

明 細 書

発明の名称：分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、オレキシン（OX）受容体拮抗作用を有する化合物及びその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、視床下部外側野に特異的に発現するプレプロオレキシンからスプライシングされる神経ペプチドである。これまでに、33個のアミノ酸からなるOX-Aおよび28個のアミノ酸からなるOX-Bが同定されており、これらはいずれも睡眠・覚醒パターンの調節や摂食の調節に深く関与している。

[0003] OX-AおよびOX-Bは、いずれもOX受容体に作用する。OX受容体は、これまでにOX1およびOX2受容体の2つのサブタイプがクローニングされており、いずれも主として脳内に発現する7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体であることが知られている。OX1受容体は、Gタンパク質サブクラスのうちGqと特異的に共役しており、一方でOX2受容体はGqおよびGi/oに共役している（非特許文献1及び非特許文献2参照）。

OX受容体のサブタイプによって組織分布は異なっており、OX1受容体はノルアドレナリン作動性神経の起始核である青斑核、OX2受容体はヒスタミン神経の起始核である結節乳頭核に高密度に発現している（非特許文献3、非特許文献4及び非特許文献5参照）。セロトニン神経の起始核である縫線核や、ドパミン神経の起始核である腹側被蓋野にはOX1受容体とOX2受容体両方の発現がみられる（非特許文献3参照）。オレキシン神経は脳

幹と視床下部のモノアミン神経系に投射し、それらの神経に対して興奮性の影響を与えており、さらにREM睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン神経にもOX2受容体の発現がみられ、これらの神経核の活性にも影響を及ぼしている（非特許文献3及び非特許文献4参照）。

[0004] 近年、OX1およびOX2受容体と睡眠・覚醒調節との関連が注目されており、OX受容体拮抗作用を有する化合物の有用性が研究されている。OX1-Aをラットの脳室内に投与すると、自発運動量の亢進（非特許文献6及び非特許文献7参照）、常同行動の亢進（非特許文献7参照）、覚醒時間の延長（非特許文献6参照）などが認められる。OX1-Aの投与によるREM睡眠時間の短縮作用は、OX受容体拮抗物質の前処置により完全に拮抗される（非特許文献8参照）。さらに、経口投与が可能なOX1およびOX2受容体と同程度に拮抗する物質の投与により、運動量の減少、入眠潜時の短縮、 n REM睡眠量およびREM睡眠量の増加が報告されている（非特許文献9および非特許文献10参照）。

OX受容体拮抗作用化合物として、特許文献1にはピラゾール誘導体が開示されているが、本願記載のピラゾール一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物についての開示はない。また、OX受容体拮抗作用化合物としては、例えば総説として非特許文献11に記載の種々の構造を有する化合物が知られているが、本願記載のヘテロ芳香環一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物についての開示はない。一方、特許文献2にはピラゾール-エチルアミド骨格を有する化合物が開示されているが、特許文献2及び特許文献3にはOX受容体拮抗作用に関する開示や本願記載のヘテロ芳香環一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物の開示はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO2003/002559号公報

特許文献2：WO2008/062878号公報

特許文献3 : WO 2 0 1 1 / 0 5 1 5 4 0 号公報

[0006] 非特許文献1 : Zhu Y et al., J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

非特許文献2 : Zeitzer JM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

非特許文献3 : Marcus JN et al., J. Comp. Neurol., 435, 6-25, 2001.

非特許文献4 : Trivedi JP et al., FEBS Lett., 438, 71-75, 1998.

非特許文献5 : Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

非特許文献6 : Hagan JJ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

非特許文献7 : Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

非特許文献8 : Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

非特許文献9 : Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

非特許文献10 : Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

非特許文献11 : John G et al., ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、OX受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬を提供することにある。さらに詳しくは、優れたOX受容体拮抗作用と共に優れた薬物動態及び安全性を示す新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らはオレキシン受容体に対し拮抗作用を有する新規な骨格の化合物につき鋭意検討した結果、下記に示す式で表されるある種の分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体に優れたOX受容体拮抗作用があることを見出し、本

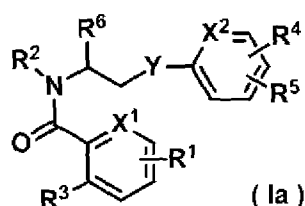
発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1)

式 (I a)

[化1]

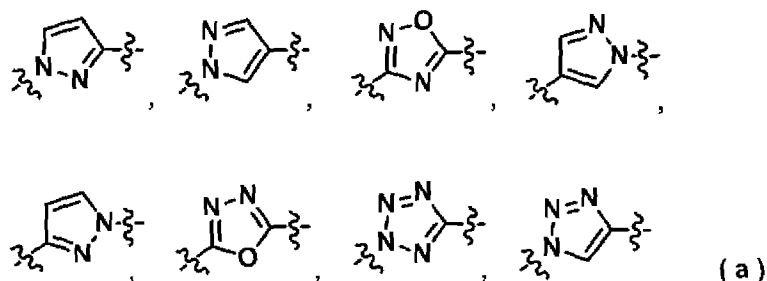


(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化2]



R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、

R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

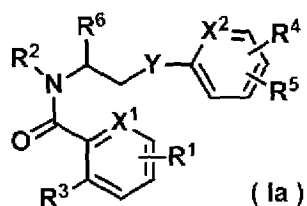
R⁴及びR⁵は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、水酸基、又はC₁₋₆アルコキシ基を示し、

R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(2) 式 (1a)

[0009] [化3]

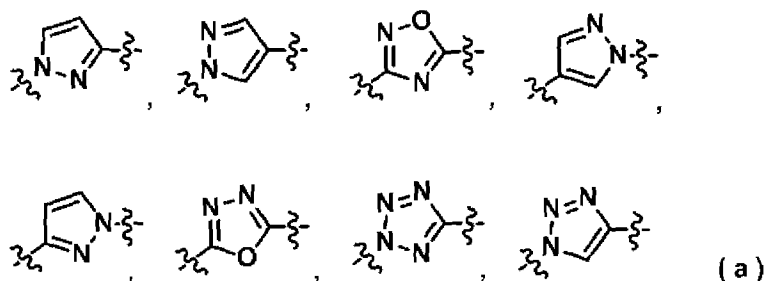


(式中、

X^1 及び X^2 は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[0010] [化4]



R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^2 は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、

R^3 は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

R^4 は、ハロゲン原子を示し、

R^5 は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す)

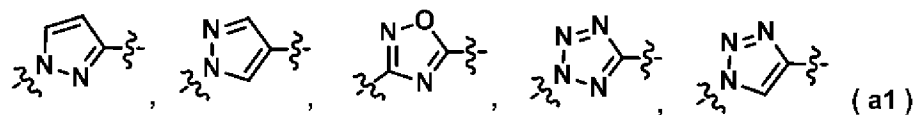
で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(3) 上記式 (1a) において、

Yが下記式群 (a1) のいずれかの構造である (1) 又は (2) に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[0011]

[化5]



(4) 上記式 (I a) において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である (1) ~ (3) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(5) 上記式 (I a) において、

R²が、メチル基、又はエチル基 (該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されてもよい) である (1) ~ (4) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(6) 上記式 (I a) において、

R⁴が、フッ素原子である (1) ~ (5) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(7) 上記式 (I a) において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である (1) ~ (6) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

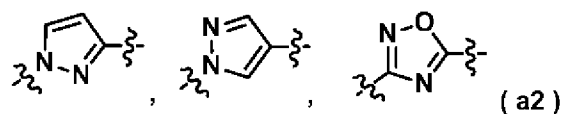
(8) 上記式 (I a) において、

R⁶が、C₁₋₃アルキル基である (1) ~ (7) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(9) 上記式 (I a) において、

Y が下記式群 (a 2) のいずれかの構造である (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[0012] [化6]

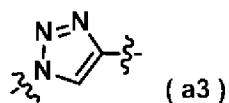


(10) 上記式 (I a) において、

Y が下記式 (a 3) である (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の化合物、

又はその医薬上許容される塩。

[0013] [化7]



(1 1) 上記式 (I a) において、

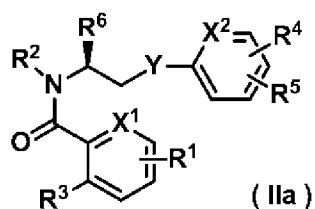
R^2 が、エチル基である (1) ~ (1 0) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(1 2) 上記式 (I a) において、

R^6 が、メチル基である (1) ~ (1 1) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(1 3) 上記式 (I a) が、式 (I I a)

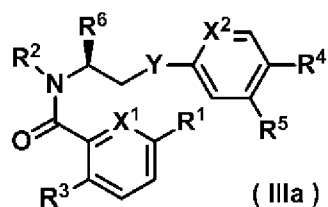
[0014] [化8]



で表される (1) ~ (1 2) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(1 4) 上記式 (I a) が、式 (I I I a)

[0015] [化9]

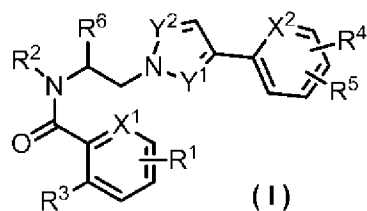


で表される (1) ~ (1 3) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(1 5) 式 (I)

[0016]

[化10]



(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、Y¹及びY²は、いずれか一方が窒素原子、他方がC Hを示し、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、R²は、C₁₋₆アルキル基を示し、R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、R⁴は、ハロゲン原子を示し、R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(16) 上記式(I)において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である(15)に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(17) 上記式(I)において、

R²が、メチル基、又はエチル基である(15)又は(16)いずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(18) 上記式(I)において、

R⁴が、フッ素原子である(15)～(17)のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(19) 上記式(I)において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である(15)～(18)のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(20) 上記式(I)において、

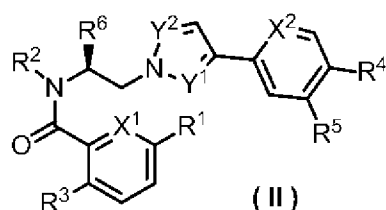
R⁶が、C₁₋₃アルキル基である（１５）～（１９）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２１）上記式（１）において、

R⁶が、メチル基である（１５）～（２０）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２２）上記式（１）が、式（１１）

[0017] [化11]



で表される（１５）～（２１）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２３）上記（１）に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか１種又は２種以上の混合物。

N-エチル-N- { (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル} -6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル} -N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-N- { (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-

イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- {(2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- {(2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-2-フルオロ-N- {(2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-4-フルオロ-N- {(2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- {(2S) - 1 - [3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3-

(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N-{(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N,5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N,5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-2-イル}-N,5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-6-メチル-3-(2H

ー 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3-
(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサ
ミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール
- 1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2H-1,
2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2H
- 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフ
ェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピ
リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-5-フルオロ-2
- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1
H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2- (ピ
リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-フルオロ-N-メチル-2
- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピ
リジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
- 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イ
ル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-

2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
5-クロロ-N-エチル-N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
、
N- { (2S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-

メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-N, 5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H

− 1, 2, 3 − トリアゾール − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 6 − メチル − 3 − (ピリミジン − 2 − イル) ピリジン − 2 − カルボキサミド、
N − エチル − 5 − フルオロ − N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 2 − (ピリミジン − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 2 − (ピリミジン − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 5 − メチル − 2 − (ピリミジン − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − N − { (2 S) − 1 − [5 − (5 − フルオロピリジン − 2 − イル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 2 − (2 H − 1, 2, 3 − トリアゾール − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − 5 − フルオロ − N − { (2 S) − 1 − [5 − (5 − フルオロピリジン − 2 − イル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 2 − (2 H − 1, 2, 3 − トリアゾール − 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル − N − { (2 S) − 1 − [5 − (5 − フルオロピリジン − 2 − イル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − 6 − メチル − 3 − (2 H − 1, 2, 3 − トリアゾール − 2 − イル) ピリジン − 2 − カルボキサミド、
N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキサジアゾール − 3 − イル] プロパン − 2 − イル} − N, 5 − ジメチル − 2 − (2 H − 1, 2, 3 − トリアゾール − 2 − イル) ベンズアミド、
N − { (2 S) − 1 − [5 − (4 − フルオロフェニル) − 1, 2, 4 − オキ

サジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H

－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －6－メチル－3－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ピリジン－2－カルボキサミド、

N－エチル－5－フルオロ－N－{（2S）－1－[4－（4－フルオロフェニル）－1H－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－エチル－N－{（2S）－1－[5－（5－フルオロピリジン－2－イル）－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－エチル－5－フルオロ－N－{（2S）－1－[5－（5－フルオロピリジン－2－イル）－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－エチル－N－{（2S）－1－[5－（5－フルオロピリジン－2－イル）－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－（ピリミジン－2－イル）ベンズアミド、

N－[2－（ジメチルアミノ）エチル]－N－{（2S）－1－[4－（4－フルオロフェニル）－1H－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－{（2S）－1－[4－（4－フルオロフェニル）－1H－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－N－[2－（メチルスルホニル）エチル]－2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－{（2S）－1－[4－（4－クロロフェニル）－1H－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －N－エチル－5－メチル－2－（2H－1， 2， 3－トリアゾール－2－イル）ベンズアミド、

N－エチル－N－{（2S）－1－[4－（3－ヒドロキシフェニル）－1H－1， 2， 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メ

チル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-{(2S)-1-[4-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-(4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパン-2-イル]-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド。

(24) 上記(1)～(23)いずれか1つに記載の化合物、又はその医薬

上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(25) 上記(1)～(23)いずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

発明の効果

[0018] 本発明の分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体は、OX受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

発明を実施するための形態

[0019] 本明細書において用いる用語は、以下の意味である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、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、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル基等を挙げることができる。

「C₁₋₃アルキル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～3個のアルキル基を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピル基である。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルコキシ基を意味し、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、sec-ブトキシ、tert-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、tert-ペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」で置換されたスルホニル基を意味し、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、sec-ブチルスルホニル、tert-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、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル等の基を挙げることができる。

「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノ基を意味し、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(イソプロピル)アミノ等の基を挙げることができる。

[0020] 本明細書中における「睡眠障害」とは、入眠時、睡眠持続相又は覚醒時の障害であり、例えば、不眠症等を挙げることができる。また、不眠症の分類としては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害等を挙げることができる。

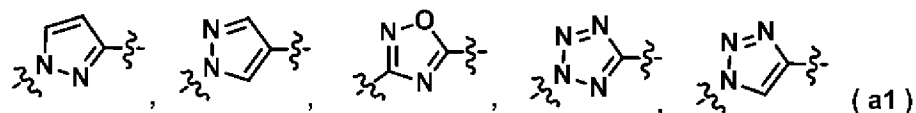
[0021] 本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剂的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、或いは、酢酸、安息香酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、マンデル酸、グルコン酸、ガラクトアル酸、グルコヘプトン酸、グリコール酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩が含まれる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0022] 本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

Yは、下記式群(a1)のいずれかの構造である化合物が好ましく、

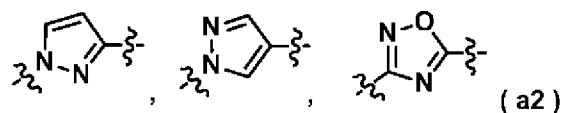
[0023]

[化12]



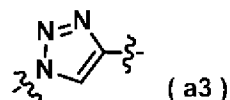
下記式群（a 2）のいずれかの構造である化合物がさらに好ましい。

[0024] [化13]



Yは、別の態様として、下記式（a 3）の構造である化合物が好ましい。

[0025] [化14]



R¹は、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である化合物が好ましい。

R²は、メチル基、又はエチル基（該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）である化合物が好ましく、エチル基である化合物がさらに好ましい。

R³は、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、又はピリミジン-2-イル基である化合物が好ましい。

R⁴は、フッ素原子である化合物が好ましい。

R⁵は、水素原子又はフッ素原子である化合物が好ましい。

R⁶は、C₁₋₃アルキル基である化合物が好ましく、メチル基である化合物がより好ましい。また、R⁶の置換位置の立体配置は（S）-体である化合物が好ましい。

本発明化合物中の好ましい化合物の例として、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル

ル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-2-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-(ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-4-フルオロ-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- {(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- {(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N,5-ジメチル-2-(

2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-
ピラゾール-1-イル] ブタン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2- (2
H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル)
-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-
2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1 H-
ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3- (2 H-
1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-6-メチル-3-
(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサ
ミド、
N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール
-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 6-ジメチル-3- (2 H-1,
2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 6-ジメチル-3- (2 H-
1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフ
ェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (ピ
リミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-5-フルオロ-2-
- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
5-フルオロ-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1
H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-2- (ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-フルオロ-N-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

5-クロロ-N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-

ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズ

アミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H

ー 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - N - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 -クロロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - N - エチル - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (ピリジン - 2 -イル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - [(2 S) - 1 - (4 -フェニル - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル) プロパン - 2 -イル] - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 -フルオロ - 3 -メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 -ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メ

チルー 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、
N - エチルー N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチルー 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、
N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチルー 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

又はその医薬上許容される塩が挙げられる。

なお、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

[0026] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

本発明に係る化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、ハロゲン原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、皮膚貼付剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第 15 改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢、体重、及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理学的に許容されるキャリアー、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タル

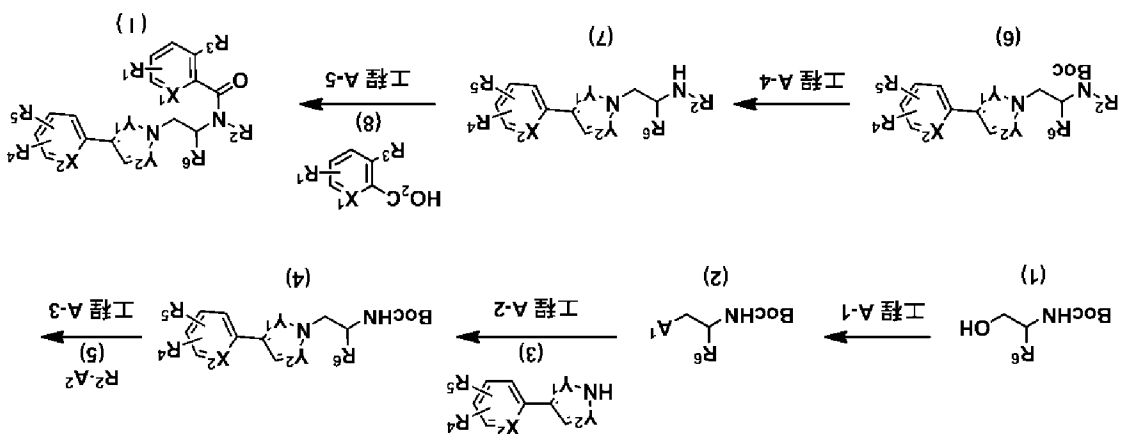
ク)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム)、その他薬理的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することができる。

[0027] 本発明の化合物(1)及び(1a)の代表的な製造法を以下のスキームA~Jに示す。以下の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。なお、以下の製造法の例示において、化合物は反応に支障にならない塩を形成しても良い。

スキームA

[0028] [化15]



[0029] (式中、A¹及びA²は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同義である。)

[0030] Engineering A-1: 化合物(2)は、化合物(1)のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換することで得ることができる。Engineering A-1における反応としては、例えばクロロ化、ブロモ化、ヨード化、メタンスルホニルオキシ化、p-トルエンスルホニルオキシ化等が挙げられる。クロロ化反応の例としては、例えば塩化メタンスルホニル等を用いて脱離基とした後、塩素原子で置換する方法が挙げられる。更に四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法

、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法等が挙げられる。この際、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩化物を添加しても良い。ブロモ化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。化合物（１）のメタンスルホニル化、*p*-トルエンスルホニル化は、それぞれ例えば塩化メタンスルホニル、塩化*p*-トルエンスルホニル等を用いて行うことができる。これらの反応の際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、反応は−８０℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて行うことができる。

[0031] 工程Ａ－２：化合物（４）は、化合物（２）と化合物（３）を反応させることにより得ることができる。工程Ａ－２における反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド等の有機塩基存在下、−８０℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

[0032] 工程Ａ－３：化合物（６）は、化合物（４）のアルキル化反応により得ることができる。工程Ａ－３における反応は、一般的なアミドのアルキル化の方法により実施できる。本反応で用いられる塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、*tert*-ブトシカリウム等の金属低級アルコキシドが挙げられる。本反応で用いられる溶

