としては、「複素環基」のうち、5または6員単環式であって、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

40

## 【0044】

本明細書中、「非芳香族複素環基」には、上記「3ないし8員単環式非芳香族複素環基」および「9ないし14員縮合多環式(好ましくは2または3環式)非芳香族複素環基」に加えて、トリアザスピロニル(例、1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ニル)、チアジアザスピロニル(例、7-チア-1,3-ジアザスピロ[4.4]ニル)、ジオキシドチアジアザスピロニル(例、7,7-ジオキシド-7-チア-1,3-ジアザスピロ[4.4]ニル)などの7ないし14員スピロ型複素環基が挙げられる。

## 【0045】

以下、式(I)の各記号について説明する。

## 【0046】

$R^1$  は、置換されていてもよい芳香族複素環基または置換されていてもよい $C_{6-14}$

50

アリール基を示す。

【0047】

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、好ましくは、5ないし14員芳香族複素環基であり、より好ましくは、5または6員単環式芳香族複素環基であり、さらに好ましくは、5または6員単環式含窒素芳香族複素環基であり、さらに好ましくは、オキサゾリル（例、オキサゾリル-4-イル）またはピリジルである。

【0048】

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」の「C<sub>6-14</sub>アリール基」としては、好ましくはフェニルである。

10

【0049】

R<sup>1</sup>で示される、「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」、および「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」の「C<sub>6-14</sub>アリール基」は、それぞれ、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0050】

R<sup>1</sup>で示される、「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」、および「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」の「C<sub>6-14</sub>アリール基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基（当該「複素環基」は、置換基群Aから選ばれる置換基（当該置換基は、さらに、置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい）を有していてもよい）、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、および置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

20

【0051】

R<sup>1</sup>で示される、「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」、および「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基」の「C<sub>6-14</sub>アリール基」の「置換基」の好適な例としては、置換されていてもよい複素環基（例えば、置換基群Aから選ばれる置換基（当該置換基は、さらに、置換基群Aから選ばれる置換基で置換されていてもよい）を有していてもよい複素環基）が挙げられる。

30

【0052】

R<sup>1</sup>は、好ましくは、置換されていてもよい芳香族複素環基であり、より好ましくは、置換されていてもよい5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基であり、さらに好ましくは、置換されていてもよい5または6員単環式芳香族複素環基であり、さらにより好ましくは、置換されていてもよい5または6員含窒素単環式芳香族複素環基（好ましくはオキサゾリル（例、オキサゾリル-4-イル）またはピリジル））である。

【0053】

R<sup>1</sup>は、具体的には、好ましくは、

40

(a)(i) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいモノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例、エチルアミノ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基（好ましくは5または6員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル））、および

(b)(i) オキソ基、および

(ii) 1ないし3個のアミノ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、イミダゾリジニル）または

50

7 ないし 14 員スピロ型複素環基 (例、1, 3, 7 - トリアザスピロ [4.4] ノニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) 芳香族複素環基 (好ましくは 5 または 6 員単環式芳香族複素環基、より好ましくは 5 または 6 員含窒素単環式芳香族複素環基 (好ましくはオキサゾリル (例、オキサゾリル - 4 - イル) またはピリジル)) である。

【0054】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素原子または置換基を示す。

【0055】

$R^2$  は、好ましくは、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) である

10

。  
 $R^2$  は、より好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) である。

【0056】

$R^3$  および  $R^4$  は、好ましくは、共に水素原子である。

【0057】

$R^5$  および  $R^6$  は、好ましくは、独立して、水素原子または置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) である。

$R^5$  および  $R^6$  は、より好ましくは、独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) である。

【0058】

化合物 (I) の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

20

【0059】

[化合物 A]

$R^1$  が、置換されていてもよい芳香族複素環基 (好ましくは 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) 芳香族複素環基) であり；

$R^2$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基であり；

$R^3$  が、水素原子であり；

$R^4$  が、水素原子であり；

$R^5$  が、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基であり；かつ

$R^6$  が、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である、

30

化合物 (I)。

【0060】

[化合物 B]

$R^1$  が、

(a)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいモノ - またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (例、エチルアミノ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) 芳香族複素環基 (好ましくは 5 または 6 員単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル))、および

(b)(i) オキシ基、および

40

(ii) 1 ないし 3 個のアミノ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基 (例、イミダゾリジニル) または 7 ないし 14 員スピロ型複素環基 (例、1, 3, 7 - トリアザスピロ [4.4] ノニル))

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) 芳香族複素環基 (好ましくは 5 または 6 員単環式芳香族複素環基、より好ましくは 5 または 6 員含窒素単環式芳香族複素環基 (好ましくはオキサゾリル (例、オキサゾリル - 4 - イル) またはピリジル)) であり；

50

R<sup>2</sup> が、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基であり；  
 R<sup>3</sup> が、水素原子であり；  
 R<sup>4</sup> が、水素原子であり；  
 R<sup>5</sup> が、水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基であり；かつ  
 R<sup>6</sup> が、水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である、  
 化合物 ( I )。

【 0 0 6 1 】

[ 化合物 C ]

N-(1-メチル-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩、

10

6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩、

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミドまたはその塩、または

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

20

【 0 0 6 2 】

化合物 ( I ) が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

30

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

40

【 0 0 6 3 】

[ 製造方法 ]

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【 0 0 6 4 】

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

50

## 【0065】

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

## 【0066】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および/または精製することができる。

## 【0067】

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

10

## 【0068】

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

## 【0069】

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

## 【0070】

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

20

## 【0071】

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

## 【0072】

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

30

## 【0073】

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

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

40

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

50

エステル類：酢酸エチルなど；  
 ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；  
 水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