媒としてはテトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃で行うことができる。

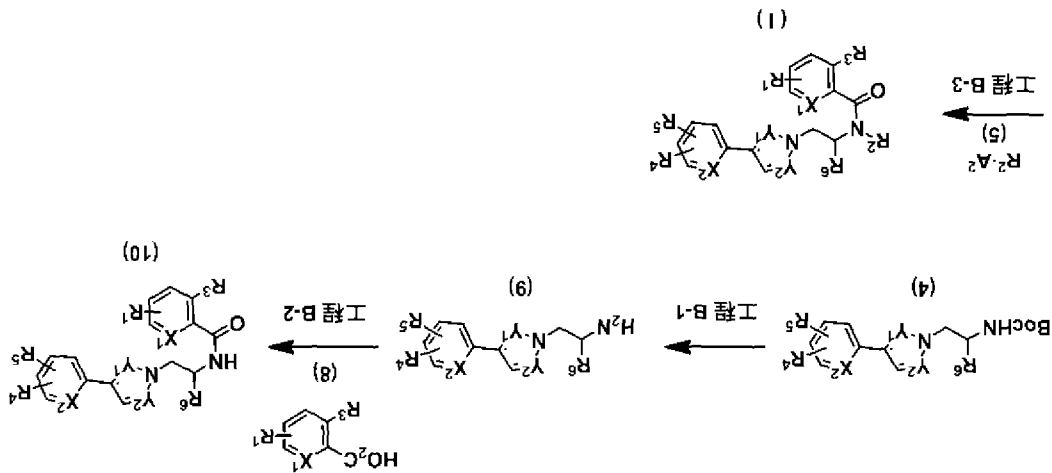
[0033] 工程A-4：化合物(7)は、化合物(6)を塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、tert-ブトキシカルボニル基の脱保護により得ることができる。工程A-3における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及びT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。

[0034] 工程A-5：本発明化合物(1)は、アミン化合物(7)とカルボン酸化合物(8)との縮合反応により得ることができる。工程A-5における反応は、一般的なカルボン酸とアミンとのアミド化の方法により実施できる。例えば、カルボン酸をカルボン酸クロリドやカルボン酸ブロミド等のカルボン酸ハライドに導いた後にアミンと反応させる方法、及びカルボン酸を脱水縮合剤存在下、アミンと反応させる方法等が挙げられる。これらの反応は塩基の存在下又は非存在下、溶媒中で行うことができる。本反応で用いられるハロゲン化剤として、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン又はオキシ臭化リン等を挙げることができる。また、本反応で用いられる脱水縮合剤としては、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(EDC·HCl)、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・ヘキサフルオロホスファート(HATU)、プロパンホスホニックアシッドアンハイドライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DDC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。本反応で用いられる溶媒としては、テト

ラビトロファンや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～80℃で行うことができる。

スキームB

[0035] [化16]



[0036] (式中、記号は前記と同義である。)

本発明化合物 (1) は、別法としてスキームBに示す方法で製造することができる。

[0037] 工程B-1: 化合物 (9) は、化合物 (4) を酸の存在下、tert-ブト

キシカルボニル基の脱保護により得ることができる。工程B-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0038] 工程B-2: 化合物 (10) は、カルボン酸化合物 (8) とアミン化合物 (9) との縮合反応により得ることができる。工程B-2における反応は、工

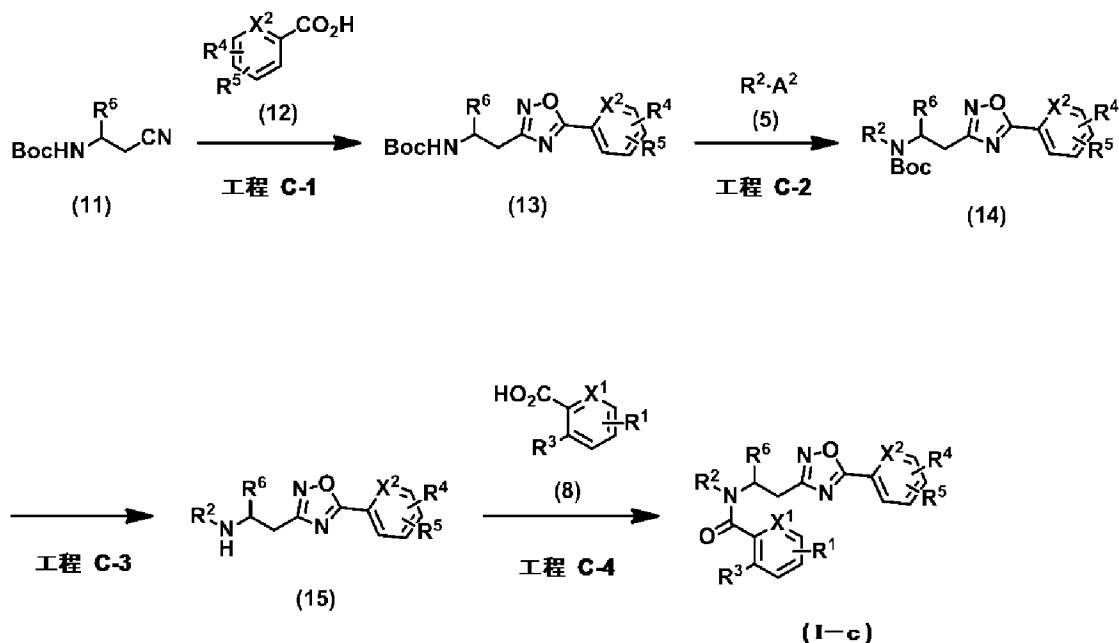
程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0039] 工程B-3: 本発明化合物 (1) は、化合物 (10) のアルキル化反応によ

り得ることができる。工程B-3における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームC

[0040] [化17]



[0041] (式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-c) で表される本発明化合物は、スキームCに示す方法で製造することができる。

[0042] 工程C-1：化合物(13)は、化合物(11)のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程C-1における反応は最初にシアノ化合物(11)をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、ヒドロキシルアミン又はその塩酸塩で処理することでアミドオキシム化した後、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、カルボン酸化合物(12)及び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、ジシクロヘキシルカルボジイミド、又はカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤と反応させる条件で実施できる。

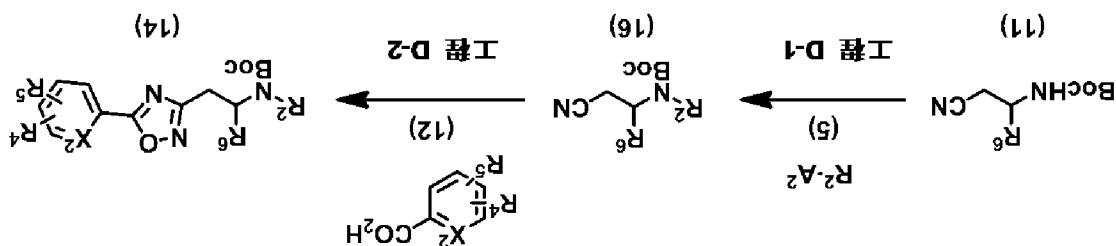
[0043] 工程 C-2 : 化合物 (14) は、化合物 (13) のアルキル化反応により得ることができる。工程 C-2 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

[0044] 工程 C-3 : 化合物 (15) は、化合物 (14) を酸と反応させることにより得られる。工程 C-3 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0045] 工程 C-4 : 本発明化合物 (1-c) は、化合物 (15) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 C-4 における反応は、工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム D

[0046] [化18]



[0047] (式中、記号は前記と同義である。)

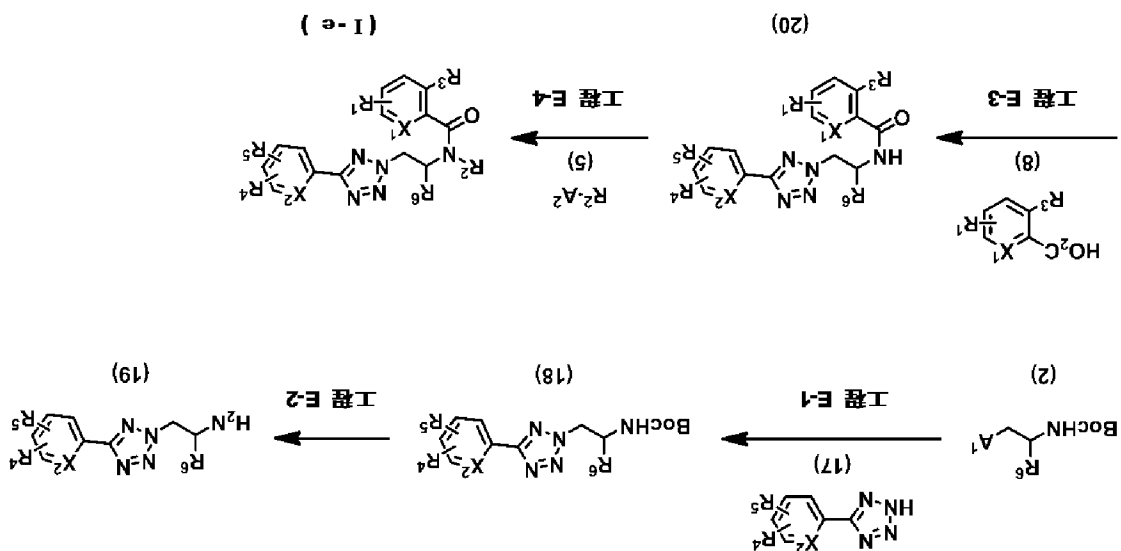
中間体 (14) は、スキーム D に示す方法でも製造することができる。工程 D-1 : 化合物 (16) は、化合物 (11) のアルキル化反応により得ることができる。工程 D-1 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

[0048] 工程 D-2 : 化合物 (14) は、化合物 (16) のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程 D-2 における反応は、工程 C-1 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム E

[0049]

[化19]



[0050] (式中、記号は前記と同義である。)

式 (1-e) で表される本発明化合物は、スキームEに示す方法で製造することができる。

工程E-1：化合物 (18) は、化合物 (2) と化合物 (17) を反応させることにより得ることができる。工程E-1における反応は、工程A-2と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程E-2：化合物 (19) は、化合物 (18) を酸と反応させることにより得られる。工程E-2における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

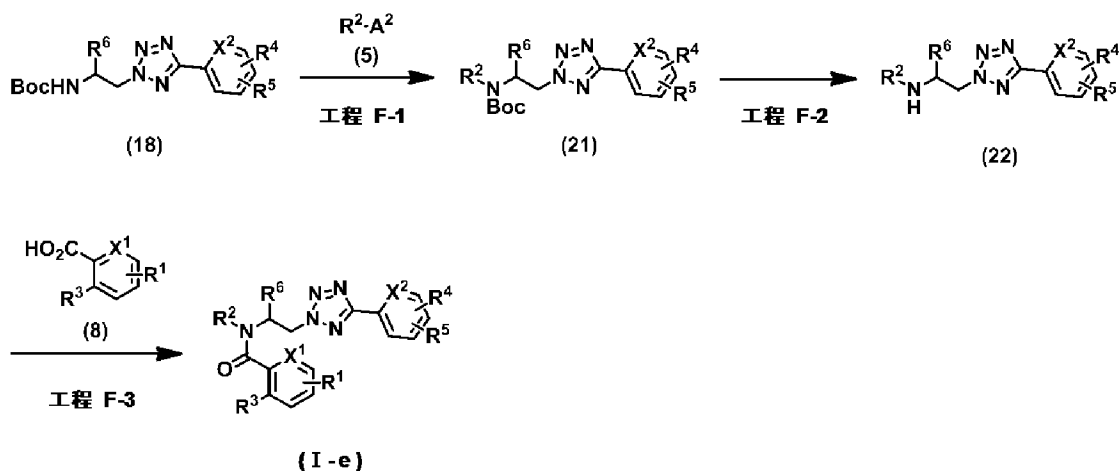
工程E-3：化合物 (20) は、化合物 (19) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程E-3における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

工程E-4：本発明化合物 (1-e) は、化合物 (20) のアルキル化反応により得ることができる。工程E-4における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

スキームF

[0054]

[化20]



(式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-e) で表される本発明化合物は、スキーム F に示す方法で製造することができる。

[0055] 工程 F-1 : 化合物 (21) は、化合物 (18) のアルキル化反応により得ることができる。工程 F-1 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

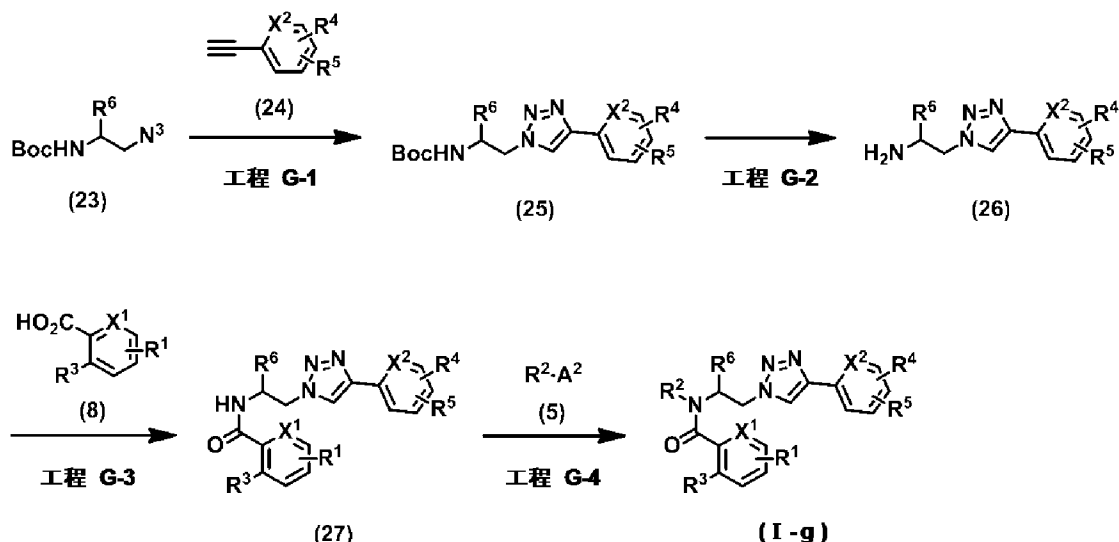
[0056] 工程 F-2 : 化合物 (22) は、化合物 (21) を酸と反応させることにより得られる。工程 F-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0057] 工程 F-3 : 本発明化合物 (I-e) は、化合物 (22) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 F-3 における反応は、工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム G

[0058]

[化21]



(式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-g) で表される本発明化合物は、スキーム G に示す方法で製造することができる。

[0059] 工程 G-1：化合物 (25) は化合物 (23) と化合物 (24) の 1, 3-双極子付加環化反応により得ることができる。工程 G-1 における反応は、還元剤存在下、銅触媒で処理する方法により実施できる。本反応で用いられる還元剤としては (L)-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム等が挙げられる。本反応で用いられる銅触媒としては硫酸銅、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅等が挙げられる。銅触媒としてハロゲン化銅を用いた場合は塩基が必要となり、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常 0℃～150℃、好ましくは 25℃～100℃で行うことができる。

[0060] 工程 G-2：化合物 (26) は化合物 (25) を酸と反応させることにより得ることができる。工程 G-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件

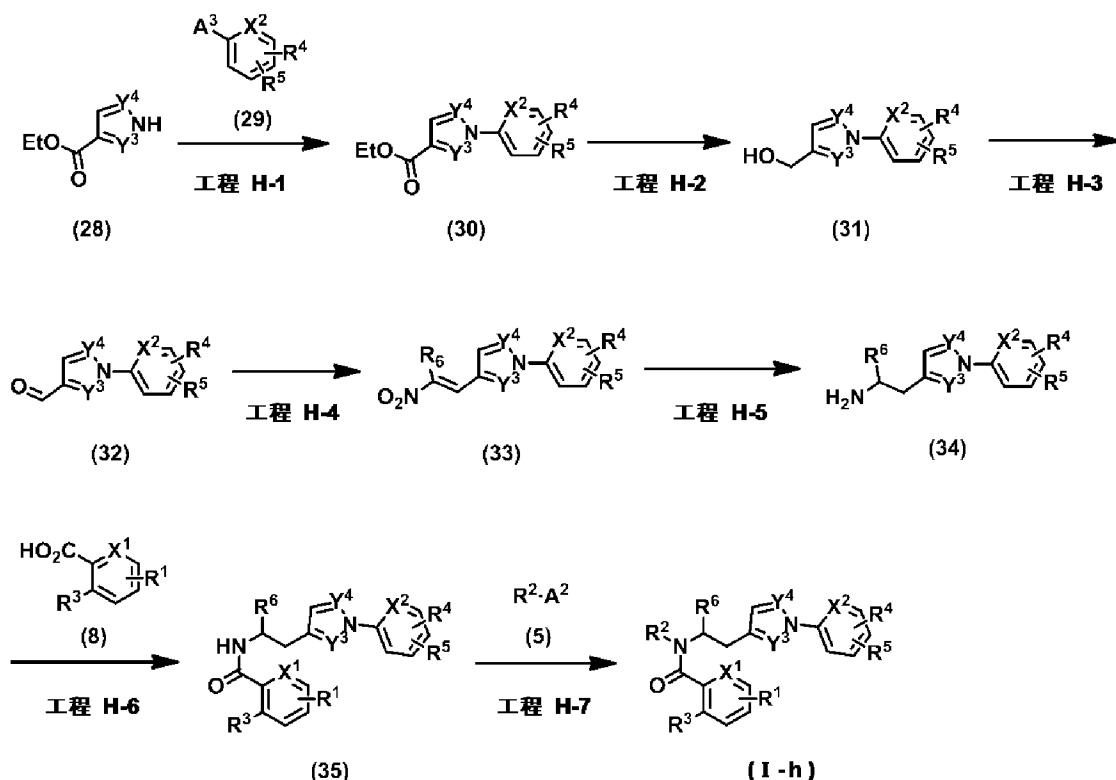
に従って行うことができる。

[0061] 工程G-3：化合物(27)は化合物(26)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程G-3における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0062] 工程G-4：本発明化合物(1-g)は化合物(27)のアルキル化反応により得ることができる。工程G-4における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

スキームH

[0063] [化22]



[0064] (式中、Y³及びY⁴は、いずれか一方が窒素原子、他方がC Hを示し、A³は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。その他の記号は前記と同義である。)

式(1-h)で表される本発明化合物は、スキームHに示す方法で製造することができる。

工程H-1：化合物（30）は、化合物（28）と化合物（29）のカップリング反応により得ることができる。工程H-1における反応は塩基の存在下、触媒及びリガンドを用いてアゾール化合物の窒素原子への芳香環置換を行う一般的方法により実施できる。例えば、Synlett, 2003, 15, 2428-2439. に記載の方法又はそれに準じた方法が挙げられる。本反応で用いられる触媒としては、銅（0）、ヨウ化銅（I）、塩化銅（I）、酸化銅（I）等の銅触媒が挙げられる。本反応で用いられるリガンドとしては、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン、2-アミノピリジン、1, 10-フェナンスロリン、2-ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム等が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～100℃で行うことができる。

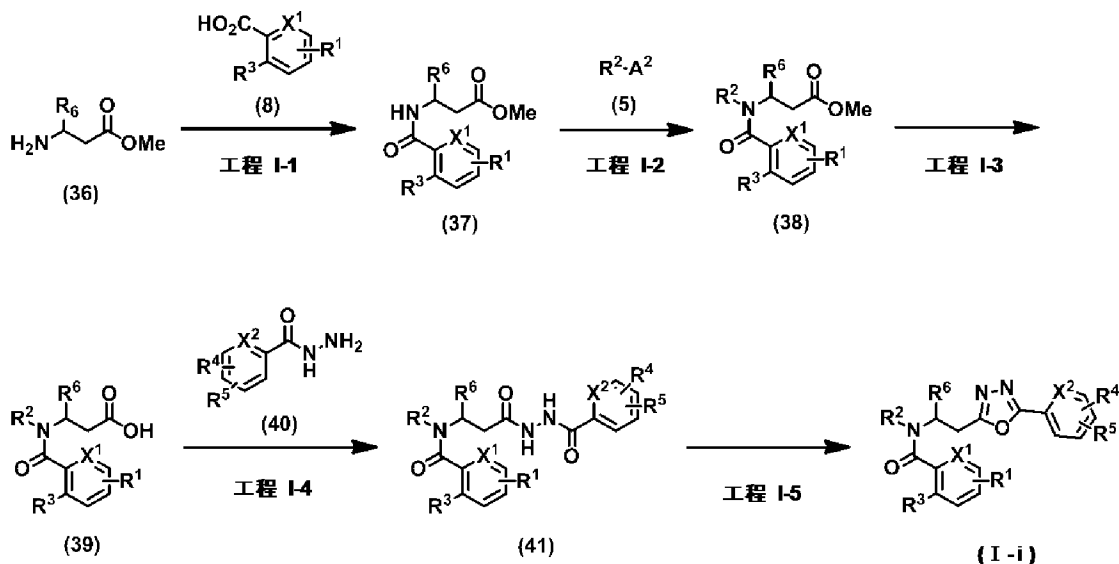
[0065] 工程H-2：化合物（31）は、化合物（30）のエステルの還元反応により得ることができる。工程H-2における反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒又はトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤と反応させる条件で実施できる。本反応は-80℃～150℃、好ましくは0℃～25℃で行うことができる。

- [0066] 工程H-3：化合物(32)は、化合物(31)の水酸基の酸化反応により得ることができる。工程H-3における反応はジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド又はアセトニトリル中、デスマーチン試薬、2-ヨードキシ安息香酸等の超原子価ヨウ素化合物、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等のクロム酸塩、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、二酸化マンガン等の酸化剤と反応させる条件で実施できる。本反応は0℃～150℃、好ましくは25℃～80℃で行うことができる。
- [0067] 工程H-4：化合物(33)は、化合物(32)とニトロアルカン($R^6-CH_2-NO_2$)の縮合反応により得ることができる。工程H-4における反応は、クロロホルム等のハロゲン系溶媒やテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中、または無溶媒で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下、ニトロアルカン($R^6-CH_2-NO_2$)と反応させる条件で実施できる。本反応は、0℃～50℃で行うことができる。
- [0068] 工程H-5：化合物(34)は、化合物(33)の二重結合およびニトロ基の還元反応により得ることができる。工程H-5における反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル又はそれらの混合溶媒中、パラジウムや白金等の金属触媒存在下で水素雰囲気下、還元する条件で実施できる。本反応は25℃～80℃で行うことができる。または、工程H-2と同様の反応条件によっても実施可能である。
- [0069] 工程H-6：化合物(35)は、化合物(34)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程H-6における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。
- [0070] 工程H-7：本発明化合物(1-h)は、化合物(35)のアルキル化反応

により得ることができる。工程H-7における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

スキーム I

[0071] [化23]



[0072] (式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-i) で表される本発明化合物は、スキーム I に示す方法で製造することができる。

工程 I-1 : 化合物 (37) は化合物 (36) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 I-1 における反応は工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0073] 工程 I-2 : 化合物 (38) は化合物 (37) のアルキル化反応により得ることができる。工程 I-2 における反応は工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

[0074] 工程 I-3 : 化合物 (39) は化合物 (38) の加水分解反応により得ることができる。工程 I-3 における反応は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、および T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis. 等に記載されている反応条件により実施できる。例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いて加水分解する方法等が挙げられる。

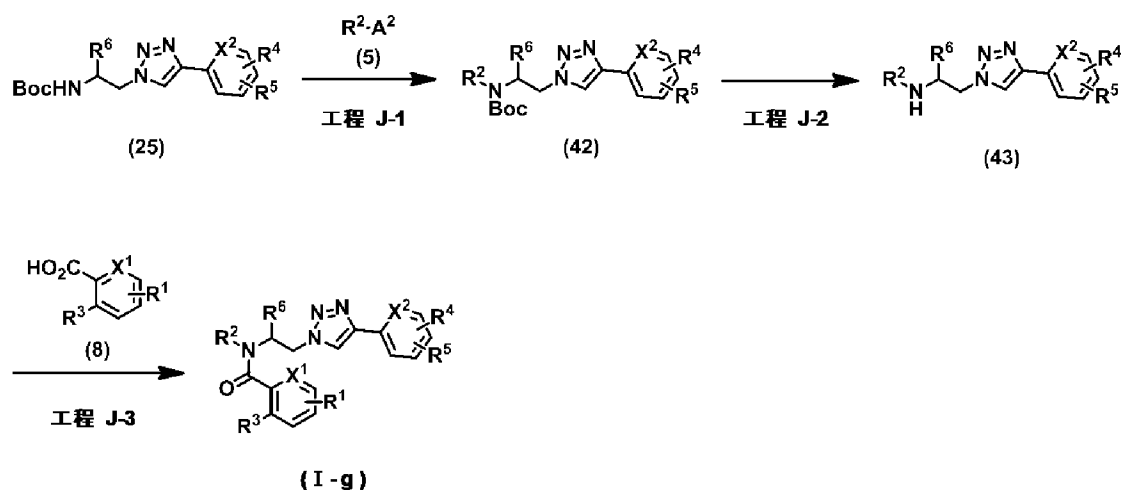
本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は0℃～100℃で行うことができる。

[0075] 工程I-4：化合物(41)は化合物(39)と化合物(40)の縮合反応により得ることができる。工程I-4における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0076] 工程I-5：本発明化合物(I-i)は化合物(41)の脱水環化反応により得ることができる。工程I-5における反応はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒中、オキシ塩化リン、硫酸、バージェス試薬等の脱水剤と反応させる条件で実施できる。本反応は25℃～100℃で行うことができる。

スキームJ

[0077] [化24]



[0078] (式中、記号は前記と同義である。)

式(I-g)で表される本発明化合物は、スキームJに示す方法で製造することができる。

工程J-1：化合物(42)は、化合物(25)のアルキル化反応により得ることができる。工程J-1における反応は、工程A-3と同様の反応条件

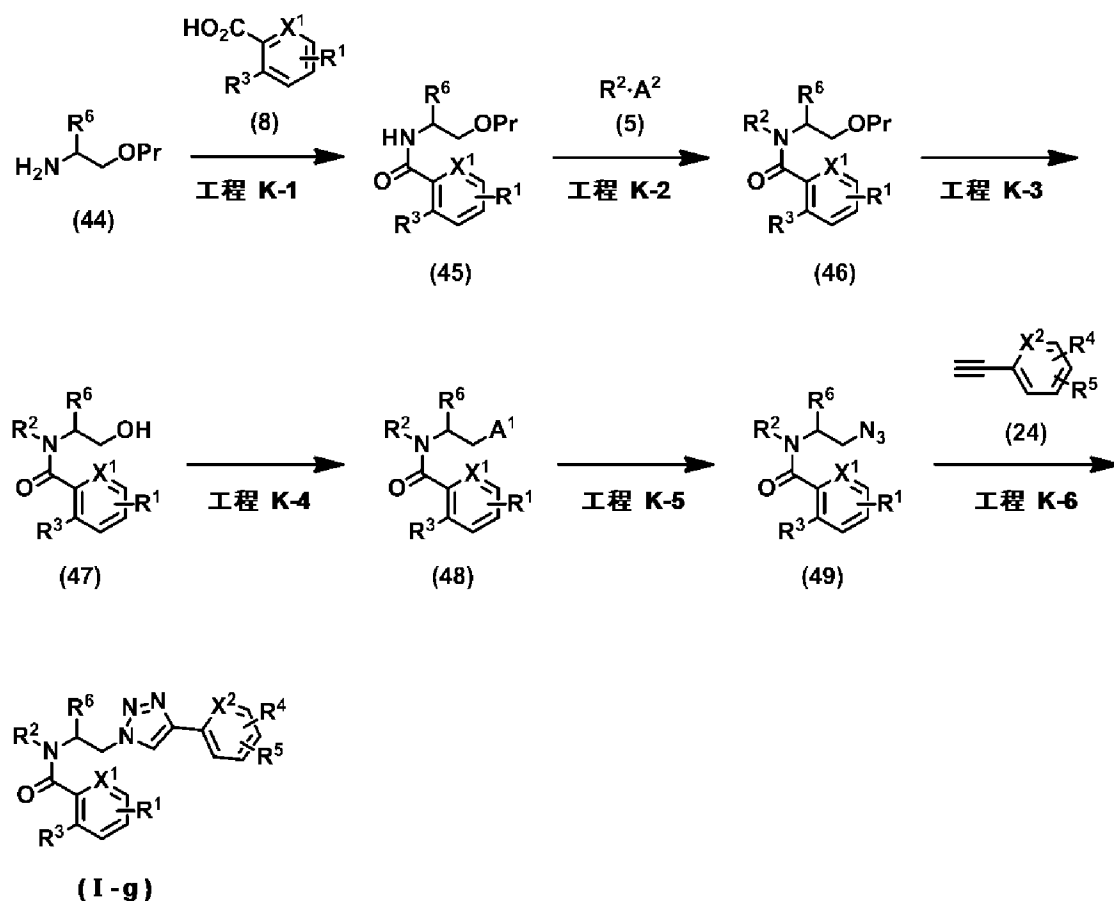
に従って実施できる。

[0079] 工程 J-2 : 化合物 (43) は、化合物 (42) を酸と反応させることにより得られる。工程 J-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0080] 工程 J-3 : 本発明化合物 (I-g) は、化合物 (43) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 J-3 における反応は、工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム K

[0081] [化25]



[0082] (式中、Prは、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的なヒドロキシ基の保護基を示す。その他の記号は前記と同義である。)

式 (I-g) で表される本発明化合物は、スキーム K に示す方法で製造する

ことができる。

工程K-1：化合物（45）は化合物（44）と化合物（8）の縮合反応により得ることができる。工程K-1における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0083] 工程K-2：化合物（46）は化合物（45）のアルキル化反応により得ることができる。工程K-2における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0084] 工程K-3：化合物（47）は化合物（46）のヒドロキシ基の保護基を除去することにより得られる。工程K-3における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及び T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。化合物（46）のPrがメトキシメチル基等のアセタール系保護基である場合、塩酸等の酸と反応させることにより化合物（47）を得ることができる。

[0085] 工程K-4：化合物（48）は、化合物（47）のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換することで得ることができる。工程K-4における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

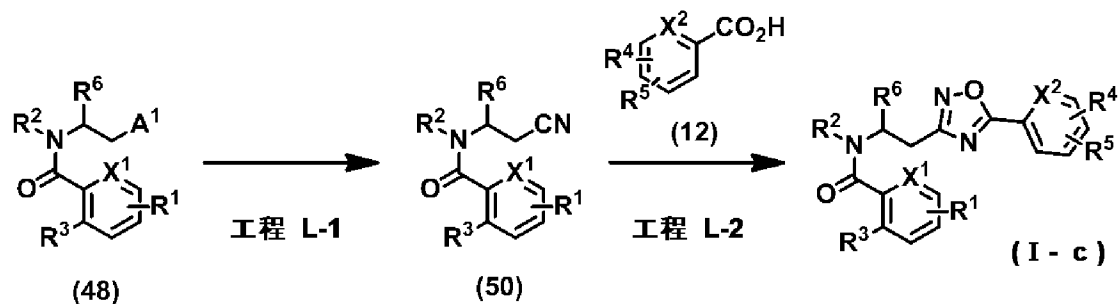
[0086] 工程K-5：化合物（49）は化合物（48）の脱離基をアジ化物イオンで置換することにより得ることができる。工程K-5における反応には、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒や、水、テトラヒドロフラン等、もしくはこれらの混合溶媒を溶媒として用いることができる。反応温度は0℃付近～反応溶媒の沸点付近で実施できるが、50℃～80℃が好ましい。

[0087] 工程K-6：本発明化合物（1-g）は化合物（49）と化合物（24）の1,3-双極子付加環化反応により得ることができる。工程K-6における反応は工程G-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームL

[0088]

[化26]



[0089] (式中、記号は前記と同義である。)

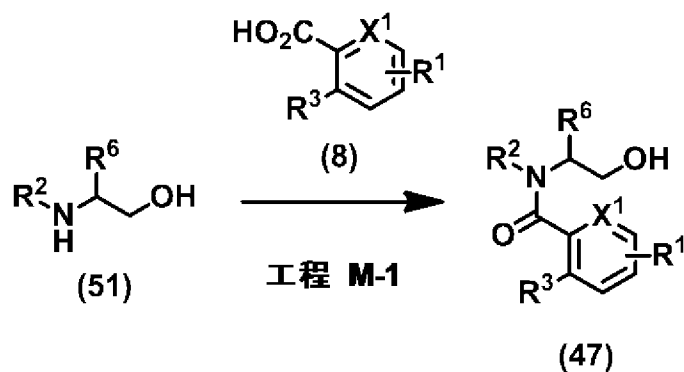
式 (I - c) で表される本発明化合物は、スキーム L に示す方法で製造することができる。

工程 L - 1 : 化合物 (50) は化合物 (48) の脱離基を無機シアン化物で置換することにより得られる。工程 L - 1 における反応は、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒や MeOH 等のアルコール、水、テトラヒドロフラン、もしくはこれらの混合溶媒中でシアン化ナトリウムやシアン化カリウムを用いることで実施できる。反応温度は室温付近～反応溶媒の沸点付近、好ましくは 50℃～100℃で実施する。

[0090] 工程 L - 2 : 本発明化合物 (I - c) は化合物 (50) のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程 L - 2 における反応は、工程 C - 1 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム M

[0091] [化27]



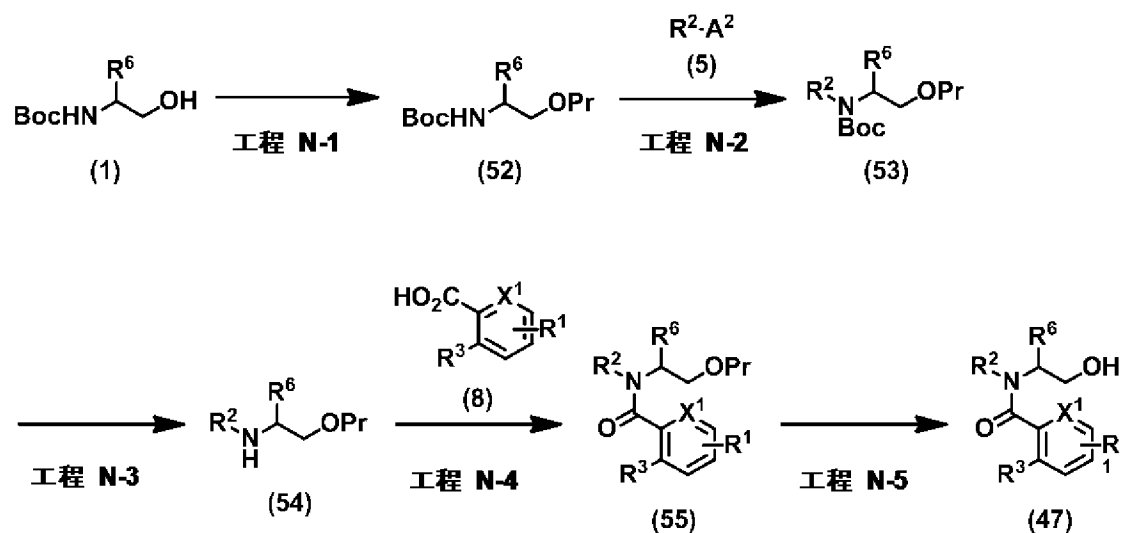
[0092] (式中、記号は前記と同義である。)

中間体(47)は、スキームMに示す方法でも製造することができる。

工程M-1：化合物(47)は化合物(51)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程M-1における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームN

[0093] [化28]



[0094] (式中、記号は前記と同義である。)

中間体(47)は、スキームNに示す方法でも製造することができる。

工程N-1：化合物(52)は化合物(1)のヒドロキシ基を保護することにより得られる。工程N-1における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及びT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。例えば、化合物(52)の保護基がベンゾイル基等のアシル系保護基である場合、塩化ベンゾイル等のハロゲン化アシルや安息香酸無水物、無水酢酸等をピリジンやトリエチルアミン等の有機塩基とともに反応させることにより得ることができる。

[0095] 工程N-2：化合物(53)は化合物(52)のアルキル化反応により得ることができる。工程N-2における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0096] 工程N-3: 化合物(54)は、化合物(53)を酸と反応させることにより得られる。工程N-3における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0097] 工程N-4: 化合物(55)は化合物(54)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程N-4における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0098] 工程N-5: 化合物(47)は化合物(55)のヒドロキシ基の保護基を除去することにより得られる。工程N-5における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及び T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。例えば化合物(55)のPrがベンゾイル基等のアシル系保護基である場合、化合物(47)は化合物(55)を水酸化カリウムや水酸化ナトリウム等の塩基と反応させることにより得られる。

実施例

[0099] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、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。

[0100] 以下の参考例及び実施例においてカラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「KP-Sil」にはBiotage社SNAPCartridge KP-Sil、「HP-Sil」にはBiotage社SNAPCartridge HP-Sil、「SNAP Ultra」にはBiotage社SNAPCartridge SNAP Ultra、「KP-NH」にはBiotage社SNAPCartridge KP-NH、「Grace」にはGrace社Reveleris Silica Flash Cartridge、「Grace NH」にはGrace社Reveleris Amino Flash Cartridgeを使用した。

[0101] 以下の参考例及び実施例の後処理操作の際の「ISOLUTE Phase Separator」にはBiotage社ISOLUTE Phase Separatorを使用した。

e Separatorを使用した。

[0102] 以下の参考例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合がある。

機械：Gilson社 preparative HPLC system

カラム：資生堂 Capcellpak C18 MGII 5 μ m 20×150 mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、22分（A液／B液＝20／80）、25分（A液／B液＝10／90）

流速：20 mL/min、検出法：UV 254 nm

[0103] 以下の参考例および実施例において、高速液体クロマトグラフィーマスペクトル（LCMS）は以下の2種類の条件のいずれかにより測定した。

条件1

測定機械：MicroMass社 Platform LCおよびAgilent社 Agilent 1100

カラム：Waters社 SunFire C18 2.5 μ m 4.6×50 mm

溶媒：0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、0.5分（A液／B液＝90／10）、5.5分（A液／B液＝20／80）、6.0分（A液／B液＝1／99）、6.3分（A液／B液＝1／99）

流速：1 mL/min、検出法：254 nm

イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI：Electron Spray Ionization）

条件 2

測定機械：Agilent 社 Agilent 2900 及び Agilent 6150

カラム：Waters 社 Acquity CSH C18 1.7 μ m
2.1 x 50 mm

溶媒：A 液；0.1%ギ酸含有水、B 液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝80／20）、1.2～1.4 分（A 液／B 液＝1／99）

流速：0.8 mL/min、検出法：UV 254 nm

イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI：Electron Spray Ionization）

[0104] 以下の参考例および実施例において、マスペクトル（MS）は以下の条件により測定した。

MS 測定機器：島津社 LCMS-2010EV あるいは Micromass 社 Platform LC

以下の参考例および実施例において、化合物名は ACD/Name（ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

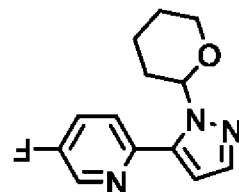
[0105] 参考例及び実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

MgSO₄（硫酸マグネシウム）、Na₂SO₄（無水硫酸ナトリウム）、Na₂CO₃（炭酸ナトリウム）、Cs₂CO₃（炭酸セシウム）、KOH（水酸化カリウム）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、NH₄Cl（塩化アンモニウム）、DMF（N，N-ジメチルホルムアミド）、EtOAc（酢酸エチル）、CHCl₃（クロロホルム）、THF（テトラヒドロフラン）、Et₂O（ジエチルエーテル）、MeOH（メタノール）、EtOH（エタノール）、H₂O（水）、HATU [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ホスファート]、Pd（PPh₃）₄ [テトラキストリフェ

ニルホスゲンパラジウム(0)、Pd/C(パラジウム炭素)、bri
ne(飽和食塩水)、Boc(tert-ブチルカルボニル)、Ms(メ
タンスルホン)、DIPA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、
MeI(ヨウ化メチル)、EtI(ヨウ化エチル)、CuI(ヨウ化銅(I
)、NaH(水素化ナトリウム)、LAH(LiAlH₄、水素化アルミニ
ウムリチウム)、NaBH₄(水素化ホウ素ナトリウム)、HCl(塩化水素
)。

[0106] 参考例1 5-フルオロ-2-[1-(チトラクロ-2H-ピラゾ-2-
イル)-1H-ピラゾル-5-イル]ピリジン

[0107] [化29]



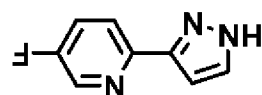
[0108] 1-(チトラクロ-2H-ピラゾ-2-イル)-5-(4,4,5,5-
-チトラメチル-1,3,2-ジオキサボラゾ-2-イル)-1H-ピラ
ゾール(100.5g, 361.3mmol)、2-プロモ-5-フルオロ
ピリジン(56.5g, 328.5mmol)およびPd(PPh₃)₄(37
.96g, 32.85mmol)のエタノール(300mL)-トルエン(