#### 【0074】

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

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど；  
 塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；  
 有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、N, N - ジメチルアニリン、1, 4 - ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0] - 7 - ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；  
 金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシドなど；  
 アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；  
 金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；  
 有機リチウム類：n - ブチルリチウムなど。

10

#### 【0075】

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

20

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；  
 有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p - トルエンスルホン酸、10 - カンファースルホン酸など；  
 ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

#### 【0076】

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

30

40

#### 【0077】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley - Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、t - ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピ

50

ラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；*t*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

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

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

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

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

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；*N*-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

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

#### 【0078】

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

#### 【0079】

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸（*MCPBA*）、過酸化水素、*t*-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（*PCCl*）、二クロム酸ピリジニウム（*PDCl*）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；*N*-ブロモスクシンイミド（*NBS*）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（*DDQ*）などが挙げられる。

#### 【0080】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（*AIBN*）などのアゾ化合物；4,4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（*ACPA*）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

## 【0081】

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

## 【0082】

各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

## 【0083】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

10

## 【0084】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、塩基性塩類、有機塩基類など）が用いられる。

## 【0085】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

20

## 【0086】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

## 【0087】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

30

## 【0088】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

## 【0089】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPE）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

40

## 【0090】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、

50

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

【0091】

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

【0092】

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

10

20

【0093】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩類などが挙げられる。

30

【0094】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化二リンが用いられるが、五硫化二リンの他に、2,4-ビス（4-メトキシフェニル-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（Lawesson試薬）などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

40

【0095】

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

【0096】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる

50

。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

【0097】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【0098】

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

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

各工程において、ニトロ化反応を行う場合、使用されるニトロ化剤としては、硝酸、発煙硝酸、硝酸銅等が挙げられ、濃硫酸、無水酢酸等により活性化して実施される。

【0102】

各工程において、Sandmeyer反応を行う場合、使用されるジアゾニウム化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソアミル等が挙げられ、濃硫酸、濃臭化水素酸、濃塩酸などにより活性化して実施される。ジアゾニウム塩のハロゲン化剤としてはヨウ化カリウム、臭化銅(I)、塩化銅(I)などが挙げられる。

【0103】

化合物(I)は化合物(1)または化合物(7)より、スキームA、スキームBに示す方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

【0104】

以下の各反応において、原料化合物や中間体が置換基としてアミノ基、カルボキシ基またはヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

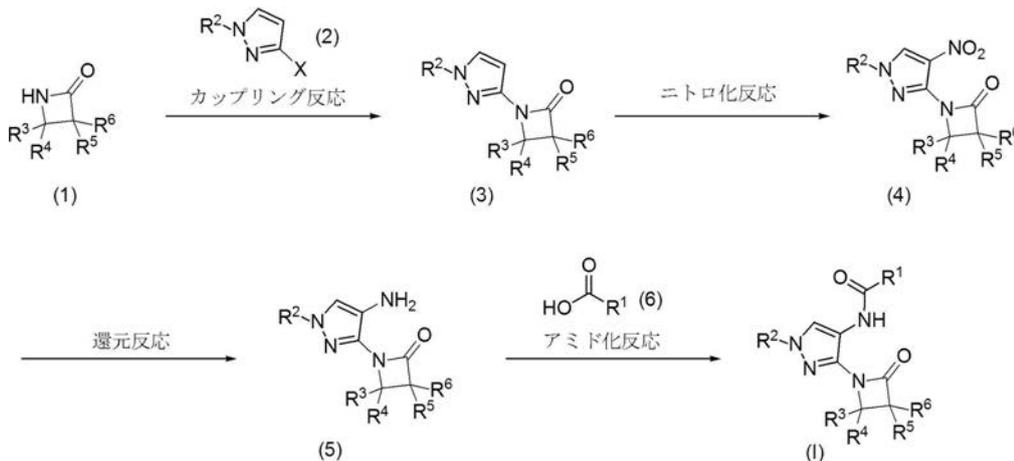
【0105】

10

20

30

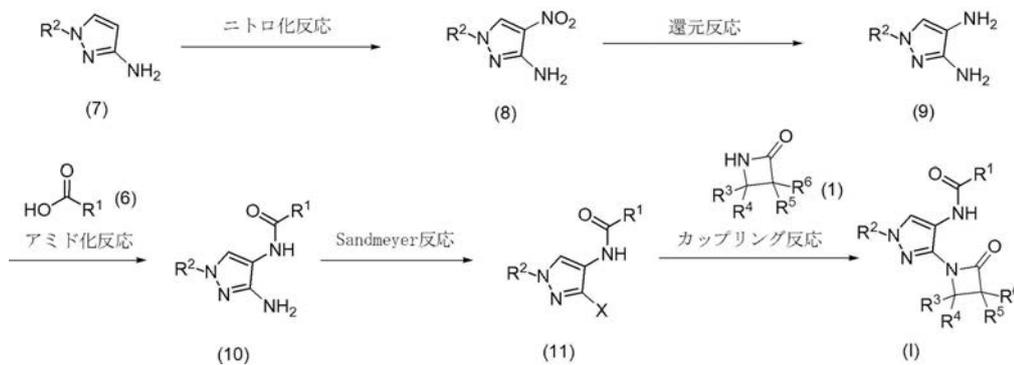
【化4】  
スキームA



10

【0106】

【化5】  
スキームB



20

【0107】

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ、前記と同意義を示し、X はハロゲン原子を示す。 ]