300mL)混合溶液に2M Na₂CO₃水溶液(492.7mL, 985.
4mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物に
水、EtOAcを加え室温で30分搅拌し、EtOAcを用いて抽出した。
有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別したところ
にNHシリカゲル(400g)を加えて15時間搅拌した。これを酸性シリ
カゲルで濾過(n-hexane:EtOAc=1:1→EtOAcで溶出
)し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(100g)を得た。
淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0109] 参考例2 5-フルオロ-2-(1H-ピラゾル-3-イル)ピリジン

[0110] [化30]



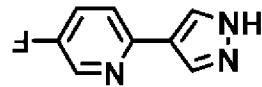
[0111] 参考例1で得られた5-フルオロ-2-[1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン(81.2g、

328.5mmol)のメタノール(250mL)溶液に4M HCl-EtOAc溶液(246.3mL、985.4mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にEtOAc(500mL)を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷し、析出物を濾取、乾燥することにより表題化合物の塩酸塩(無色固体)を得た。得られた塩酸塩に水(

700mL)、EtOAc(350mL)を加え、30分攪拌した後、分液した。得られた有機層を1.2M 塩酸(100mL)を用いて3回抽出した。水層を合わせ、8M NaOH水溶液を用いてpH=12に調整後、クロホルムを用いて抽出した。抽出した有機層をISOLUTE Phase Separatorに通し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル(300mL)を加え、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷し、析出物を濾取、乾燥することにより表題化合物(44.9g)を得た(淡桃色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 164 [M+H]⁺

[0112] 参考例3 5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン [化31] [0113]



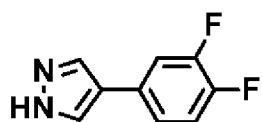
[0114] tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラソ-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(15.4g、52.5mmol)と2-フロモ-5-フルオロピリジン(8.40g、47.7mmol)の1,4-ジオキサソ溶液(100mL)にPd(PPh₃)₄(5.52g、4.77mmol)、2M Na₂CO₃水溶液

(7.1 mL、143.2 mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した後、室温で72時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にEtOAcを少量加え、濾取、乾燥することにより、表題化合物(4.9 g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 164 [M+H]⁺

[0115] 参考例4 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

[0116] [化32]

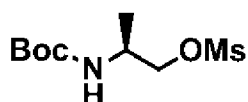


[0117] tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(2.0 g、6.80 mmol)と4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン(1.19 g、6.18 mmol)のエタノール(10 mL)-トルエン(10 mL)混合溶液にPd(PPh₃)₄(0.71 g、0.62 mmol)、2 M Na₂CO₃水溶液(9.26 mL、18.51 mmol)を加え、100℃で30分攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SNAP Ultra 100 g、hexane/EtOAc=88/12~0/100)にて精製することにより、表題化合物(0.55 g)を得た(淡黄色固体)。

MS (ESI neg.) m/z : 179 [M-H]⁻

[0118] 参考例5 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル メタンスルホナート

[0119] [化33]

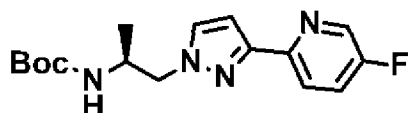


[0120] *tert*-ブチル [(2*S*) - 1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバマート (1.5 g, 8.6 mmol) のクロロホルム溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.78 mL, 12.8 mmol)、塩化メタンスルホニル (0.80 mL, 10.3 mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を *brine* で洗浄後、ISOLUTE Phase Separatorを通した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (2.1 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 276 [M+Na]⁺

[0121] 参考例6 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0122] [化34]



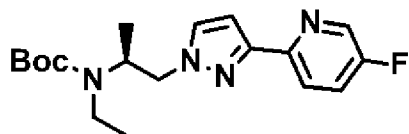
[0123] 参考例2で得られた5-フルオロ-2-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリジン (0.30 g, 1.6 mmol) のDMF溶液 (10 mL) にC₂S₂CO₃ (1.20 g, 7.36 mmol)、参考例5で得られた (2*S*) - 2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (0.93 g, 3.68 mmol) のDMF溶液を加え、90℃に加熱して24時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、*brine* で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 55 g, hexane/EtOAc=90/10~50/50) にて精製することにより、表題化合物 (0.2 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0124] 参考例7 *tert*-ブチル エチル{ (2*S*) - 1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カ

ルバマート

[0125] [化35]

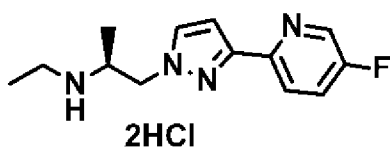


[0126] 参考例6で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.20g、0.62mmol)のDMF溶液(5mL)に60% NaH(0.037g、0.94mmol)を加えて30分攪拌後、EtI(0.06mL、0.75mmol)を加え、16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(0.25g)を得た(黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0127] 参考例8 (2S)-N-エチル-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0128] [化36]

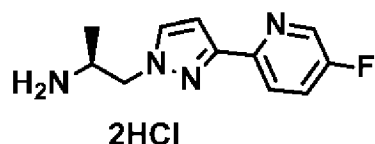


[0129] 参考例7で得られたtert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.22g、0.63mmol)のクロロホルム溶液(5mL)に4M HCl-EtOAc溶液(3.0mL、12.0mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物(0.14g)を得た(黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0130] 参考例9 (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0131] [化37]

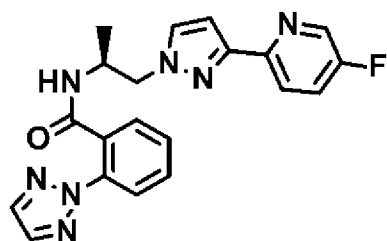


[0132] 参考例6で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(1.5g、4.68mmol)を原料にして、参考例8と同様な手法により、表題化合物(1.2g)を得た(無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+H]⁺

[0133] 参考例10 N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0134] [化38]

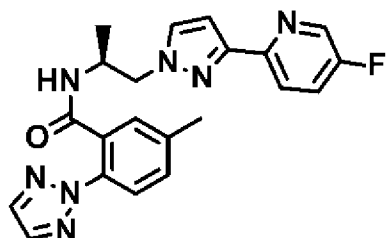


[0135] 参考例9で得られた(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン二塩酸塩(0.36g、1.23mmol)と2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.28g、1.47mmol)のDMF溶液(5mL)に、HATU(0.707g、1.84mmol)、DIPEA(1.93mL、11.1mmol)を加えて24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-Sil 50g、CHCl₃/MeOH=100/0~90/10)にて精製することにより、表題化合物(0.16g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 392 $[M+H]^+$

[0136] 参考例 11 N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0137] [化39]

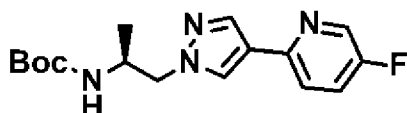


[0138] 参考例 9 で得られた (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.18 g、0.61 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.15 g、0.74 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.13 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 $[M+H]^+$

[0139] 参考例 12 tert-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0140] [化40]

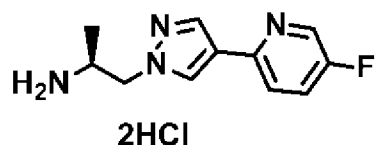


[0141] 参考例 5 で得られた (2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンサルホナート (3.26 g、12.87 mmol) と 参考例 3 で得られた 5 - フルオロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン (1.40 g、8.58 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (2.70 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 $[M+H]^+$

[0142] 参考例 1 3 (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0143] [化41]

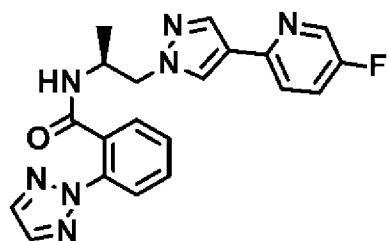


[0144] 参考例 1 2 で得られた *tert*-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (2.70 g、8.43 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (1.6 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+H]⁺

[0145] 参考例 1 4 N - { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0146] [化42]



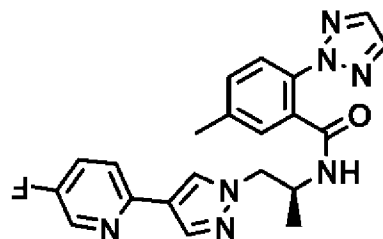
[0147] 参考例 1 3 で得られた (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.30 g、1.07 mmol) と 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.22 g、1.18 mmol) を原料にして、参考例 1 0 と同様な手法により、表題化合物 (0.24 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 392 [M+H]⁺

[0148] 参考例 1 5 N - { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル -

2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0149] [化43]



[0150] 参考例13で得られた(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピニ-2-アミン二塩酸塩(0.30g、1.07mmol)と5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリ

アゾール-2-イル)安息香酸(0.24g、1.18mmol)を原料にして、参考例10と同様な手法により、表題化合物(0.28g)を得た。

(無色固体)。

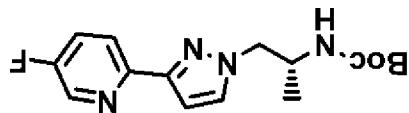
MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

[0151] 参考例16 tert-ブチル { (2R)-1-[3-(5-フルオロピリ

ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピニ-2-イル}カル

バート

[0152] [化44]



[0153] tert-ブチル [(2R)-1-ヒドロキシプロピニ-2-イル]カルバ

マート(4.3g、24.5mmol)のクロロホルム溶液(50mL)にトリエチルアミン(6.16mL、44.2mmol)、塩化メタンスルホニル(2.28mL、29.5mmol)を氷冷下に加え、1時間撹拌した。

反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄後、ISOLUTE Phase Separatorを通し、減

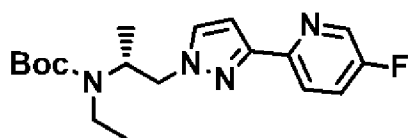
圧下溶媒を留去した。得られた残渣のDMF溶液およびCO₂(7.79

g、23.9mmol)を参考例2で得られた5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(1.30g、7.97mmol)のDM

F 溶液 (50 mL) に加え、90℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil 50 g、hexane/EtOAc=90/10~50/50) にて精製することにより、表題化合物 (0.30 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0154] [化45]



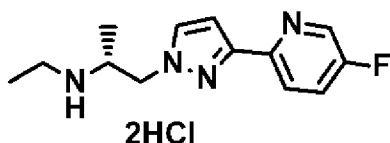
[0155] 参考例 17 tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0156] 参考例 16 で得られた tert-ブチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.30 g、0.94 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様な手法により、表題化合物 (0.26 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0157] 参考例 18 (2R) - N - エチル - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0158] [化46]



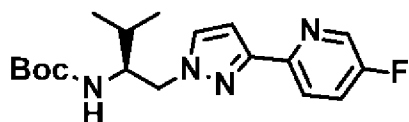
[0159] 参考例 17 で得られた tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.26 g、0.75 mmol) を原料にして

、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物（0.17 g）を得た（無色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0160] 参考例 19 tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル} カルバマート

[0161] [化47]

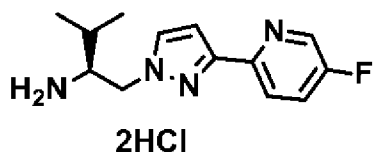


[0162] tert-ブチル [(2S) - 1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]カルバマート（0.5 g、2.46 mmol）を原料にして、参考例 16 と同様な手法により表題化合物（0.09 g）を得た（無色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0163] 参考例 20 (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-アミン 二塩酸塩

[0164] [化48]



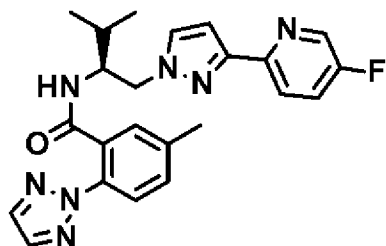
[0165] 参考例 19 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル} カルバマート（0.09 g、0.26 mmol）を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物（0.075 g）を得た（無色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0166] 参考例 21 N - { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミ

ド

[0167] [化49]

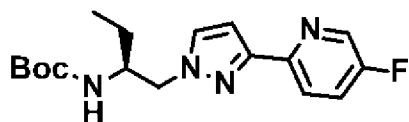


[0168] 参考例 20 で得られた (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチルブタン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.075 g、0.23 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.057 g、0.28 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.05 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0169] 参考例 22 tert - ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } カルバマート

[0170] [化50]



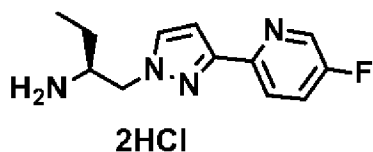
[0171] tert - ブチル [(2S) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] カルバマート (0.50 g、2.64 mmol) を原料にして、参考例 16 と同様な手法により、表題化合物 (0.14 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 335 [M+H]⁺

[0172] 参考例 23 (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0173]

[化51]

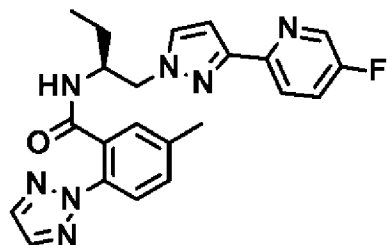


[0174] 参考例 22 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } カルバマート (0.14 g、0.42 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.06 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 235 [M+H]⁺

[0175] 参考例 24 N - { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0176] [化52]



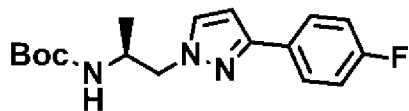
[0177] 参考例 23 で得られた (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.06 g、0.20 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.048 g、0.23 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.034 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 420 [M+H]⁺

[0178] 参考例 25 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0179]

[化53]

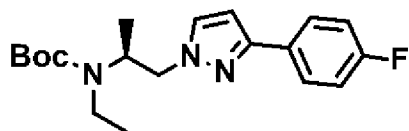


[0180] 参考例5で得られた(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート(3.62g、14.3mmol)と3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(1.17g、7.2mmol)を原料にして、参考例6と同様な手法により、表題化合物(0.67g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 320 [M+H]⁺

[0181] 参考例26 tert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0182] [化54]

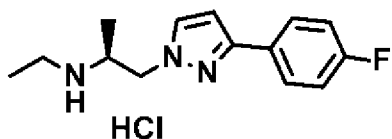


[0183] 参考例25で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.67g、2.10mmol)を原料にして、参考例7と同様な手法により、表題化合物(0.35g)を得た(無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 348 [M+H]⁺

[0184] 参考例27 (2S)-N-エチル-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン塩酸塩

[0185] [化55]



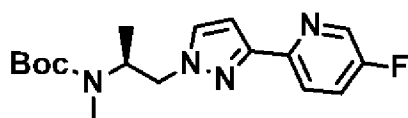
[0186] 参考例26で得られたtert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(4

－フルオロフェニル)－1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}
カルバマート (0.35 g、1.01 mmol) を原料にして、参考例 8
と同様な手法により、表題化合物 (0.26 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0187] 参考例 28 tert-ブチル {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリ
ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}メ
チルカルバマート

[0188] [化56]

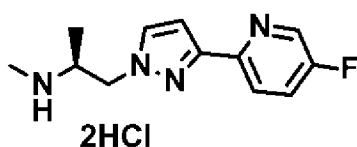


[0189] 参考例 6 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[3-(5-フルオロ
ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}
カルバマート (0.63 g、1.97 mmol) を原料とし、MeI (0.
19 mL、2.94 mmol) を用いて参考例 7 と同様な手法により、表題
化合物 (0.74 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 335 [M+H]⁺

[0190] 参考例 29 (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-
1H-ピラゾール-1-イル]-N-メチルプロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0191] [化57]

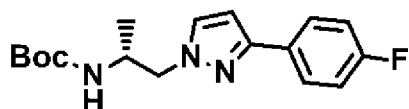


[0192] 参考例 28 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[3-(5-フル
オロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-
イル}メチルカルバマート (0.66 g、1.97 mmol) を原料にして
、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.46 g) を得た (黄色油
状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 235 [M+H]⁺

[0193] 参考例 30 *tert*-ブチル { (2*R*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0194] [化58]

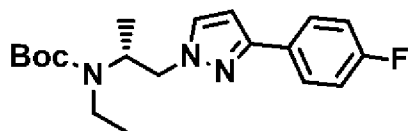


[0195] *tert*-ブチル [(2*R*) - 1-ヒドロキシプロパン-2-イル] カルバマート (4.3 g、24.5 mmol) を原料にして、参考例 16 と同様な手法により表題化合物 (1.0 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 320 [M+H]⁺

[0196] 参考例 31 *tert*-ブチル エチル { (2*R*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0197] [化59]

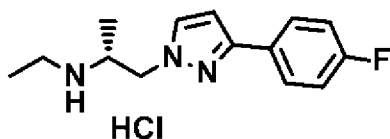


[0198] 参考例 30 で得られた *tert*-ブチル { (2*R*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (1.0 g、3.13 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様な手法により、表題化合物 (0.65 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 348 [M+H]⁺

[0199] 参考例 32 (2*R*) - *N*-エチル-1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0200] [化60]



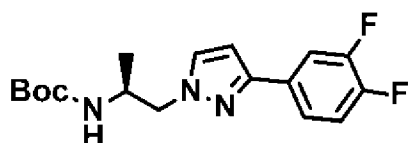
[0201] 参考例 31 で得られた *tert*-ブチル エチル { (2*R*) - 1 - [3 - (4

ーフルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－イル
 } カルバマート (0.65 g、1.87 mmol) を原料にして、参考例 8
 と同様な手法により、表題化合物 (0.5 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0202] 参考例 33 tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-ジフルオ
 ロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－イル}カルバマ
 ート

[0203] [化61]

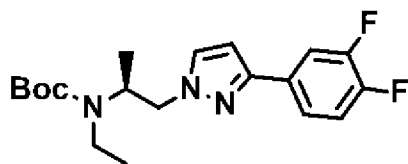


[0204] 参考例 5 で得られた (2S)－2－[(tert-ブトキシカルボニル) ア
 ミノ] プロピル メタンスルホナート (0.45 g、1.77 mmol) と 3
 －(3,4-ジフルオロフェニル)－1H－ピラゾール (0.35 g、1.
 95 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (0.
 30 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 338 [M+H]⁺

[0205] 参考例 34 tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-ジフルオ
 ロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－イル}エチルカ
 ルバマート

[0206] [化62]

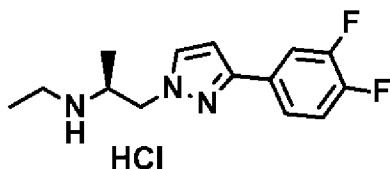


[0207] 参考例 33 で得られた tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-
 ジフルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－イル}
 カルバマート (0.30 g、0.89 mmol) を原料にして、参考例 7 と
 同様な手法により、表題化合物 (0.34 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 366 $[M+H]^+$

[0208] 参考例 35 (2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-エチルプロパン-2-アミン 塩酸塩

[0209] [化63]

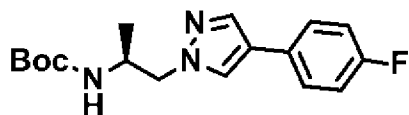


[0210] 参考例 34 で得られた *tert*-ブチル {(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}エチルカルバマート (0.33 g、0.89 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.19 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 266 $[M+H]^+$

[0211] 参考例 36 *tert*-ブチル {(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0212] [化64]



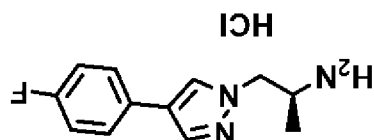
[0213] 参考例 5 で得られた (2S)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (0.41 g、2.54 mmol) と 4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (0.97 g、3.81 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (0.68 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 320 $[M+H]^+$

[0214] 参考例 37 (2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0215]

[化65]



[0216] 参考例36で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[4-(4-フル

オロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバ

マート(0.68g、2.11mmol)を原料にして、参考例8と同様な

手法により、表題化合物(0.54g)を得た(淡黄色非晶質)。

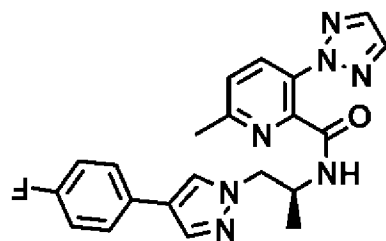
MS (ESI pos.) m/z : 220 [M+H]⁺

[0217] 参考例38 N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H

-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-6-メチル-3-(2H

-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

[化66] [0218]



[0219] 参考例37で得られた(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1

H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミド塩酸塩(0.27g、1

.05mmol)と6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-

2-イル)ピリジン-2-カルボソ酸(0.21g、1.05mmol)を

原料にして、参考例10と同様な手法により、表題化合物(0.26g)を

得た(淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

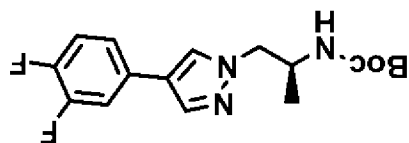
[0220] 参考例39 tert-ブチル{(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオ

ロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマ

ート

[0221]

[化67]



[0222] 参考例5で得られた (2S) -2- [(tert-ブチルキシルボニル) プロピル] メタンスルホナート (1.16g、4.59mmol) と参

考例4で得られた4- (3,4-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール

(0.55g、3.06mmol) を原料にして、参考例6と同様な手法に

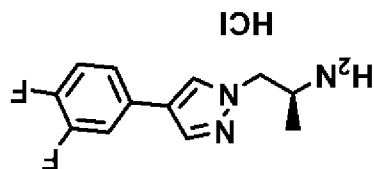
より、表題化合物 (0.91g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 338 [M+H]⁺

[0223] 参考例40 (2S) -1- [4- (3,4-ジフルオロフェニル) -1H

-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イルアミン 塩酸塩

[化68]



[0225] 参考例39で得られた tert-ブチル { (2S) -1- [4- (3,4-

ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}

カルバマート (0.91g、2.69mmol) を原料にして、参考例8と

同様な手法により、表題化合物 (0.73g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 238 [M+H]⁺

[0226] 参考例41 N- { (2S) -1- [4- (3,4-ジフルオロフェニル)

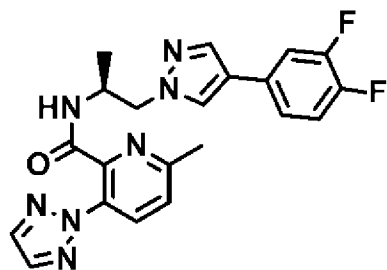
-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3-

(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサ

ミド

[0227]

[化69]

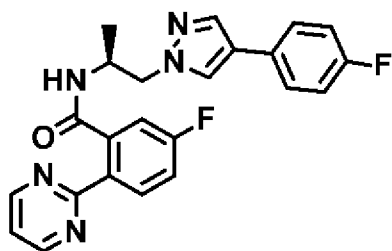


[0228] 参考例 40 で得られた (2S) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 塩酸塩 (0.37 g、1.34 mmol) と 6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.27 g、1.34 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.35 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 424 [M+H]⁺

[0229] 参考例 42 5 - フルオロ - N - { (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド

[0230] [化70]



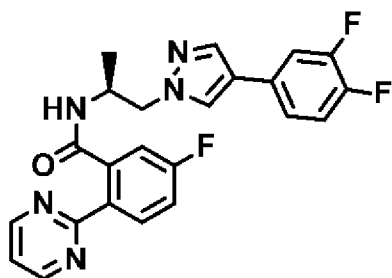
[0231] 参考例 37 で得られた (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 塩酸塩 (0.27 g、1.05 mmol) と 5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (0.29 g、1.33 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.30 g) を得た (褐色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

[0232] 参考例 43 N - { (2S) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)

－1 H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－フルオロ－2－
 －（ピリミジン－2－イル）ベンズアミド

[0233] [化71]

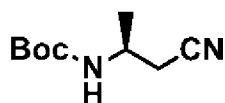


[0234] 参考例40で得られた(2S)－1－[4－(3,4－ジフルオロフェニル)－1 H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－アミン 塩酸塩(0.37 g、1.34 mmol)と5－フルオロ－2－（ピリミジン－2－イル）安息香酸(0.37 g、1.70 mmol)を原料にして、参考例10と同様な手法により、表題化合物(0.43 g)を得た(褐色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 460 [M+Na]⁺

[0235] 参考例44 tert－ブチル [(2S)－1－シアノプロパン－2－イル] カルバマート

[0236] [化72]



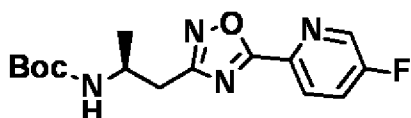
[0237] シアン化ナトリウム(0.54 g、11.05 mmol)のDMF(10 mL)溶液を35℃で30分攪拌後、テトラブチルアンモニウムブロミド(0.28 g、8.56 mmol)を加えて2時間攪拌した。そこへ、参考例5で得られた(2S)－2－[(tert－ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート(2.17 g、8.56 mmol)のDMF(2 mL)溶液を加え、35℃で4時間攪拌後、室温にて12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc=95/5～

60/40) にて精製することにより、表題化合物 (0.91 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 207 $[M+Na]^+$

[0238] 参考例 45 tert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0239] [化73]



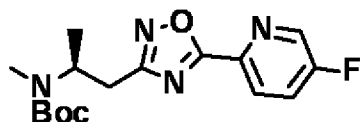
[0240] 参考例 44 で得られた tert-ブチル [(2S) - 1-シアノプロパン-2-イル] カルバマート (0.91 g、4.95 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (0.65 mL、9.90 mmol) を加え、90℃ に加熱して 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した後、有機層を $MgSO_4$ で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。5-フルオロピリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (0.97 g、5.45 mmol) の DMF (10 mL) に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.96 g、5.94 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ先ほど得られた残渣の DMF (3 mL) 溶液を加えて 90℃ に加熱して 7 時間攪拌後、室温で 60 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc = 98/2 ~ 30/70) にて精製することにより、表題化合物 (1.16 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 345 $[M+Na]^+$

[0241] 参考例 46 tert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} メチルカルバマート

[0242]

[化74]

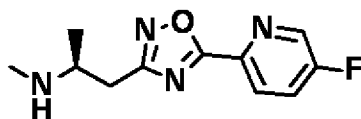


[0243] 参考例45で得られたtert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.58 g、1.80 mmol) を原料にして、MeI (0.134 mL、2.16 mmol) を用いて参考例7と同様の手法により、表題化合物 (0.34 g) を得た (薄褐色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 359 [M+Na]⁺

[0244] 参考例47 (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - N-メチルプロパン-2-アミン

[0245] [化75]

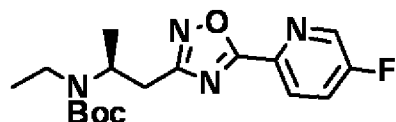


[0246] 参考例46で得られたtert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} メチルカルバマート (0.34 g、1.00 mmol) のクロロホルム溶液 (3 mL) にトリフルオロ酢酸 (1.2 mL、16.2 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃水溶液を加え、CHCl₃および10% MeOH/CHCl₃溶液を用いて抽出した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (0.24 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 237 [M+H]⁺

[0247] 参考例48 tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0248] [化76]

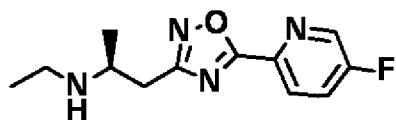


[0249] 参考例45で得られたtert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.58g、1.80mmol) を原料にして、参考例7と同様の手法により、表題化合物 (0.22g) を得た (黄色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 373 [M+Na]⁺

[0250] 参考例49 tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0251] [化77]

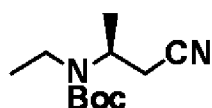


[0252] 参考例48で得られたtert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.22g、0.63mmol) を原料にして、参考例47と同様の手法により、表題化合物 (0.075g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 251 [M+H]⁺

[0253] 参考例50 tert-ブチル [(2S) - 1 - シアノプロパン - 2 - イル] エチルカルバマート

[0254] [化78]



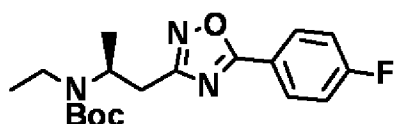
[0255] 参考例44で得られたtert-ブチル [(2S) - 1 - シアノプロパン

－２－イル] カルバマート (1.7 g、9.23 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.94 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 213 $[M+H]^+$

[0256] 参考例 51 (tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0257] [化79]

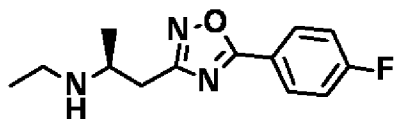


[0258] 参考例 50 で得られた tert-ブチル [(2S) - 1-シアノプロパン-2-イル] エチルカルバマート (0.45 g、2.12 mmol) と 4-フルオロ安息香酸 (0.33 g、2.33 mmol) を原料にして、参考例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.35 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 372 $[M+Na]^+$

[0259] 参考例 52 (2S) - N-エチル-1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-アミン

[0260] [化80]

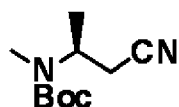


[0261] 参考例 51 で得られた (tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.35 g、0.99 mmol) を原料にして、参考例 47 と同様の手法により、表題化合物 (0.24 g) を得た (黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 $[M+H]^+$

[0262] 参考例 5 3 tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] メチルカルバマート

[0263] [化81]

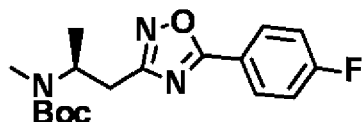


[0264] 参考例 4 4 で得られた tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] カルバマート (0.35 g、1.90 mmol) を原料にして、MeI (0.142 mL、2.28 mmol) を用い、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.12 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+Na]⁺

[0265] 参考例 5 4 tert-ブチル { (2S)-1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } メチルカルバマート

[0266] [化82]

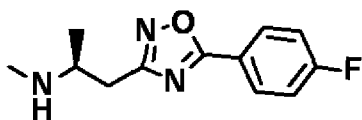


[0267] 参考例 5 3 で得られた tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] メチルカルバマート (0.12 g、0.59 mmol) と 4-フルオロ安息香酸 (0.091 g、0.65 mmol) を原料にして、参考例 4 5 と同様の手法により、表題化合物 (0.076 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 358 [M+Na]⁺

[0268] 参考例 5 5 (2S)-1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -N-メチルプロパン-2-アミン

[0269] [化83]

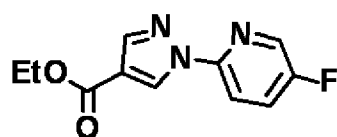


[0270] 参考例 5 4 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} メチルカルバマート (0.076 g、0.23 mmol) を原料にして、参考例 4 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.039 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 236 [M+H]⁺

[0271] 参考例 5 6 エチル 1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-4-カルボキシラート

[0272] [化84]

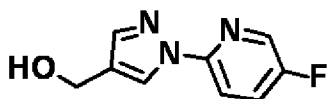


[0273] エチル 1*H*-ピラゾール-4-カルボキシラート (1.0 g、7.14 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に氷冷下、60% NaH (0.29 g、7.13 mmol) を少しずつ加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。再び氷冷し、2, 5-ジフルオロピリジン (0.68 g、5.94 mmol) を滴下し、室温にて 66 時間攪拌後、80℃に加熱して 5 時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を加え、析出物を濾取した。これをカラムクロマトグラフィー (Grace 12 g、hexane/EtOAc=92/8~35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.58 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 258 [M+Na]⁺

[0274] 参考例 5 7 [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-4-イル] メタノール

[0275] [化85]



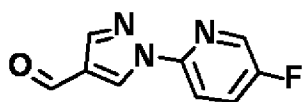
[0276] 参考例 5 6 で得られたエチル 1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) -

1 H-ピラゾール-4-カルボキシラート (0.67 g、2.83 mmol) のトルエン溶液 (12 mL) に -60℃以下で 1.02 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (6.10 mL、6.22 mmol) を滴下したあと徐々に昇温させた。3時間攪拌後、-48℃で 1 M HCl 水溶液 (20 mL) を加えた。EtOAc を用いて抽出後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Grace 12 g、hexane/EtOAc = 92/8 ~ 35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.40 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 216 [M+Na]⁺

[0277] 参考例 58 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

[0278] [化86]

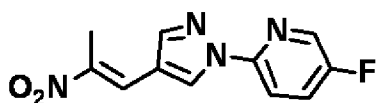


[0279] 参考例 57 で得られた [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-4-イル] メタノール (0.40 g、2.07 mmol) と MnO₂ (1.80 g、20.7 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) を室温で 5 時間半、60℃で 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を用いて濾過し、クロロホルムで洗浄後、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (0.36 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 192 [M+H]⁺

[0280] 参考例 59 5-フルオロ-2- {4- [(1 E) -2-ニトロプロパー 1-エン-1-イル] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

[0281] [化87]



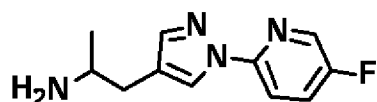
[0282] 参考例 58 で得られた 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.26 g、1.34 mmol)、ニトロ

エタン (0.16 g、2.13 mmol)、ギ酸：2-アミノエタノール (1:1) (2.0 g、18.7 mmol) の懸濁液を室温で19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー (Grace 12 g、hexane/EtOAc=92/8~35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.32 g) を得た (薄褐色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0283] 参考例60 1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-アミン

[0284] [化88]



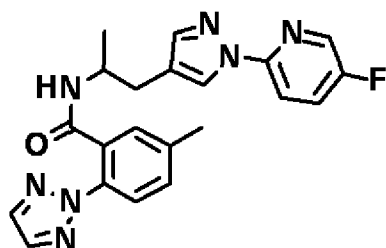
[0285] 参考例59で得られた5-フルオロ-2-{4-[(1E)-2-ニトロプロパー-1-エン-1-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン (0.15 g、0.60 mmol) と10%Pd/C (0.15 g) のTHF-MeOH溶液 (10 mL-5 mL) を水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP KP-NH 28 g、hexane/EtOAc=75/25~0/100) にて精製することにより、表題化合物 (0.04 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+H]⁺

[0286] 参考例61 N-{1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0287]

[化89]

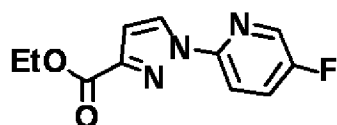


[0288] 参考例60で得られた1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-アミン(0.043g、0.21mmol)と5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.039g、0.18mmol)を原料にして、参考例10と同様の手法により、表題化合物(0.005g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

[0289] 参考例62 エチル 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

[0290] [化90]

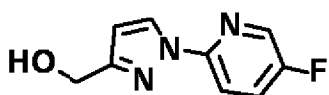


[0291] エチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(0.50g、3.57mmol)と2,5-ジフルオロピリジン(0.49g、4.28mmol)を原料にして、参考例56と同様の手法により表題化合物(0.15g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 236 [M+H]⁺

[0292] 参考例63 [1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

[0293] [化91]

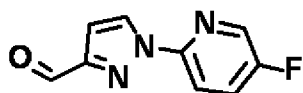


[0294] 参考例 6 2 で得られたエチル 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (10.0 g、42.5 mmol) を原料にして、参考例 5 7 と同様の手法により、表題化合物 (8.0 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 194 [M+H]⁺

[0295] 参考例 6 4 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0296] [化92]

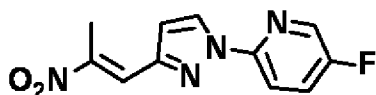


[0297] 参考例 6 3 で得られた [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] メタノール (8.0 g、34.0 mmol) を原料にして、参考例 5 8 と同様の手法により、表題化合物 (5.3 g) を得た (薄褐色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 192 [M+H]⁺

[0298] 参考例 6 5 5-フルオロ-2- {3- [(1E) -2-ニトロプロパー-1-エン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

[0299] [化93]



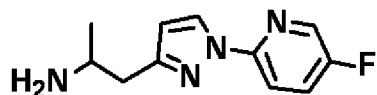
[0300] 参考例 6 4 で得られた 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (0.10 g、0.52 mmol) を原料にして、参考例 5 9 と同様の手法により、表題化合物 (0.13 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0301] 参考例 6 6 1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-アミン

[0302]

[化94]

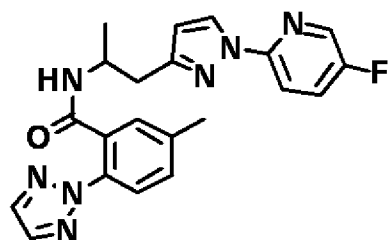


[0303] 参考例 6 5 で得られた 5-フルオロ-2-〔3-〔(1E)-2-ニトロプロパン-1-エン-1-イル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン (0.13 g、0.54 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を氷冷下、LAH (0.12 g、3.22 mmol) の THF 溶液 (3 mL) に滴下した。そのまま氷冷中で 1 時間攪拌後、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応混合物に $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を加えて反応を停止後、 Na_2SO_4 を加え、攪拌した。セライト (登録商標) を用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を HPLC を用いて精製することにより、表題化合物 (0.0068 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0304] 参考例 6 7 N-〔1-〔1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル〕プロパン-2-イル〕-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0305] [化95]

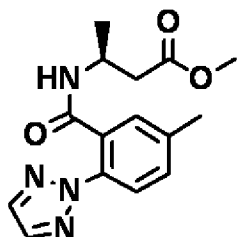


[0306] 参考例 6 6 で得られた 1-〔1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル〕プロパン-2-アミン (0.0068 g、0.031 mmol) と 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸 (0.0069 g、0.034 mmol) を原料にして、参考例 1 0 と同様の手法により、表題化合物 (0.0054 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0307] 参考例 68 メチル (3S) - 3 - { [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート

[0308] [化96]

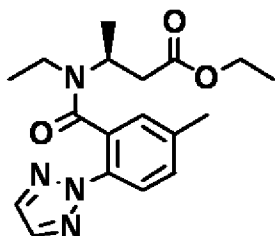


[0309] (3S) - 3 - アミノブタン酸 (0.20 g、1.94 mmol) の MeOH (1 mL) - THF (1 mL) 懸濁液に 2.0 M (ジアゾメチル) (トリメチル) シラン - Et₂O 溶液 (1.0 mL、2.0 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.26 g、1.29 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.029 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 303 [M+H]⁺

[0310] 参考例 69 エチル (3S) - 3 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート

[0311] [化97]

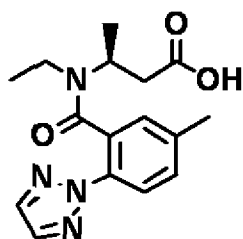


[0312] 参考例 68 で得られたメチル (3S) - 3 - { [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート (0.067 g、0.22 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.047 g) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 345 [M+H]⁺

[0313] 参考例 70 (3S) - 3 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ} ブタン酸

[0314] [化98]

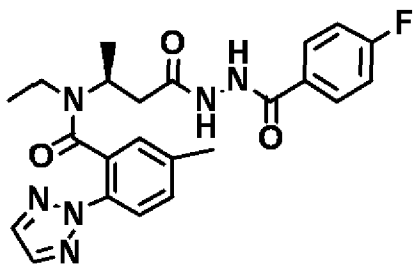


[0315] 参考例 69 で得られたエチル (3S) - 3 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ} ブタノアート (0.044 g, 0.13 mmol) と 2M NaOH 水溶液 (0.32 mL, 0.64 mmol) の EtOH 溶液 (2 mL) を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に EtOAc (30 mL) を加え、水 (30 mL) で 2 回洗浄した。水層に 1M HCl 水溶液を加えて pH を約 1 に調整後、CHCl₃ (40 mL) を用いて 3 回抽出した。得られた有機層を ISOLUTE Phase Separator に通し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (0.029 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 317 [M+H]⁺

[0316] 参考例 71 N - エチル - N - { (2S) - 4 - [2 - (4 - フルオロベンゾイル) ヒドラジニル] - 4 - オキシブタン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0317] [化99]



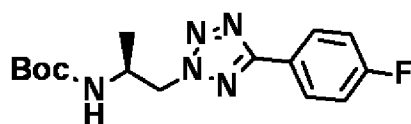
[0318] 参考例 70 で得られた (3S) - 3 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ} ブタン酸 (0

、0.28 g、0.089 mmol)、4-フルオロベンゾヒドラジド (0.022 g、0.14 mmol) を原料にして、参考例10と同様の手法により、表題化合物 (0.027 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 475 $[M+Na]^+$

[0319] 参考例72 tert-ブチル {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0320] [化100]

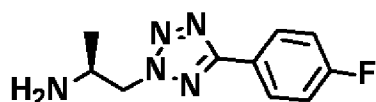


[0321] 参考例5で得られた(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (2.89 g、11.4 mmol) と5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール (1.86 g、11.4 mmol) を原料にして、参考例6と同様の手法により、表題化合物 (0.54 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 322 $[M+H]^+$

[0322] 参考例73 (2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-アミン

[0323] [化101]