30

【0108】

X で示される「ハロゲン原子」は、好ましくは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子である。

【0109】

化合物(1)、化合物(2)、化合物(7)はいずれも市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0110】

化合物(6)は市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法もしくは実施例に記載の方法で製造することができる。

40

【0111】

各中間体において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> はそれぞれ自体公知の方法またはこれに準ずる方法により他の置換基へ変換してもよい。

【0112】

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

【0113】

50

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

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

#### 【0114】

##### 1) 分別再結晶法

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

#### 【0115】

##### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO - OVM（東ソー社製）あるいは、CHIRALシリーズ（ダイセル化学工業社製）等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液等）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、2 - プロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP - Chiralasil - Dex C B（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

#### 【0116】

##### 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 - メトキシ - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-) - メントキシ酢酸等）等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボキシ基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

#### 【0117】

化合物（I）は、結晶であってもよい。

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

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

#### 【0118】

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関係する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド

10

20

30

40

50

等)、酸アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、2-プロパノール等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合(例、1:1ないし1:100(容積比))で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

#### 【0119】

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

#### 【0120】

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

10

#### 【0121】

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

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

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

20

#### 【0122】

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

#### 【0123】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等];化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等]等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

30

40

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

#### 【0124】

本明細書中、化合物(I)、化合物(I)のプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と

50

略記する場合がある。

【0125】

化合物(I)は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。同位元素(例、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等)等で標識された化合物も、化合物(I)に包含される。

さらに、<sup>1</sup>Hを<sup>2</sup>H(D)に変換した重水素変換体も、化合物(I)に包含される。

互変異性体も、化合物(I)に包含される。

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

10

化合物(I)は、PETトレーサーとして用いてもよい。

【0126】

本発明化合物は、優れたIRAK-4阻害作用を有することから、この作用に基づく安全な医薬としても有用であり得る。

本発明化合物はまた、TLR3を除くTLR1-9阻害作用に加えてIL-1R阻害作用、IL-18R阻害作用、IL-33R阻害作用を有することから、この作用に基づく安全な医薬としても有用であり得る。

例えば、本発明化合物を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、IRAK-4関連疾患、より具体的には、以下(1)~(4)に記載の疾患の予防または治療剤として用い得る。

20

(1)炎症性疾患(例、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、肝炎、全身性炎症反応症候群(SIRS)、手術または外傷後の炎症、肺炎(突発性肺繊維症(IPF)を含む突発性間質性肺炎など)、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、中枢神経疾患(アルツハイマー病などの神経変性疾患、鬱など)、脊椎炎、関節炎、皮膚炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス、虚血再灌流障害、痛風(例、急性痛風等)、花粉症、急性腎傷害、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)等)、

30

(2)自己免疫疾患(例、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患(例、クローン病、潰瘍性大腸炎等)、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎(DM)、結節性多発性動脈炎(PN)、混合性結合性組織症(MCTD)、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、I型およびII型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎、ループス腎炎等)、

(3)骨・関節変性疾患(例、関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症等)、

40

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

50

腫、退形成性星細胞腫等)、黒色腫(メラノーマ)、肉腫、膀胱癌、多発性骨髄腫を含む血液癌等、下垂体腺腫、神経膠腫、聴神経鞘腫、網膜肉腫、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、胸腺腫、食道癌、十二指腸癌、結腸癌、直腸癌、肝細胞癌、膵内分泌腫瘍、胆管癌、胆嚢癌、陰茎癌、尿管癌、精巣腫瘍、外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫、絨毛性疾患、腔癌、皮膚癌、菌状息肉症、基底細胞腫、軟部肉腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、成人T細胞白血病、慢性骨髄増殖性疾患、膵内分泌腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、原発不明癌、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(ABC-DLBCL))、  
(5)疼痛(例、神経因性疼痛、糖尿病性疼痛、筋線維症、術後疼痛、癌性疼痛、炎症性疼痛、偏頭痛、神経痛、筋肉痛等)。

10

## 【0127】

本発明の医薬は、好ましくは、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨・関節変性疾患または腫瘍性疾患、特に好ましくは、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患(好ましくは、クローン病または潰瘍性大腸炎)、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症、または全身性エリテマトーデスの予防または治療剤として用い得る。

## 【0128】

別の実施態様では、本発明の医薬は、好ましくは、自己免疫疾患および/または炎症性疾患、特に好ましくは、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、痛風または花粉症の予防または治療剤として用い得る。

20

## 【0129】

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

## 【0130】

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

30

本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法(例、日本薬局方記載の方法等)に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用し得る。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バツカル錠等を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤(例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤)、エアゾール剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム)、注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤)、点滴剤、経皮吸収型製剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤(例、肛門坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等として、経口的または非経口的(例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等)に安全に投与し得る。

40

本発明化合物の、本発明の医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%~約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症または全身性エリテマトーデスの患者(体重約60kg)に対し、経口剤として、1日当

50

たり、有効成分（化合物（I））として約0.01mg/kg体重～約500mg/kg体重、好ましくは約0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重、さらに好ましくは約1mg/kg体重～約30mg/kg体重を、1日1回～数回に分けて投与し得る。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

#### 【0131】

また、本発明化合物を軟膏剤として用いる場合、本発明化合物を通常の軟膏基剤と濃度約0.001～3%（W/W）、好ましくは約0.01～1%（W/W）になるように混合して製造する。軟膏の製造においては、本発明化合物の粉末化工程や製剤の滅菌工程を含むことが好ましい。軟膏は、患者の状態に応じて1日1～4回投与し得る。