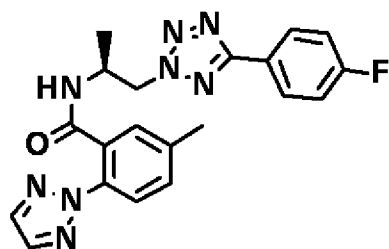
[0324] 参考例72で得られたtert-ブチル {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート (0.5 g、1.6 mmol) に4M HCl-ジオキサン溶液 (2.0 mL、8.0 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残渣にクロロホルム、飽和NaHCO₃水溶液を加え、抽出した。得られた有機層を水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。乾

燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物（0.34 g）を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 222 $[M+H]^+$

[0325] 参考例 7 4 N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0326] [化102]

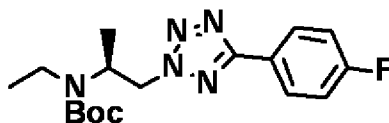


[0327] 参考例 7 3 で得られた (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - アミン (0.11 g、0.49 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.10 g、0.49 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.18 g) を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 407 $[M+H]^+$

[0328] 参考例 7 5 tert-ブチル エチル { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0329] [化103]



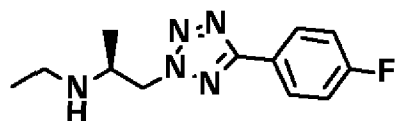
[0330] 参考例 7 2 で得られた tert-ブチル { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.50 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 と

同様の手法により、表題化合物（0.26 g）を得た（淡黄色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 350 $[M+H]^+$

[0331] 参考例 76 (2S)-N-エチル-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-アミン

[0332] [化104]

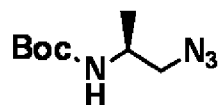


[0333] 参考例 75 で得られた tert-ブチル エチル {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート (0.26 g, 0.74 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.17 g) を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 250 $[M+H]^+$

[0334] 参考例 77 [(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

[0335] [化105]

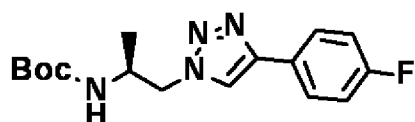


[0336] 参考例 5 で得られた (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (4.3 g, 17.1 mmol) とアジ化ナトリウム (3.34 g, 51.4 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) を 80℃ で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g, hexane/EtOAc = 100/0 ~ 0/100) で精製することにより、表題化合物 (1.8 g) を得た（淡黄色油状物）。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm : 1.04 – 1.27 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 3.14 – 3.50 (m, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 4.53 (br. s., 1 H)

[0337] 参考例 7 8 tert-ブチル { (2 S) – 1 – [4 – (4 –フルオロフェニル) – 1 H – 1, 2, 3 –トリアゾール – 1 –イル] プロパン – 2 –イル} カルバマート

[0338] [化106]

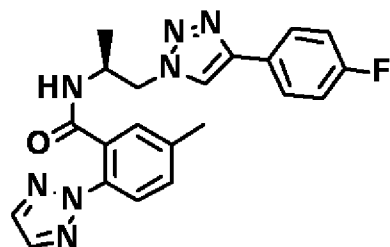


[0339] 参考例 7 7 で得られた [(2 S) – 1 – アジドプロパン – 2 –イル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.80 g、4.00 mmol) の DMF / 4 –メチルピペリジン溶液 (5 mL / 5 mL) に 1 –エチニル – 4 –フルオロベンゼン (0.48 g、4.00 mmol)、CuI (0.038 g、0.20 mmol)、L –アスコルビン酸 (0.14 g、0.80 mmol) を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、セライト (登録商標) を用いて濾過した。濾液に水を加え EtOAc を用いて抽出し、有機層を水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane / EtOAc = 100 / 0 ~ 0 / 100) で精製することにより、表題化合物 (0.82 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0340] 参考例 7 9 N – { (2 S) – 1 – [4 – (4 –フルオロフェニル) – 1 H – 1, 2, 3 –トリアゾール – 1 –イル] プロパン – 2 –イル} – 5 –メチル – 2 – (2 H – 1, 2, 3 –トリアゾール – 2 –イル) ベンズアミド

[0341] [化107]

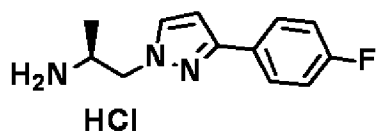


[0342] 参考例 78 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.79 g、2.46 mmol) を参考例 73 と同様の手法により Boc 基を脱離させ、淡黄色油状物を得た。得られた淡黄色油状物と 5-メチル-2- (2*H*-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) 安息香酸 (0.50 g、2.46 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.65 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 406 [M+H]⁺

[0343] 参考例 80 (2*S*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0344] [化108]

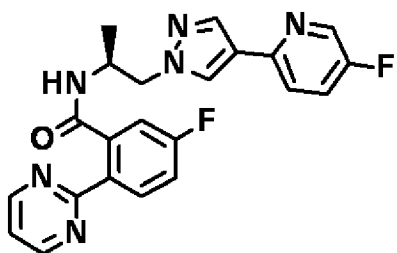


[0345] 参考例 25 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (3.21 g、10.1 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様の手法により、表題化合物 (2.58 g) を得た (淡黄色非晶質)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 220 [M+H]⁺

[0346] 参考例 81 5-フルオロ-N- { (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド

[0347] [化109]



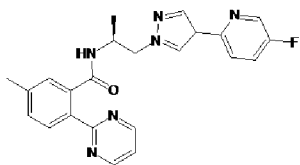
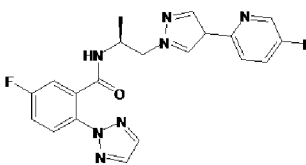
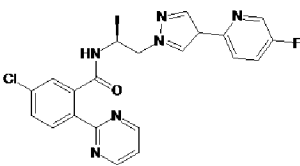
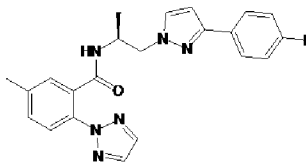
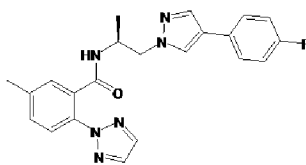
[0348] 参考例 13 で得られた (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-

イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 二塩酸塩 (0.10g、0.36mmol) と 5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸 (0.099g、0.46mmol) を原料にして、参考例10と同手法により、表題化合物 (0.028g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 421 [M+H]⁺

[0349] 参考例82～86を参考例81と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びMSデータを表1に示す。

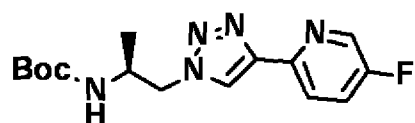
[0350] [表1]

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例82		N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	417(M+H) ⁺
参考例83		5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	410(M+H) ⁺
参考例84		5-クロロ-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	459(M+Na) ⁺
参考例85		N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	405(M+H) ⁺
参考例86		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	405(M+H) ⁺

[0351] 参考例87 tert-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバミン酸

[0352]

[化110]

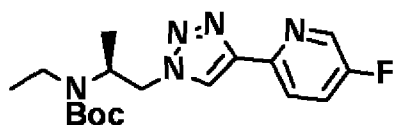


[0353] 参考例 77 で得られた [(2S)-1-アジドプロパン-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.50 g、2.48 mmol) と 2-エチニル-5-フルオロピリジン (0.30 g、2.48 mmol) を原料にして、参考例 78 と同様の手法により、表題化合物 (0.58 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 322 [M+H]⁺

[0354] 参考例 88 tert-ブチル エチル {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル} カルバマート

[0355] [化111]

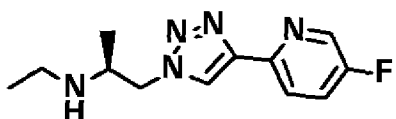


[0356] 参考例 87 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル} カルバミン酸 (0.30 g、0.93 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.33 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 350 [M+H]⁺

[0357] 参考例 89 (2S)-N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン

[0358] [化112]

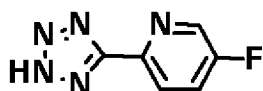


[0359] 参考例 88 で得られた *tert*-ブチル エチル { (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.33 g、0.93 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.19 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 250 [M+H]⁺

[0360] 参考例 90 5-フルオロ-2- (2*H*-テトラゾール-5-イル) ピリジン

[0361] [化113]

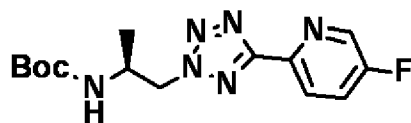


[0362] 5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル (1.0 g、8.19 mmol)、ジブロモ亜鉛 (1.84 g、8.19 mmol)、アジ化ナトリウム (0.59 g、9.01 mmol) の水溶液 (16 mL) を 110°C で 15 時間攪拌した。反応溶液に 2*M* HCl 水溶液 (20 mL) と EtOAc (70 mL) を加え、固体が溶解するまで室温で 1 時間激しく攪拌した。EtOAc を用いて抽出した後、有機層を *brine* で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を Et₂O で洗浄し、濾取することにより、表題化合物 (1.17 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 166 [M+H]⁺

[0363] 参考例 91 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2*H*-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} カルバミン酸

[0364] [化114]



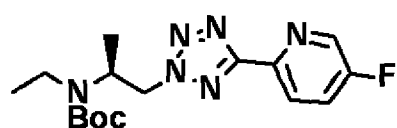
[0365] 参考例 5 で得られた (2*S*) - 2 - [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンサルホナート (1.30 g、5.14 mmol) と参

考例 90 で得られた 5-フルオロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン (0.85 g、5.14 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様の手法により、表題化合物 (0.42 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 345 [M+Na]⁺

[0366] 参考例 92 tert-ブチル エチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0367] [化115]

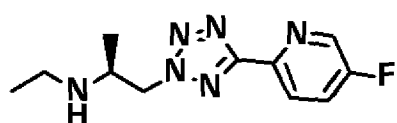


[0368] 参考例 91 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバミン酸 (0.42 g、1.32 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.45 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 373 [M+Na]⁺

[0369] 参考例 93 (2S)-N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン

[0370] [化116]

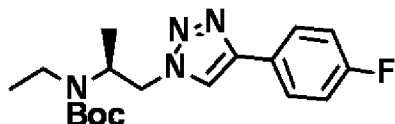


[0371] 参考例 92 で得られた tert-ブチル エチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート (0.45 g、1.29 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.31 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 251 [M+H]⁺

[0372] 参考例 9 4 tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0373] [化117]

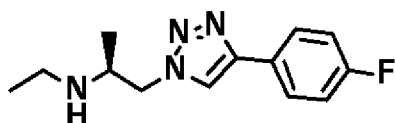


[0374] 参考例 7 8 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.50 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.54 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0375] 参考例 9 5 ((2S) - N - エチル - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン

[0376] [化118]



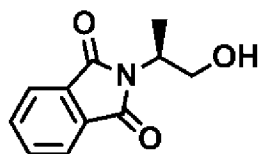
[0377] 参考例 9 4 で得られた tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.54 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 3 と同様の手法により、表題化合物 (0.39 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0378] 参考例 9 6 2 - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

[0379]

[化119]

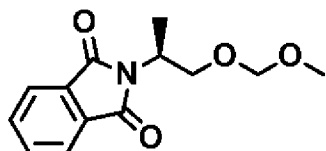


[0380] (2S)-2-アミノプロパン-1-オール (10 g、133 mmol) と 2-ベンゾフラン-1,3-ジオン (19.7 g、133 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液を6時間加熱還流した。反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (24.3 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 206 [M+H]⁺

[0381] 参考例97 2-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[0382] [化120]

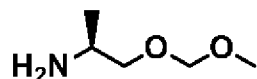


[0383] 参考例96で得られた2-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (16.7 g、81.4 mmol) と DIPEA (21.3 mL、122 mmol) のクロロホルム (50 mL) 溶液にクロロ(メトキシ)メタン (8.52 g、106 mmol) を0℃で加え、室温まで昇温させて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc=100/0~0/100) にて精製することにより、表題化合物 (9.3 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 [M+H]⁺

[0384] 参考例 9 8 (2 S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - アミン

[0385] [化121]

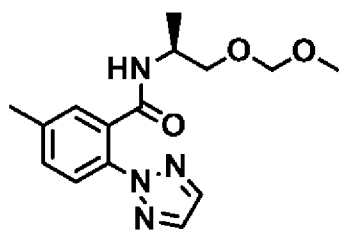


[0386] 参考例 9 7 で得られた 2 - [(2 S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (9 . 7 g 、 3 8 . 9 m m o l) とヒドラジン - 水和物 (1 . 9 5 g 、 3 8 . 9 m m o l) の E t O H (5 0 m L) 溶液を 8 0 ° C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体を得た。これにクロロホルムを加えて攪拌し、ろ過した。濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (2 . 3 g) を得た (淡黄色油状物) 。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.07 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 3.01 - 3.54 (m, 6 H) 4.65 (s, 2 H)

[0387] 参考例 9 9 N - [(2 S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0388] [化122]



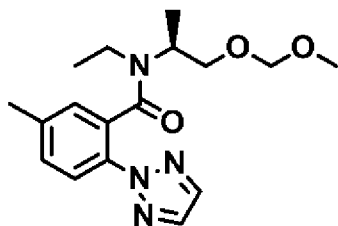
[0389] 参考例 9 8 で得られた (2 S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - アミン (0 . 9 2 g 、 7 . 7 m m o l) と 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (1 . 5 7 g 、 7 . 7 m m o l) を原料にして、参考例 1 0 と同様の手法により、表題化合物 (2 . 3 g) を得た (淡黄色油状物) 。

MS (ESI pos.) m/z : 305 [M + H] +

[0390] 参考例 1 0 0 N - エチル - N - [(2 S) - 1 - (メトキシメトキシ) プ

ロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0391] [化123]

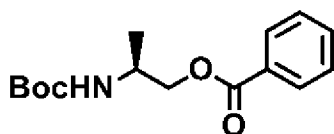


[0392] 参考例99で得られたN-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(2.28g、7.5mmol)を原料にして、EtI(0.90mL、11.3mmol)を用いて参考例7と同様の手法により、表題化合物(1.34g)を得た(淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 333 [M+H]⁺

[0393] 参考例101 安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル

[0394] [化124]

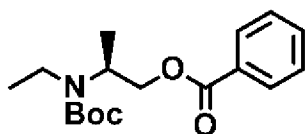


[0395] tert-ブチル[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバマート(2.0g、11.4mmol)のクロロホルム溶液(24mL)に、氷冷下トリエチルアミン(2.1mL、14.8mmol)、塩化ベンゾイル(1.6mL、13.7mmol)を加え、氷冷したまま4時間半撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、水を用いて2回洗浄、MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して得られた固体をhexaneで撹拌洗浄後、ろ取、減圧乾燥することにより表題化合物(3.11g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 302[M+Na]⁺

[0396] 参考例 102 安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ]プロピル

[0397] [化125]

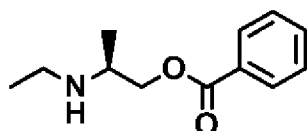


[0398] 参考例 101 で得られた安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル (1.50 g、5.37 mmol) を原料にして、EtI (0.48 mL、5.91 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (1.56 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 330[M+Na]⁺

参考例 103 安息香酸 (2S)-2-(エチルアミノ)プロピル

[0399] [化126]

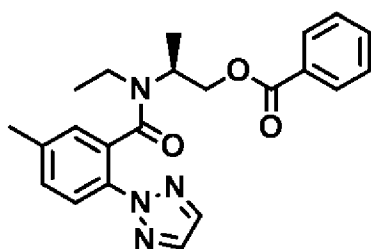


[0400] 参考例 102 で得られた安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ]プロピル (0.50 g、1.63 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.20 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 208[M+H]⁺

[0401] 参考例 104 安息香酸 (2S)-2-{エチル[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ}プロピル

[0402] [化127]

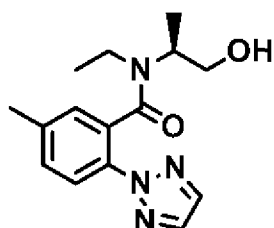


[0403] 参考例 103 で得られた安息香酸 (2S)-2-(エチルアミノ)プロピル (0.39 g、1.94 mmol) と 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸 (0.44 g、2.13 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.56 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 393 [M+H]⁺

[0404] 参考例 105-1 N-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0405] [化128]



[0406] 参考例 100 で得られた N-エチル-N-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (1.34 g、4.0 mmol) に 4 M HCl-ジオキサン溶液 (5.0 mL、20.0 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製することにより、表題化合物 (0.89 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 289 [M+H]⁺

[0407] 参考例 105-2 N-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

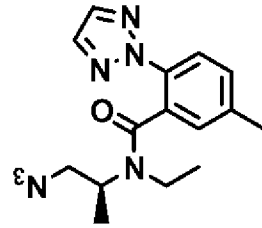
表題化合物は以下の様にして得ることができる。

参考例 104 で得られた安息香酸 (2S) -2- {エチル [5-メチル
-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンゾイル] アミ
ノ} プロピル (0.40 g, 1.02 mmol) と 3M KOH 水溶液 (0.5
1 mL, 1.53 mmol) の MeOH 溶液 (4 mL) を室温で 12 時間攪
拌した。反応液に EtOAc を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、brin
e で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフ
ィー (Grace NH 12 g, hexane/EtOAc = 84/16
〜0/100) で精製することにより、表題化合物 (0.29 g) を得た (無色油状物)。

[0408] 参考例 105-3 N-エチル-N- [(2S) -1-ヒドロキシプロパン
-2-イル] -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-
イル) ベンゾイル

また、表題化合物は以下の様にして得ることができる。
(2S) -2- (エチルアミノ) プロパン-1-オール (0.14 g, 1.
35 mmol) と 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-
イル) 安息香酸 (0.25 g, 1.23 mmol) を原料にして、参考例
10 と同様の手法により、表題化合物 (0.31 g) を得た (無色油状物)。

[0409] 参考例 106 N- [(2S) -1-アジプロパン-2-イル] -N-エ
チル-5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベ
ンゾイル



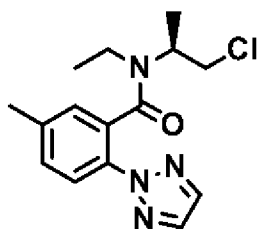
[0411] 参考例 105 で得られた N-エチル-N- [(2S) -1-ヒドロキシ

ロパンー２－イル]－５－メチル－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ベンズアミド（０．５１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．４９ｍＬ、３．５４ｍｍｏｌ）、メタンスルホニルクロリド（０．２１ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応混合物に０℃で飽和ＮａＨＣＯ_３水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にアジ化ナトリウム（０．１３ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加え、８０℃に加熱して３時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、ＥｔＯＡｃを用いて抽出した。有機層をＮａ_２ＳＯ_４で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去することにより表題化合物（０．４８ｇ）を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 314 [M+H]⁺

[0412] 参考例１０７ Ｎ－[(２Ｓ)－１－クロロプロパンー２－イル]－Ｎ－エチル－５－メチル－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ベンズアミド

[0413] [化130]

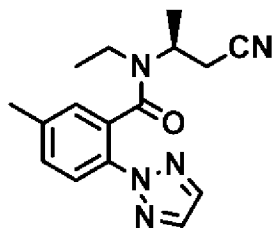


[0414] 参考例１０５で得られたＮ－エチル－Ｎ－[(２Ｓ)－１－ヒドロキシプロパンー２－イル]－５－メチル－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ベンズアミド（０．１０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１．５ｍＬ）溶液に塩化チオニル（０．０３ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、５時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去したあと得られた残渣をＥｔＯＡｃに溶解させた。そこへＮＨシリカゲル（約１ｇ）を加えて室温で１０分攪拌後、不溶物を濾別後、減圧下溶媒を濃縮することにより表題化合物（０．１１ｇ）を得た（無色油状）。

MS (ESI pos.) m/z : 307 [M+H]⁺

[0415] 参考例 108 N-[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0416] [化131]

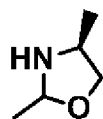


[0417] 参考例 107 で得られた N-[(2S)-1-クロロプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (0.11 g、0.35 mmol) を原料にして、参考例 44 と同様の手法により、表題化合物 (0.10 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 298 [M+H]⁺

[0418] 参考例 109 (4S)-2,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン

[0419] [化132]



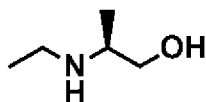
[0420] (2S)-2-アミノプロパン-1-オール (5.0 g、66.6 mmol) のクロロホルム溶液 (67 mL) に MgSO₄ (12.0 g、99.9 mmol) を氷冷下加えた。得られた懸濁液に 90% アセトアルデヒド水溶液 (3.91 mL、79.9 mmol) を滴下し、30 分攪拌後、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (4.0 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 102 [M+H]⁺