#### 【0132】

軟膏基剤としては、精製ラノリン、白色ワセリン、マクロゴール、プラスチックベース、流動パラフィンなどが適宜に用いられる。

#### 【0133】

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

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

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

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

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

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

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

#### 【0134】

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

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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

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

10

20

30

40

50

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号等の食用色素等）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩等）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベングラ等）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

吸着剤としては、例えば、有孔デンプン、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライト R E）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）等が挙げられる。

湿潤剤としては、例えば、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等が挙げられる。

#### 【0135】

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

例えば、本発明化合物が I R A K - 4 阻害剤、T L R 3 を除く T L R 1 - 9 阻害剤、I L - 1 R 阻害剤、I L - 1 8 R 阻害剤、I L - 3 3 R 阻害剤として用いられる場合、以下の薬物と併用し得る。

#### 【0136】

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs

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

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

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

(iii) Nitric oxide 遊離型 NSAIDs

(iv) JAK 阻害薬

トファシチニブ (Tofacitinib)、ルキソリチニブ (Ruxolitinib) 等。

#### 【0137】

(2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

(i) 金製剤

Auranofin 等。

(ii) ペニシラミン

D-ペニシラミン等。

(iii) アミノサルチル酸製剤

スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、バルサラジド等。

(iv) 抗マラリア薬

- クロロキン等。
- (v) ピリミジン合成阻害薬  
レフルノマイド等。
- (vi) プログラフ
- 【0138】
- (3) 抗サイトカイン薬
- (I) タンパク質製剤
- (i) TNF阻害薬  
エタナーセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴール、ゴリムマブ、PASSTNF-、可溶性TNF-受容体、TNF-結合蛋白、抗TNF-抗体等。 10
- (ii) インターロイキン-1阻害薬  
アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体等。
- (iii) インターロイキン-6阻害薬  
トシリズマブ(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体等。
- (iv) インターロイキン-10薬  
インターロイキン-10等。
- (v) インターロイキン-12/23阻害薬 20  
ウステキヌマブ、プリアキヌマブ(抗インターロイキン-12/23抗体)等。
- (II) 非タンパク質製剤
- (i) MAPK阻害薬  
BMS-582949等。
- (ii) 遺伝子調節薬  
NF-、NF-B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。
- (iii) サイトカイン産生抑制薬  
イグラチモド、テトミラスト等。
- (iv) TNF-変換酵素阻害薬 30
- (v) インターロイキン-1変換酵素阻害薬  
VX-765等。
- (vi) インターロイキン-6拮抗薬  
HMPL-004等。
- (vii) インターロイキン-8阻害薬  
IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、レバレキシン等。
- (viii) ケモカイン拮抗薬  
CCR9拮抗薬(CCX-282, CCX-025)、MCP-1拮抗薬等。
- (ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬 40  
デニロイキン、ディフチトックス等。
- (x) Therapeutic vaccines  
TNF-ワクチン等。
- (xi) 遺伝子治療薬  
インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF-受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。
- (xii) アンチセンス化合物  
ISIS-104838等。
- 【0139】
- (4) インテグリン阻害薬 50

ナタリズマブ、ベドリズマブ、A J M 3 0 0、T R K - 1 7 0、E - 6 0 0 7 等。

( 5 ) 免疫調節薬 ( 免疫抑制薬 )

メトトレキサート、シクロフォスファミド、M X - 6 8、アチプリモド デヒハイドロクロライド、B M S - 1 8 8 6 6 7、C K D - 4 6 1、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

( 6 ) ステロイド薬

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

10

( 7 ) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

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

【 0 1 4 0 】

( 8 ) アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬

カンデサルタン、カンデサルタン シレキセチル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシミル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

( 9 ) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジド等。

20

( 1 0 ) 強心薬

ジゴキシニン、ドブタミン等。

( 1 1 ) 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロール等。

( 1 2 ) C a 感受性増強薬

M C C - 1 3 5 等。

( 1 3 ) C a チャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等。

30

( 1 4 ) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン等。

( 1 5 ) H M G - C o A 還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチン等。

【 0 1 4 1 】

( 1 6 ) 避妊薬

( i ) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体 ( プロゲステロン、1 7 - ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲステメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロール、O r g - 3 0 6 5 9、T X - 5 2 5、E M M - 3 1 0 5 2 5 ) あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体 ( エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオネート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオネート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール ) との合剤等。

40

50

- ( i i ) 抗卵胞ホルモン薬  
オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org - 33628等。
- ( i i i ) 殺精子薬  
ウシエルセル等。
- 【 0 1 4 2 】
- ( 1 7 ) その他
- ( i ) T細胞阻害薬
- ( i i ) イノシンーリン酸脱水素酵素 ( I M P D H ) 阻害薬  
マイコフェノレート モフェチル等。
- ( i i i ) 接着分子阻害薬 10  
I S I S - 2 3 0 2、セレクチン阻害薬、E L A M - 1、V C A M - 1、I C A M - 1  
等。
- ( i v ) サリドマイド
- ( v ) カテプシン阻害薬
- ( v i ) マトリックスメタロプロテアーゼ ( M M P s ) 阻害薬  
V - 8 5 5 4 6等。
- ( v i i ) グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素阻害薬
- ( v i i i ) D i h y d r o o r o t a t e 脱水素酵素 ( D H O D H ) 阻害薬
- ( i x ) ホスホジエステラーゼ I V ( P D E I V ) 阻害薬 20  
ロフルミラスト、C G - 1 0 8 8等。
- ( x ) ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 阻害薬
- ( x i ) i N O S 阻害薬  
V A S - 2 0 3等。
- ( x i i ) M i c r o t u b l e 刺激薬  
パクリタキセル等。
- ( x i i i ) M i c r o t u b l e 阻害薬  
リューマコン等。
- ( x i v ) M H C クラス I I 拮抗薬
- ( x v ) P r o s t a c y c l i n 作働薬 30  
イロプロスト等。
- ( x v i ) C D 4 拮抗薬  
ザノリムマブ等。
- ( x v i i ) C D 2 3 拮抗薬
- ( x v i i i ) L T B 4 受容体拮抗薬  
D W - 1 3 0 5等。
- ( x i x ) 5 - リポキシゲナーゼ阻害薬  
ジリユートン等。
- ( x x ) コリンエステラーゼ阻害薬  
ガラントミン等。
- ( x x i ) チロシンキナーゼ阻害薬 40  
Tyk2 阻害薬 ( W O 2 0 1 0 1 4 2 7 5 2 ) 等。
- ( x x i i ) カテプシン B 阻害薬
- ( x x i i i ) A d e n o s i n e d e a m i n a s e 阻害薬  
ペントスタチン等。
- ( x x i v ) 骨形成刺激薬
- ( x x v ) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬
- ( x x v i ) コラーゲン作働薬
- ( x x v i i ) C a p s a i c i n クリーム
- ( x x v i i i ) ヒアルロン酸誘導體  
シンビスク ( h y l a n G - F 2 0 )、オルソビスク等。 50

( x x i x ) 硫酸グルコサミン

( x x x ) アミプリローゼ

( x x x i ) C D - 2 0 阻害薬

リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツマブ等。

( x x x i i ) B A F F 阻害薬

ベリムマブ、タバルマブ、アタシセプト、A - 6 2 3 等。

( x x x i i i ) C D 5 2 阻害薬

アレムツズマブ等。

( x x x i v ) I L - 1 7 阻害薬

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

10

#### 【 0 1 4 3 】

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

20

#### 【 0 1 4 4 】

( 1 ) 抗菌薬

( i ) サルファ剤

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

( i i ) キノリン系抗菌薬

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

( i i i ) 抗結核薬

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

30

( i v ) 抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシン等。

( v ) 抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビル等。

#### 【 0 1 4 5 】

( v i ) 抗 H I V 薬

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

40

( v i i ) 抗スピロヘータ薬

( v i i i ) 抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ペペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジ

50

ン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキシチル、セフピロム、セファゾラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(J. Antibiotics), 38, 877-885(1985)〕、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕等。

10

## 【0146】

## (2) 抗真菌薬

(i) ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)

(ii) グリセオフルビン、ピロールニトリン等

(iii) シトシン代謝拮抗薬(例、フルシトシン)

(iv) イミダゾール誘導体(例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)

(v) トリアゾール誘導体(例、フルコナゾール、イトラコナゾール)

(vi) チオカルバミン酸誘導体(例、トリナフトール)等。

20

## (3) 抗原虫薬

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

## 【0147】

## (4) 鎮咳・去たん薬

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

30

## (5) 鎮静薬

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

## 【0148】

## (6) 麻酔薬

## (6-1) 局所麻酔薬

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

40

## (6-2) 全身麻酔薬

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

、

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

## (7) 抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、

50

ラニチジン、ファモチジン、ウロガストロン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジン等。

(8) 不整脈治療薬

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

(ii) 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸プフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセプトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、

(iii) カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン)、

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

10

【0149】

(9) 降圧利尿薬

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

(10) 抗凝血薬

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

20

(11) 精神安定薬

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

(12) 抗精神病薬

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

30

【0150】

(13) 抗腫瘍薬

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

40

(14) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 2792-2796)、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレ

50

スチラミン、デキストラン硫酸ナトリウム等。

(15) 筋弛緩薬

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

(16) 抗てんかん薬

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

【0151】

(17) 抗うつ薬

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

(18) 抗アレルギー薬

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

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ベスナリノン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

(20) 血管拡張薬

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

(21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン等。

(22) 降圧利尿薬

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

(23) 糖尿病治療薬

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

【0152】

(24) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩等。

(25) 脂溶性ビタミン薬

(i) ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール

(ii) ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>、

(iii) ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸D<sub>1</sub>- $\alpha$ -トコフェロール、

(iv) ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>、

(v) 葉酸(ビタミンM)等。

(26) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5,6-トランス-コレカルシフェロール、2,5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミ

10

20

30

40

50

ンD<sub>3</sub>誘導体、5,6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体等。

(27) 抗喘息薬

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

10

(28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサート等。

(29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム等。

【0153】

(30) アレルギー性鼻炎治療薬

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

(31) 昇圧薬

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

20

(32) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、酢酸メゲストロール、ニセロゴリン、プロスタグランジン類等。

【0154】

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

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

30

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

40

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~約100重量%、好ましくは約0.1~約50重量%、さらに好ましくは約0.5~約20重量%程度である。

【0155】

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~約100重量%、好ましくは約0.1~約50重量%、さらに好ましくは約0.5~約20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1~約99.99重量%、好ましくは約10~約90重量%程度である。

50

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

投与量は本発明化合物の種類、投与ルート、症状、患者の年齢等によっても異なるが、例えば、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症または全身性エリテマトーデスの患者（体重約60kg）に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物（I）として約0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重～約30mg/kg体重を、1日1回～数回に分けて投与し得る。

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

#### 【0156】

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

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分～1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

#### 【実施例】

#### 【0157】

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

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

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

#### 【0158】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

MS: マススペクトル

M: モル濃度

$\text{CDCl}_3$ : 重クロロホルム

$\text{DMSO-d}_6$ : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H NMR}$ : プロトン核磁気共鳴