[0421] 参考例 110 (2S)-2-(エチルアミノ)プロパン-1-オール

[0422]

[化133]

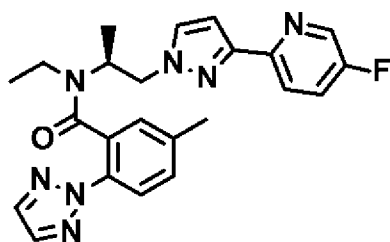


- [0423] 参考例109で得られた(4S)-2,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン(1.0g、5.07mmol)のEtOH溶液(5mL)にNaBH₄(0.38g、10.1mmol)を氷冷下に加え、室温で18時間撹拌した。反応液にH₂O(1mL)を加えてろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をH₂Oに注ぎ、Et₂Oを用いて抽出後、MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(0.6g)を得た(無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 104 [M+H]⁺

- [0424] 実施例1 N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0425] [化134]



- [0426] 参考例8で得られた(2S)-N-エチル-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン二塩酸塩(0.14g、0.44mmol)のDMF溶液(5.0mL)に5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.11g、0.52mmol)、HATU(0.25g、0.65mmol)、DIPEA(0.68mL、3.92mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥

剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（K P-OH 25 g、hexane/EtOAc=80/20~20/80）およびHPLCにて精製することにより、表題化合物（0.027 g）を得た（無色非晶質）。

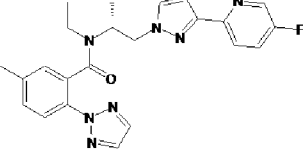
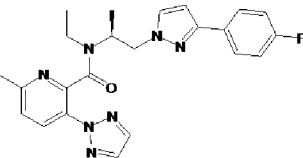
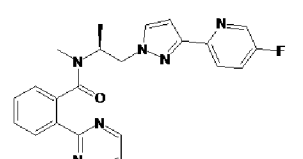
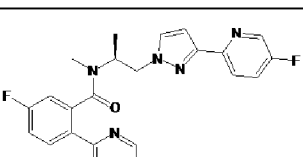
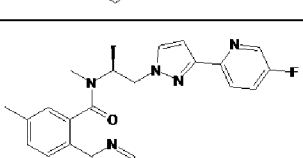
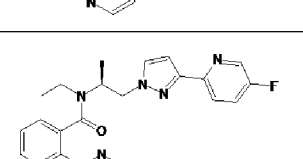
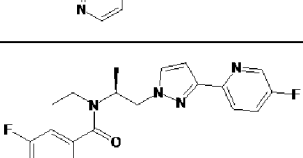
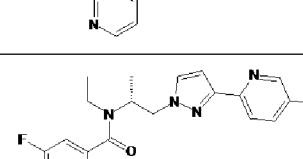
LCMS retention time 5.07 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0427] 実施例2~17を実施例1と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表2-1~2-2に示す。

[0428]

[表2-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例2		N-エチル-N-((2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件1 5.08
実施例3		N-エチル-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	434(M+H)+	条件2 0.974, 1.053
実施例4		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	417(M+H)+	条件2 0.819
実施例5		5-フルオロ-N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	条件2 0.733, 0.828, 0.868
実施例6		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	431(M+H)+	条件2 0.781, 0.830, 0.881
実施例7		N-エチル-N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	431(M+H)+	条件2 0.86
実施例8		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	条件2 0.814, 0.973
実施例9		N-エチル-5-フルオロ-N-((2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	条件2 0.98

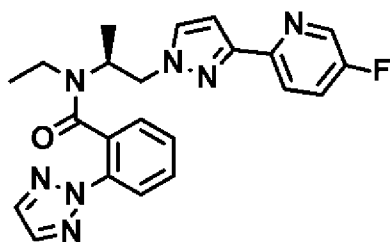
[表2-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例10		N-エチル-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	430 (M+H)+	条件2 1.007
実施例11		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 0.962, 1.087
実施例12		N-エチル-5-フルオロ-N-((2R)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 1.1
実施例13		N-エチル-2-フルオロ-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 0.981, 1.038, 1.096
実施例14		N-エチル-4-フルオロ-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 1.052
実施例15		N-エチル-N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	445 (M+H)+	条件2 0.943, 1.036
実施例16		N-((2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-エチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	452 (M+H)+	条件2 1.04, 1.12
実施例17		N-((2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	466 (M+H)+	条件2 1.13

[0430] 実施例18 N-エチル-N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリ

ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-
2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0431] [化135]



[0432] 参考例10で得られたN-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.13g, 0.33mmol)のDMF溶液(5.0mL)に60% NaH(0.020g, 0.50mmol)を加え、室温で30分撹拌した。反応溶液にEtI(0.032mL, 0.40mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-NH 28g, hexane/EtOAc=80/20~40/60)にて精製することにより、表題化合物(0.058g)を得た(無色非晶質)。

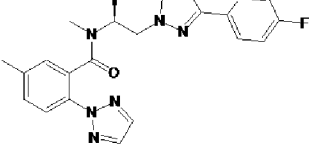
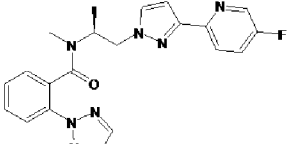
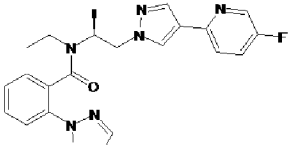
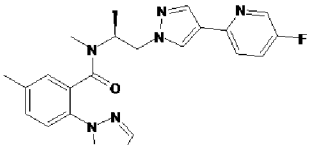
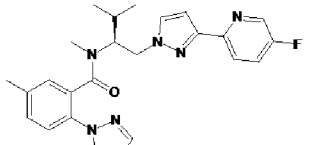
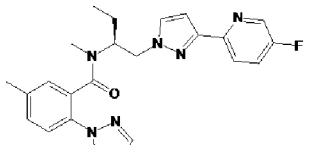
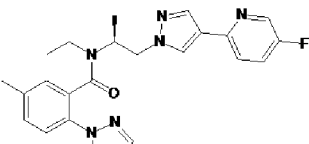
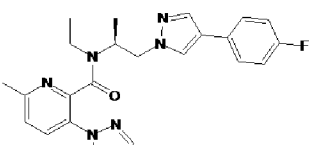
LCMS retention time 4.82 min.

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

[0433] 実施例19~33を実施例18と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表3-1~3-2に示す。

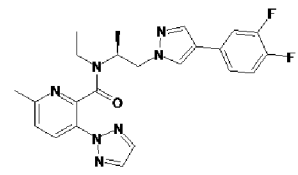
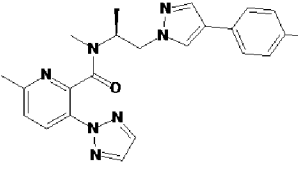
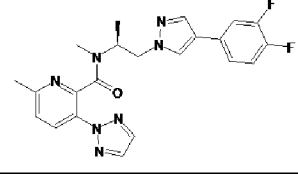
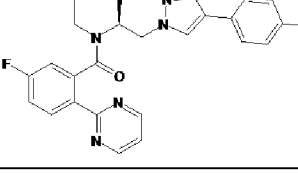
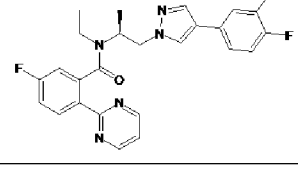
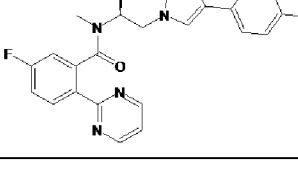
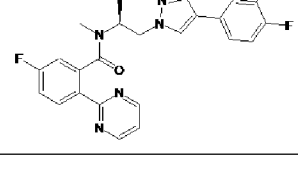
[0434]

[表3-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例19		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.78
実施例20		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	406(M+H)+	条件1 4.63
実施例21		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.65
実施例22		N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.56
実施例23		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	448(M+H)+	条件2 1.03
実施例24		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.98
実施例25		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.91
実施例26		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	434(M+H)+	条件2 0.958, 1.039

[0435]

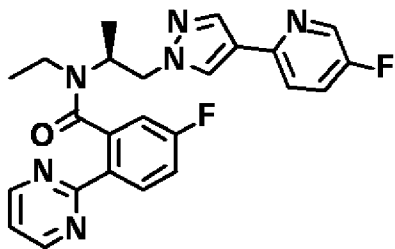
[表3-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例27		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	452(M+H)+	条件2 0.984, 1.070
実施例28		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,6-ジメチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	420(M+H)+	条件2 0.885, 0.927
実施例29		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,6-ジメチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	438(M+H)+	条件2 0.921, 0.963
実施例30		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448(M+H)+	条件2 1.027
実施例31		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	466(M+H)+	条件2 1.062
実施例32		5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.967
実施例33		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-フルオロ-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	452(M+H)+	条件2 0.995

[0436] これ以降に示す LCMS の測定は、すべて条件 2 で行った。

[0437] 実施例 34 N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド

[0438] [化136]



[0439] 参考例 81 で得られた 5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド (0.028 g、0.067 mmol) の DMF 溶液 (1.5 mL) に 60% NaH (0.0039 g、0.10 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌した。反応溶液に EtI (0.0064 mL、0.080 mmol) を加え、室温で 1 時間半撹拌した。反応溶液に 60% NaH (0.0039 g、0.10 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌後、EtI (0.0064 mL、0.080 mmol) を加えて室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc = 88/12 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物質を凍結乾燥し、表題化合物 (0.019 g) を得た (無色非晶質)。

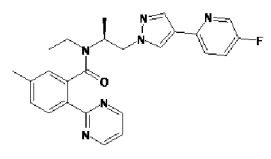
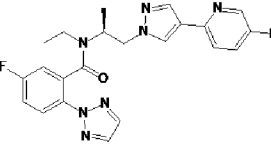
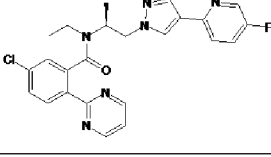
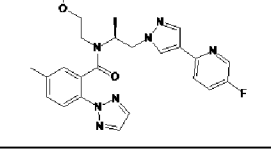
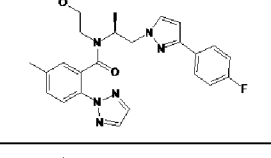
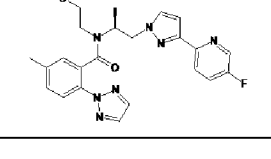
LCMS retention time 0.94 min.

MS (ESI pos.) m/z : 449 [M+H]⁺

[0440] 実施例 35 ~ 40 を実施例 34 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 4 に示す。

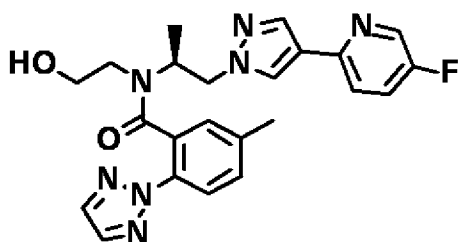
[0441]

[表4]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例35		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	445(M+H)+	0.960
実施例36		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	438(M+H)+	0.894
実施例37		5-クロロ-N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	465(M+H)+	1.004
実施例38		N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H)+	0.896
実施例39		N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	463(M+H)+	1.071
実施例40		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H)+	0.928

[0442] 実施例41 N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0443] [化137]



[0444] 参考例 15 で得られた N- { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (0.080 g, 0.20 mmol) の DMF 溶液 (2.0 mL) に 60% NaH (0.009 g, 0.22 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応溶液に 2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (0.0036 mL, 0.24 mmol) を加え、室温で 60 時間撹拌した。反応溶液に 60% NaH (0.044 g, 1.10 mmol)、2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (0.182 mL, 1.20 mmol) を追加し、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を brine で洗浄後、Na₂SO₄ を用いて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g, hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製することにより、無色非晶質 (0.067 g) を得た。これを MeOH (0.31 mL) に溶解させ、4 M HCl - EtOAc 溶液 (0.047 mL, 0.19 mmol) を加えて室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、EtOAc を用いて抽出した。有機層を brine で洗浄後、Na₂SO₄ を用いて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g, hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物に Et₂O を加えて固体を析出させ、濾取した。表題化合物 (0.045 g) を得た (無色固体)。

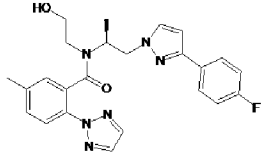
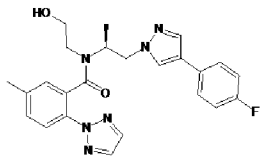
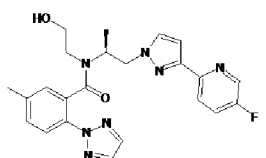
LCMS retention time 0.758 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0445] 実施例 42 ~ 44 を実施例 41 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 5 に示す。

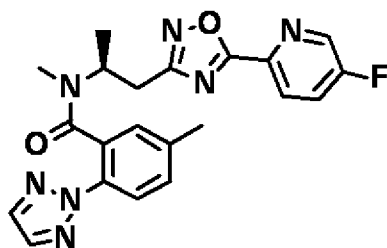
[0446]

[表5]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例42		N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	0.926
実施例43		N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	0.908
実施例44		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	0.787

[0447] 実施例45 N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0448] [化138]



[0449] 参考例47で得られた(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-メチルプロパン-2-アミン(0.037g、0.16mmol)のDMF溶液(1.5mL)に5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.032g、0.16mmol)、HATU(0.071g、0.19mmol)、DIPEA(0.082mL、0.47mmol)を加え、室温で60時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をHPLCおよびPLC(N

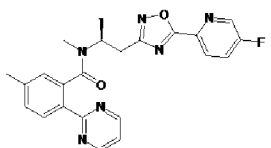
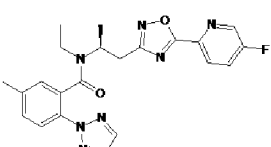
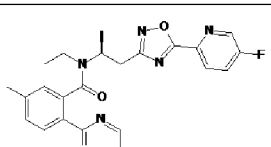
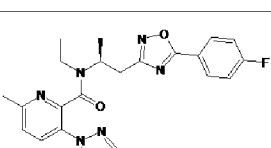
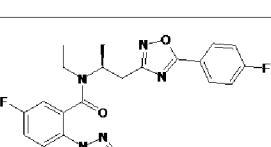
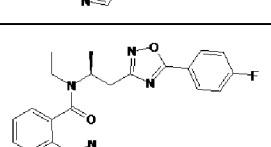
Hシリカ 1.0 mm、hexane/EtOAc=1/1) にて精製した。得られた油状物を凍結乾燥し、表題化合物 (0.023 g) を得た (無色非晶質)。

LCMS retention time 0.841, 0.925 min.

MS (ESI pos.) m/z : 422 [M+H]⁺

[0450] 実施例 46～61 を実施例 45 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 6-1～6-3 に示す。

[0451] [表6-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例46		N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	433(M+H) ⁺	0.799, 0.826, 0.901
実施例47		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	436(M+H) ⁺	0.940
実施例48		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	447(M+H) ⁺	0.902
実施例49		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	436(M+H) ⁺	0.988, 1.046
実施例50		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	439(M+H) ⁺	1.069
実施例51		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H) ⁺	1.038

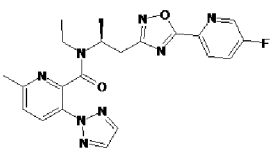
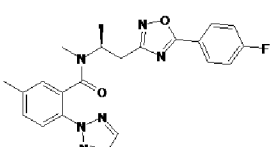
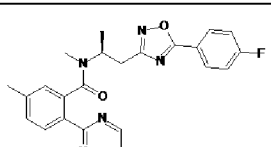
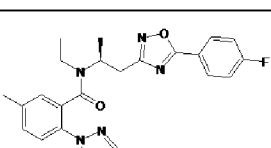
[0452]

[表6-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例52		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.946, 1.021
実施例53		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	1.054
実施例54		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	432(M+H)+	1.007
実施例55		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	1.065
実施例56		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	422(M+H)+	0.883
実施例57		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	440(M+H)+	0.917

[0453]

[表6-3]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例58		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	437(M+H)+	0.805, 0.878
実施例59		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H)+	1.064
実施例60		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	432(M+H)+	1.037
実施例61		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	1.098

[0454] 実施例47-2 N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

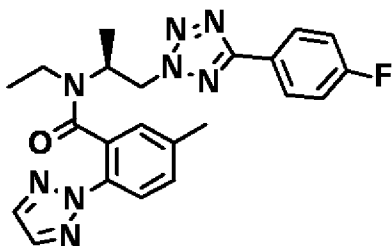
表題化合物は以下の様にして得ることもできる。

参考例108で得られたN-[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.099g, 0.33mmol)と5-フルオロピリジン-2-カルボン酸(0.064g, 0.36mmol)を原料にして、参考例45と同様の手法により、表題化合物(0.070g)を得た(無色油状物)。

[0455] 実施例62 N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0456]

[化139]



[0457] 参考例 74 で得られた N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (0 . 040 g 、 0 . 098 mmol) を原料にして、実施例 34 と同様の手法により、表題化合物 (0 . 025 g) を得た (淡黄色固体) 。

LCMS retention time 0.710 min.

MS (ESI pos.) m/z : 435 [M+H]⁺

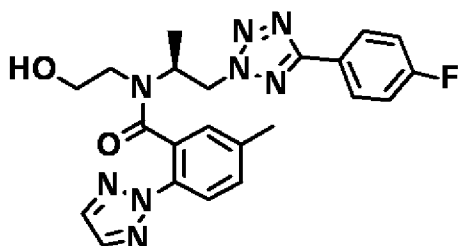
[0458] 実施例 63 を実施例 62 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 7 に示す。

[0459] [表7]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例63		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	465(M+H) ⁺	1.084

[0460] 実施例 64 N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0461] [化140]



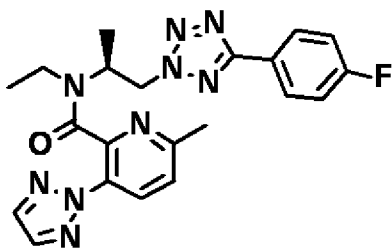
[0462] 参考例 7 4 で得られた N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 -フルオロフェニル) - 2 H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0.070 g、0.17 mmol) を原料にして、実施例 4 1 と同様の手法により、表題化合物 (0.008 g) を得た (淡黄色油状物)。

LCMS retention time 0.914 min.