LC/MS: 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI: エレクトロスプレーイオン化

APCI: 大気圧化学イオン化

DME: 1,2-ジメトキシエタン

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

THF: テトラヒドロフラン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

TFA: トリフルオロ酢酸

LHMDS: ヘキサメチルジシラザンリチウム

n-: ノルマル

tert-: ターシャリー

10

【0159】

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

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

20

旋光度 ([α]<sub>D</sub>) における試料濃度 (c) の単位はg/100 mLである。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

【0160】

実施例1

N-(1-メチル-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

【0161】

A) tert-ブチル (4-プロモピリジン-2-イル)カルバマート

4-プロモピリジン-2-アミン (45 g) のtert-ブタノール (336 mL) 懸濁液に二炭酸ジ-tert-ブチル (84 mL) を室温下にて加え、50 °Cで3時間攪拌し、沈殿物をろ取した。母液を減圧下濃縮し、残渣をヘキサンに懸濁し、ろ取した。ろ取した固体を合わせ、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、減圧下にて乾燥して標題化合物 (56 g) を得た。ろ液を合わせ、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.4 g) を得た。

30

MS (ESI+), found: 217.0.

【0162】

B) tert-ブチル (4-プロモピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート

tert-ブチル (4-プロモピリジン-2-イル)カルバマート (1.5 g)、炭酸セシウム (2.7 g) およびDMF (15 mL) の混合液にトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル (1.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.0 g) を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.54 (9H, s), 4.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 5.4, 1.7 Hz), 7.96 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5.4 Hz).

【0163】

C) tert-ブチル (4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート

50

tert-ブチル (4-ブromoピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート (2.0 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.2 g) および酢酸カリウム (1.1 g) のDMF (30 mL) 溶液にジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (394 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80 °C で2時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Diol, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (12H, s), 1.52 (9H, s), 4.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.76-4.80 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 4.8, 0.9 Hz), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, dd, J = 4.6, 1.0 Hz).

10

【 0 1 6 4 】

D) エチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート

tert-ブチル (4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート (15 g)、エチル 2-ブromo-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (9.0 g)、炭酸セシウム (23 g)、水 (20 mL) およびDME (80 mL) の混合物にジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (1.3 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80 °C で16時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH<sub>2</sub>, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (13 g) を得た。

20

MS (ESI+), found: 359.9.

【 0 1 6 5 】

E) 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

エチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (13 g) のエタノール (100 mL) 溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、水で希釈し、1M 塩酸を用いて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (10 g) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.56 (9H, s), 4.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, dd, J = 5.1, 0.7 Hz).

【 0 1 6 6 】

F) 2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (3.1 g) のTHF (160 mL) 溶液に無水フタル酸 (4.7 g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を無水酢酸に溶解し、80 °C で1.5時間攪拌した。反応混合物を0 °C に冷却後、発煙硝酸 (2.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、8M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。沈殿物をろ取り、標題化合物 (7.1 g) を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.04 (3H, s), 7.84 (2H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz), 8.28 (1H, s).

【 0 1 6 7 】

G) tert-ブチル (4-(4-((3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート

2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (3.3 g)、パラジウム-炭素(1.3 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.3 mL) およびメタノール (61 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ取した後、ろ液を減

50

圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製してtert-ブチル（3-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバマート（3.7 g）を得た。

得られたtert-ブチル（3-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバマート（3.7 g）、4N塩酸/酢酸エチル（50 mL）およびメタノール（36 mL）の混合液を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣、2-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン-4-イル）-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸（4.1 g）、HATU（4.9 g）およびDMF（53 mL）の混合液にトリエチルアミン（7.4 mL）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を減圧下乾燥して標題化合物（5.6 g）を得た。

MS (ESI+), found: 612.1.

【0168】

H) N-（3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（2-（（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン-4-イル）-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

tert-ブチル（4-（4-（（3-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）-1,3-オキサゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）（2,2,2-トリフルオロエチル）カルバマート（5.6 g）のメタノール（60 mL）溶液にヒドラジン-水和物（0.67 mL）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、沈殿物をろ取り、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールおよび酢酸エチルの混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥してtert-ブチル（4-（4-（（3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）-1,3-オキサゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）（2,2,2-トリフルオロエチル）カルバマート（4.1 g）を得た。

得られたtert-ブチル（4-（4-（（3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）-1,3-オキサゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）（2,2,2-トリフルオロエチル）カルバマート（197.6 mg）、水（1.17 mL）および硫酸（0.44 mL）の混合物に、亜硝酸ナトリウム（0.46 g）水溶液（12 mL）を0 で加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌後、ヨウ化カリウム（136 mg）水溶液（5.3 mL）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水（30 mL）で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（83 mg）を得た。

MS (ESI+), found: 493.0.

【0169】

I) N-（1-メチル-3-（2-オキソアゼチジン-1-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（2-（（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン-4-イル）-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

N-（3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（2-（（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン-4-イル）-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド（40 mg）、アゼチジン-2-オン（6.9 mg）、ヨウ化銅(I)（7.8 mg）、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（8.7 μL）、リン酸三カリウム（35 mg）およびシクロペンチルメチルエーテル（820 μL）の混合物を、アルゴン雰囲気下、110 で終夜攪拌した。室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.3 mg）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.17 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.66 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.23 (2H, qd, J = 9.7, 6.4 Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.65 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 5.3, 0.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.97 (1H, s).

【0170】

10

20

30

40

50

## 実施例2

6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド  
【0171】

A) 1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン

3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (2.0 g)、アゼチジン-2-オン (0.82 g)、ヨウ化銅(I) (549 mg)、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.62 mL)、リン酸三カリウム (4.1 g) のシクロペンチルメチルエーテル (40 mL) 溶液を窒素雰囲気下、100 で終夜撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.71 g) を得た。

MS (ESI+), found: 152.2.

【0172】

B) 3,3-ジメチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン

1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン (710 mg) およびヨードメタン (0.88 mL) のTHF (14 mL) 溶液に1.3M LHMDsのTHF溶液 (9.0 mL) を氷冷下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、氷冷下で2時間撹拌後、水を加え、酢酸エチル、n-ブタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (340 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 180.1.

【0173】

C) 3,3-ジメチル-1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン

3,3-ジメチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン (340 mg) および無水酢酸 (6.0 mL) の混合物に発煙硝酸(0.16 mL) を氷冷下で加えた。反応混合物を氷冷下で2時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1:2) 混合溶液で洗浄して標題化合物 (361 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 225.1.

【0174】

D) 6-プロモ-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

3,3-ジメチル-1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン (160 mg)、10% パラジウム - 炭素 (27 mg)、THF (3.0 mL) およびメタノール (3.0 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣、6-プロモピコリン酸 (216 mg)、HATU (326 mg)のDMF (3.0 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.37 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、析出した固形物をろ取した。固形物を水で洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物 (245 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 377.9.

【0175】

E) 1-ベンジル 5-メチル (5S)-2-オキソイミダゾリジン-1,5-ジカルボキシラート

(S)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸 (2.0 g) のTHF (10 mL) およびメタノール (10 mL) の溶液に2M トリメチルシリルジメタンのジエチルエーテル溶液 (7.6 mL) を氷冷下加え、室温で15分撹拌した。反応混合物に酢酸 (1.0 mL) を室温で加え、室温で10分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.6 g) を得た。

10

20

30

40

50

MS (ESI+), found: 278.9.

【 0 1 7 6 】

F) メチル (4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラート

1-ベンジル 5-メチル (5S)-2-オキソイミダゾリジン-1,5-ジカルボキシラート (2.7 g)、10% パラジウム - 炭素(270 mg)、THF (50 mL) およびメタノール (50 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (1.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.68-3.76 (1H, m), 3.76-3.86 (4H, m), 4.33 (1H, dd, J = 9.4, 4.5 Hz), 4.52 (1H, brs), 4.89 (1H, brs).

【 0 1 7 7 】

G) メチル (4S)-1-(6-((3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラート

6-プロモ-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (198 mg)、メチル (4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラート (113 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(96 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(100 mg)、炭酸カリウム (152 mg) のDME(8.0 mL) 溶液を窒素雰囲気下、70 °Cで18時間攪拌した。反応混合物に室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (78 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 442.1.

【 0 1 7 8 】

H) N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

メチル (4S)-1-(6-((3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラート (38 mg) のTHF (6.0 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (11 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (36 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 414.2.

【 0 1 7 9 】

I) 6-((4S)-4-(アジドメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (36 mg)、トリエチルアミン (0.097 mL) のTHF (5.0 mL) 溶液にメタンスルホンクロリド (0.034 mL) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣とアジ化ナトリウム (28 mg) のDMF (3.0 mL) 溶液に15-クラウン5-エーテル (0.026 mL) を加え、80 °Cで16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (26 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 439.1.

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 0 】

J) 6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド  
6-((4S)-4-(アジドメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド  
(44 mg)、10% パラジウム - 炭素(11 mg)、THF (3.0 mL) およびメタノール (3.0 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、残渣をメタノール/ジエチルエーテル (1:1) の混合溶媒で洗浄することで標題化合物 (20 mg) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29-1.40 (6H, m), 1.51-1.82 (2H, m), 2.57-2.71 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 3.67 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.78 (3H, s), 4.11-4.21 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 7.3, 0.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.4, 7.5 Hz), 8.32-8.43 (2H, m), 11.14 (1H, s).

## 【 0 1 8 1 】

## 実施例3

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

20

## 【 0 1 8 2 】

A) tert-ブチル (4-(4-((3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート

3,3-ジメチル-1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-2-オン (65 mg)、パラジウム-炭素(31 mg) およびメタノール (1.5 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ取した後、ろ液にDMF (1.5 mL) を加え、減圧下メタノールを除去した。得られたDMF溶液に、2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (110 mg)、HATU (110 mg) およびトリエチルアミン (0.041 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (110 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、水を加え、生じた沈殿物をろ取した。固体を水で洗浄し、標題化合物 (130 mg) を得た。

30

MS (ESI+), found: 564.2.

## 【 0 1 8 3 】

B) N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

tert-ブチル (4-(4-((3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート (126 mg) およびTFA (1.1 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンの結晶化して、標題化合物 (45 mg) を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.16-4.33 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 5.3, 1.3 Hz), 7.21 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 6.6 Hz), 8.17-8.33 (2H, m), 8.91 (1H, s), 10.91 (1H, s).

## 【 0 1 8 4 】

## 実施例4

N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

50

## 【 0 1 8 5 】

## A) 7-ベンジル-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

1-ベンジルピロリジン-3-オン (25 g)、塩化アンモニウム (15 g) および2M アンモニア-メタノール溶液 (500 mL) の混合物に、トリメチルシリルシアニド (19 mL) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3-カルボニトリル (22 g) を得た。

水素化アルミニウムリチウム (1.3 g) およびTHF (59 mL) の混合物に、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3-カルボニトリル (2.4 g) およびTHF (20 mL) の混合物を0 で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、ジエチルエーテル (80 mL) を0 で加えた後、水 (1.3 mL)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL) および水 (1.3 mL) を順に加えた。混合物を終夜攪拌後、不溶物をろ取した。ろ液を減圧下濃縮して3-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン(1.8 g) を得た。

3-(アミノメチル)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン(1.8 g) およびTHF (175 mL) の混合物に、AmberlystA21 およびビス(トリクロロメチル)カルボナート (0.84 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、不溶物をろ取し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒で洗浄して標題化合物 (0.52 g) を得た。

MS (ESI+), found: 232.1.

## 【 0 1 8 6 】

## B) 6-(7-ベンジル-2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

6-プロモ-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg)、7-ベンジル-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (61 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (36 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (38 mg)、炭酸カリウム (55 mg) およびDME (3 mL) の混合物を窒素雰囲気下、70 で終夜攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (100 mg) を得た。

MS (ESI+), found: 529.1.

## 【 0 1 8 7 】

## C) N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

6-(7-ベンジル-2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg)、20% 水酸化パラジウム-炭素 (13 mg) および酢酸 (5 mL) の混合物を、水素雰囲気下 (3気圧)、室温で5時間攪拌した。不溶物をろ取した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒で洗浄して標題化合物 (23 mg) を得た。

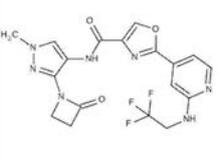
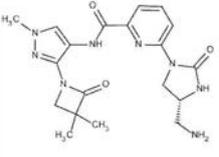
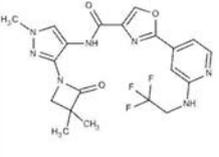
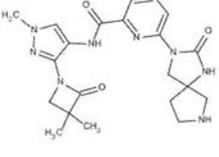
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18-1.41 (7H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.79 (2H, s), 2.87-3.02 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.17-4.29 (2H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 8.31-8.43 (2H, m), 11.21 (1H, s).

## 【 0 1 8 8 】

実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

## 【 0 1 8 9 】

【表1】

実施例番号	IUPAC名	構造式	MS
1	N-(1-メチル-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド		436.0
2	6-((4R)-4-(アミノメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド		413.1
3	N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド		464.0
4	N-(3-(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-オキソ-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナ-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド		439.1

10

20

## 【0190】

## 試験例 1

## IRAK - 4 酵素阻害試験

被検化合物の IRAK - 4 酵素阻害活性は LANCE 法 (パーキンエルマー) にて測定した。まず、アッセイバッファー (50 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA、2 mM DTT、0.01% Tween 20、0.01% BSA) で希釈した被検化合物を 384 ウェルプレートに 2 μL ずつ添加した。次に、IRAK - 4 (カルナバイオサイエンス) を 240 ng/mL、蛍光標識ペプチド基質 (ULight - ACC peptide、パーキンエルマー) を 37.5 nM となるようアッセイバッファーで希釈した溶液を 2 μL ずつ添加し、その後、1.5 mM となるようアッセイバッファーで調製した ATP 溶液を 2 μL ずつ添加することにより酵素反応を開始した。室温にて 1 時間反応させた後、20 mM EDTA、1 nM ユーロピウム標識抗リン酸化 ACC 抗体 (パーキンエルマー) となるよう調製した Detection Buffer (パーキンエルマー) を 6 μL ずつ添加した。室温にて 1 時間静置した後、プレートリーダー Envision (パーキンエルマー) にて蛍光強度 (励起波長 340 nm、蛍光波長 665 nm、delay time 100 マイクロ秒) を測定した。各化合物の阻害活性は、酵素なしのウェルの蛍光強度を 100% 阻害とする相対活性値として算出した。

30

40

被検化合物の濃度が 1 μM であるときの IRAK - 4 酵素阻害率を下記に示す。

## 【0191】

【表 2】

被検化合物	1 $\mu$ MにおけるIRAK-4酵素阻害率(%)
実施例1	100
実施例2	100
実施例3	103
実施例4	103

10

## 【0192】

## 製剤例 1 (カプセルの製造)

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

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

## 【0193】

## 製剤例 2 (錠剤の製造)

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

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

20

## 【0194】

## 製剤例 3 (軟膏剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	0.5	g
2) 流動パラフィン	1	g
3) 白色ワセリン	98.5	g
計	100	g

1)、2)を乳鉢でよく混ぜ合わせ、3)を練合しながら徐々に加えて全量100gとする。得られたものをチューブに分配充填し、軟膏剤を得る。

30

## 【産業上の利用可能性】

## 【0195】

本発明化合物は、優れたIRAK-4阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨・関節変性疾患、腫瘍性疾患等の予防剤または治療剤として有用であり得る。

40

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
(74)代理人 100137729 弁理士 赤井 厚子		
(74)代理人 100151301 弁理士 戸崎 富哉		
(72)発明者 吉田 雅都 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
(72)発明者 富成 祐介 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
(72)発明者 塩川 善右 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
(72)発明者 渋谷 章人 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
(72)発明者 高 見 和明 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
(72)発明者 トニー ギブソン アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドラ イブ 1 0 4 1 0、タケダ カリフォルニア インコーポレイテッド内		
(72)発明者 鈴木 新吉 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内		
F ターム(参考) 4C063 AA05 BB09 CC23 CC52 DD02 DD12 EE01 4C072 AA04 BB02 CC03 CC12 EE03 FF11 GG07 HH08 UU01 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC69 CB22 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB11 ZC20 ZC41		