MS (ESI pos.) m/z : 451 [M+H]⁺

[0463] 実施例 6 5 N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 -フルオロフェニル) - 2 H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

[0464] [化141]



[0465] 参考例 7 6 で得られた (2 S) - N-エチル-1 - [5 - (4 -フルオロフェニル) - 2 H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-アミン (0.050 g、0.20 mmol) と 6-メチル-3-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボン酸 (0.045 g、0.22 mmol) を原料にして、実施例 4 5 と同様の手法により、表題化合物 (0.0042 g) を得た (無色固体)。

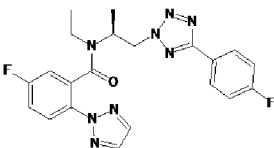
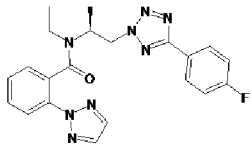
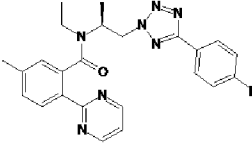
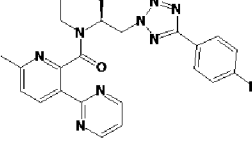
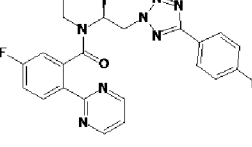
LCMS retention time 0.500, 0.545 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0466] 実施例 6 6 ~ 7 0 を実施例 6 5 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 8 に示す。

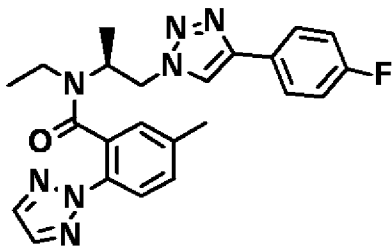
[0467]

[表8]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例66		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	439(M+H)+	0.560, 0.577
実施例67		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H)+	0.564
実施例68		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	0.583
実施例69		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.480, 0.533
実施例70		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	0.556

[0468] 実施例 7 1 N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0469] [化142]



[0470] 参考例 7 9 で得られた N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

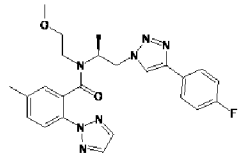
アミド (0.10 g、0.25 mmol) を原料にして、実施例 34 と同様の手法により、表題化合物 (0.042 g) を得た (淡黄色固体)。

LCMS retention time 0.989 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

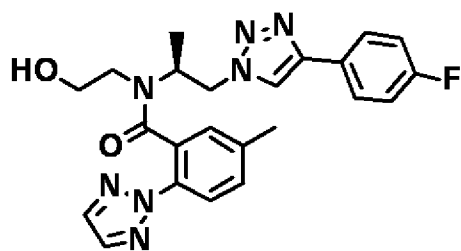
[0471] 実施例 72 を実施例 71 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 9 に示す。

[0472] [表9]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例72		N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H) ⁺	0.971

[0473] 実施例 73 N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0474] [化143]



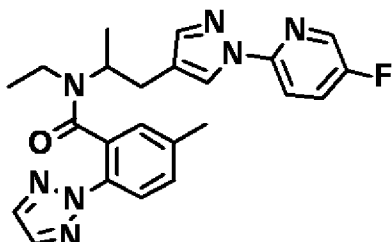
[0475] 参考例 79 で得られた N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (0.18 g、0.44 mmol) を原料にして、実施例 41 と同様の手法により、表題化合物 (0.10 g) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 0.823 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0476] 実施例 7 4 N-エチル-N- {1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0477] [化144]



[0478] 参考例 6 1 で得られた N- {1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0. 0 0 5 g、0. 0 1 2 m m o l) を原料にして、実施例 3 4 と同様の手法により、表題化合物 (0. 0 0 3 g) を得た (無色非晶質)。

LCMS retention time 1.173 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0479] 実施例 7 5 を実施例 7 4 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 1 0 に示す。

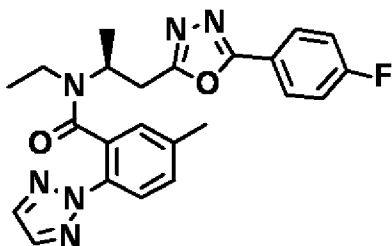
[0480] [表10]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例75		N-エチル-N-{1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H) ⁺	1.072

[0481] 実施例 7 6 N-エチル-N- { (2 S) -1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0482]

[化145]



[0483] 参考例 7 1 で得られた N-エチル-N- { (2 S) - 4 - [2 - (4 - フルオロベンゾイル) ヒドラジニル] - 4 - オキソブタン-2-イル} - 5 - メチル-2- (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0.026 g、0.057 mmol) と 3, 3, 3 - トリエチル-1- (メトキシカルボニル) ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2, 2 - ジオキシド (0.041 g、0.17 mmol) の THF 溶液 (1 mL) を 50 °C で 1 時間半撹拌した。反応溶液に 3, 3, 3 - トリエチル-1- (メトキシカルボニル) ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2, 2 - ジオキシド (0.041 g、0.17 mmol) を追加し、50 °C で 1 時間半撹拌した。室温まで放冷後、減圧下溶媒を留去した、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g、hexane/EtOAc = 75/25 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物を凍結乾燥し、表題化合物 (0.025 g) を得た (無色非晶質)。

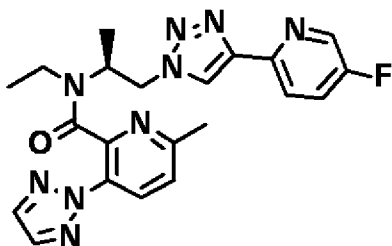
LCMS retention time 1.059 min.

MS (ESI pos.) m/z : 435 [M+H]⁺

[0484] 実施例 7 7 N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン-2-イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6 - メチル-3- (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

[0485]

[化146]



[0486] 参考例 89 で得られた (2S) -N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン (0.030 g、0.12 mmol) を原料にして、実施例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.028 g) を得た (無色固体)。

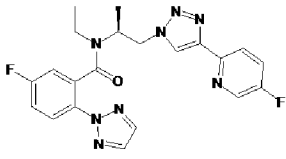
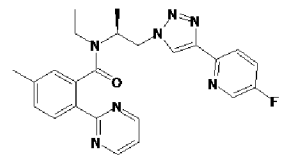
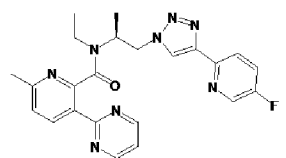
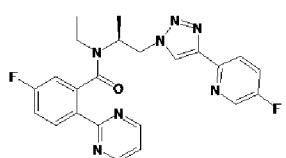
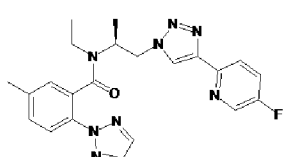
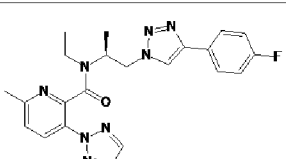
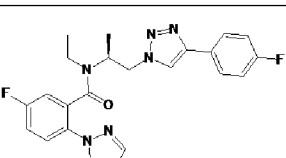
LCMS retention time 0.374, 0.438 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0487] 実施例 78 ~ 84 を実施例 77 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 11 に示す。

[0488]

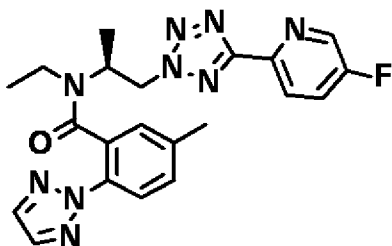
[表11]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例78		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	461(M+Na)+	0.358
実施例79		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	0.344
実施例80		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.338
実施例81		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	472(M+Na)+	0.338
実施例82		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	0.535
実施例83		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	435(M+H)+	0.518, 0.573
実施例84		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	438(M+H)+	0.566

[0489] 実施例85 N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0490]

[化147]



[0491] 参考例 93 で得られた (2S) -N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン (0.050 g、0.20 mmol) を原料にして、実施例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.033 g) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 0.556 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0492] 実施例 86 ~ 88 を実施例 85 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 12 に示す。

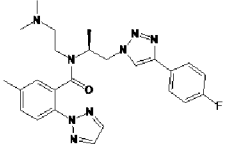
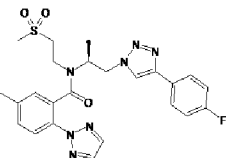
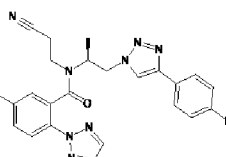
[0493] [表12]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例86		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル)-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イルプロパン-2-イル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	437(M+H) ⁺	0.471, 0.520
実施例87		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イルプロパン-2-イル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンズアミド	440(M+H) ⁺	0.547
実施例88		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル)-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イルプロパン-2-イル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H) ⁺	0.536

[0494] 実施例 89 ~ 91 を実施例 71 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 13 に示す。

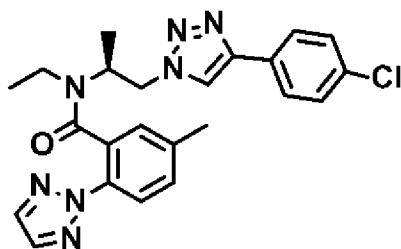
[0495]

[表13]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例89		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	477(M+H)+	0.56
実施例90		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	512(M+H)+	0.878
実施例91		N-(2-シアノエチル)-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	459(M+H)+	0.929

[0496] 実施例92 N-[(2S)-1-[4-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0497] [化148]



[0498] 参考例106で得られたN-[(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.064g、0.21mmol)と1-クロロ-4-エチニルベンゼン(0.028g、0.21mmol)のDMF/4-メチルピペリジン溶液(1.6mL/0.4mL)にCuI(0.002g、0.010mmol)、L-アスコルビン酸(0.007g、0.041mmol)を加え、80℃で2時間撹拌した。室温にて放冷後、0℃で水を加え、EtOAcを用いて抽出した。得られた有機層をbrineで洗浄後

、 Na_2SO_4 で乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SNAP Ultra 10 g、hexane／EtOAc＝88／12～0／100）にて精製することにより、表題化合物（0.065 g）を得た（無色固体）。

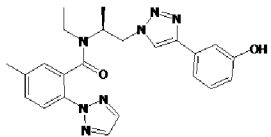
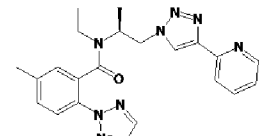
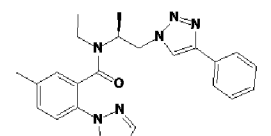
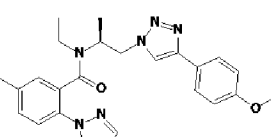
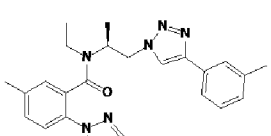
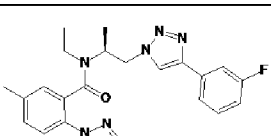
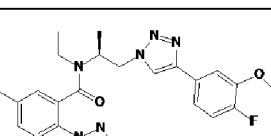
LCMS retention time 1.064 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0499] 実施例 93～99 を実施例 92 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 14 に示す。

[0500]

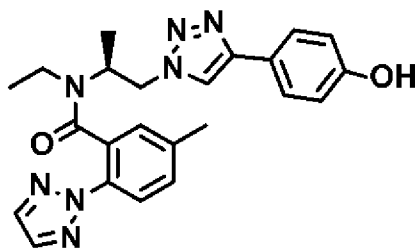
[表14]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例93		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	432(M+H) ⁺	0.838
実施例94		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	417(M+H) ⁺	0.787
実施例95		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	416(M+H) ⁺	0.96
実施例96		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	446(M+H) ⁺	0.95
実施例97		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-(3-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	430(M+H) ⁺	1.04
実施例98		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H) ⁺	1.006
実施例99		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H) ⁺	0.987

[0501] 実施例100 N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0502]

[化149]



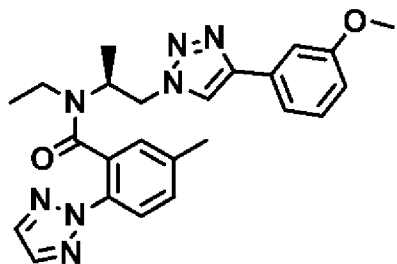
[0503] 参考例 106 で得られた N-[(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (0.044 g、0.14 mmol) とベンジル 4-エチニルフェニル エーテル (0.029 g、0.14 mmol) を原料にして、実施例 92 と同様の手法により無色油状物 (0.006 g) を得た。これを MeOH (1 mL) に溶解させ、10% Pd/C (0.01 g) を加えて水素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過後、得られたろ液を減圧下濃縮して表題化合物 (0.0045 g) を得た (淡黄色油状物)。

LCMS retention time 0.784 min.

MS (ESI pos.) m/z : 432 [M+H]⁺

[0504] 実施例 101 N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0505] [化150]



[0506] 実施例 93 で得られた N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]プロパ

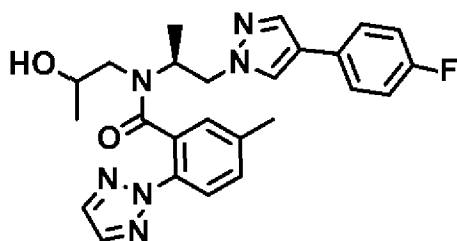
ン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0.020 g、0.046 mmol) と MeI (0.004 ml、0.070 mmol) を原料にして実施例34と同様の手法により、表題化合物 (0.004 g) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 0.964 min.

MS (ESI pos.) m/z : 446 [M+H]⁺

[0507] 実施例102 N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0508] [化151]



[0509] 参考例86で得られたN-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0.10 g、0.25 mmol) と2-[(1-ブロモプロパン-2-イル)オキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン (1.3 g、5.9 mmol) を原料にして、実施例41と同様の手法により、表題化合物 (0.019 g) を得た (無色非晶質)。

LCMS retention time 0.981 min.

MS (ESI pos.) m/z : 463 [M+H]⁺

[0510] 試験例 (オレキシン拮抗活性の測定)

試験化合物のヒトオレキシン1型受容体 (hOX1R)、オレキシン2型受容体 (hOX2R) に対する拮抗活性は文献 (Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 280, 976-981,

2001) に記載された方法を改変して行った。h O X 1 R、h O X 2 Rを強制発現させたChinese hamster ovary (CHO) 細胞を96wellのBlack clear bottomプレート(Nunc)の各ウェルに20,000個となるように播種し、0.1mM MEM非必須アミノ酸、0.5mg/mL G418、10% 牛胎児血清を含むHam' s F-12培地(以上インビトロジェン)で、37℃、5% CO₂の条件下で16時間培養した。培地を除去後、0.5μM Fluo-4 AM エステル(同仁)を含むアッセイ用緩衝液(25mM HEPES(同仁)、Hanks' balanced salt solution(インビトロジェン)、0.1% 牛血清アルブミン、2.5mM プロベネシド、200μg/mL Amaranth(以上Sigma-Aldrich)、pH7.4)を100μL添加し60分間、37℃、5% CO₂にインキュベートした。Fluo-4 AM エステルを含むアッセイ用緩衝液を除去したのち、試験化合物は10mMとなるようにジメチルスルホキシドで溶解してアッセイ用緩衝液で希釈後、150μLを添加し、30分間インキュベートした。

[0511] リガンドであるヒトオレキシン-Aの2アミノ酸を置換したペプチド(Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂; ペプチド研究所)はh O X 1 Rに対しては終濃度300pM、h O X 2 Rに対しては3nMとなるようにアッセイ用緩衝液で希釈し、このリガンド溶液50μLを添加して反応を開始した。反応はFunctional Drug Screening System(FDSS; 浜松ホトニクス社製)を用いて各wellの蛍光値を1秒毎に3分間測定し、最大蛍光値を細胞内Ca²⁺濃度の指標として拮抗活性を求めた。試験化合物の拮抗活性は希釈緩衝液のみを添加したウェルの蛍光値を100%、リガンドおよび化合物を含まない緩衝液を添加したウェルの蛍光値を0%として算出し、種々の濃度の試験化合物を添加した際の蛍光値から、

50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を求めた。

本発明化合物の IC_{50} 値を表15に示す。

[0512] [表15]

実施例番号	IC_{50} 値		実施例番号	IC_{50} 値		実施例番号	IC_{50} 値	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	1.0	1.1	35	3.4	62.8	69	1.6	1896.4
2	17.4	185.9	36	6.8	214.2	70	1.1	452.2
3	1.0	4.5	37	7.1	83.1	71	1.3	21.8
4	1.7	67.0	38	25.5	350.6	72	101.5	401.2
5	0.5	75.5	39	1.2	5.5	73	80.3	5.7
6	1.2	8.4	40	1.4	12.4	74	1.3	13.1
7	6.8	43.1	41	30.9	86.3	75	1.4	1.7
8	1.5	35.3	42	1.1	21.8	76	1.0	59.7
9	988.3	1423.7	43	3.5	13.6	77	48.8	1448.5
10	0.2	12.8	44	1.3	25.9	78	20.9	592.8
11	0.2	14.4	45	3.3	75.5	79	63.6	426.9
12	364.2	579.9	46	21.6	390.3	80	686.9	7807.1
13	1.9	53.9	47	0.8	9.5	81	176.7	3151.0
14	1.3	7.0	48	0.9	28.2	82	2.2	13.3
15	1.2	18.0	49	1.1	32.2	83	9.9	308.2
16	1.8	9.7	50	0.8	16.8	84	3.1	51.4
17	2.1	10.1	51	0.2	9.3	85	1.3	27.5
18	0.7	7.7	52	9.2	375.7	86	37.7	1025.4
19	1.1	5.8	53	6.6	75.6	87	9.8	282.7
20	3.4	55.9	54	2.0	75.7	88	13.4	41.2
21	8.1	188.1	55	1.4	9.4	89	228.5	6934.0
22	3.8	52.9	56	5.0	602.4	90	23.7	2069.8
23	133.9	1892.0	57	5.1	1082.4	91	202.9	279.5
24	9.8	41.4	58	22.2	1621.5	92	2.5	64.6
25	0.7	6.4	59	0.5	10.1	93	1.4	7.4
26	1.7	55.9	60	1.3	45.0	94	9.3	108.5
27	1.4	13.8	61	0.7	3.3	95	0.6	17.7
28	18.6	89.3	62	0.7	2.3	96	159.7	8365.5
29	10.1	25.6	63	2.2	66.9	97	2.4	21.3
30	1.2	35.7	64	1.0	47.9	98	6.3	9.8
31	1.0	10.2	65	1.3	144.3	99	1.8	1.5
32	20.7	96.9	66	1.6	129.2	100	10.4	774.3
33	11.9	20.8	67	1.8	75.9	101	0.9	1.5
34	9.8	334.1	68	0.8	33.7	102	1.4	27.9

産業上の利用可能性

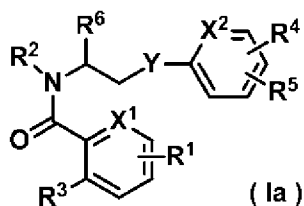
[0513] 本発明化合物は、OX受容体拮抗作用を有することが示された。従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、OX受容体拮抗作用によって調節される病気、例えば、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の治療又は予防薬として使用するこ

とが可能である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I a)

[化1]

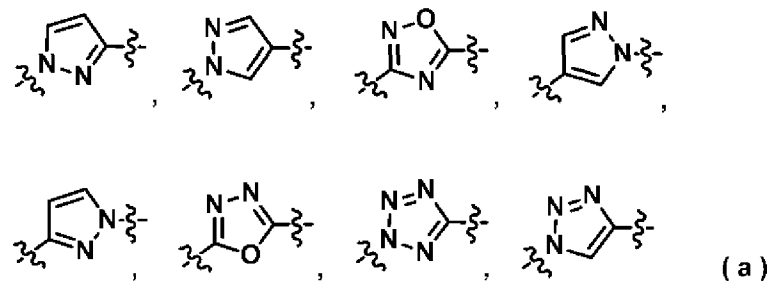


(Ia)

(式中、

 X^1 及び X^2 は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、 Y は下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化2]



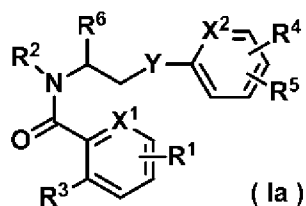
(a)

 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい) を示し、 R^3 は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、又は C_{1-6} アルコキシ基を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2] 式 (I a)

[化3]

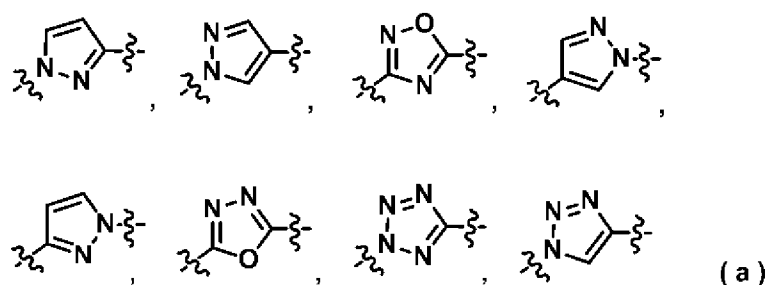


(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化4]

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、R²は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、水酸基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、R⁴は、ハロゲン原子を示し、R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3]

上記式 (I a) において、

Yが下記式群 (a 1) のいずれかの構造である請求項1又は2に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項4]

上記式 (1 a) において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項5]

上記式 (1 a) において、

R²が、メチル基、又はエチル基 (該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい) である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項6]

上記式 (1 a) において、

R⁴が、フッ素原子である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項7]

上記式 (1 a) において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項8]

上記式 (1 a) において、

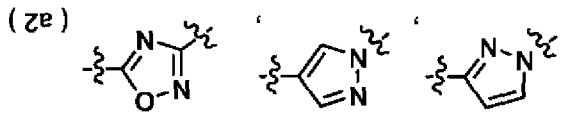
R⁶が、C₁₋₃アルキル基である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項9]

上記式 (1 a) において、

Yが下記式群 (a 2) のいずれかの構造である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化6]

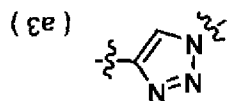


[請求項10]

上記式 (1 a) において、

Yが下記式(a3)である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化7]



[請求項11]

上記式(1a)において、

R²が、エチル基である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項12]

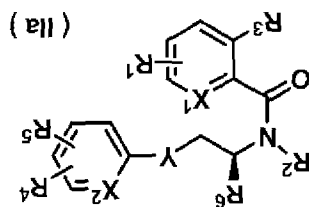
上記式(1a)において、

R⁶が、メチル基である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項13]

上記式(1a)が、式(11a)

[化8]

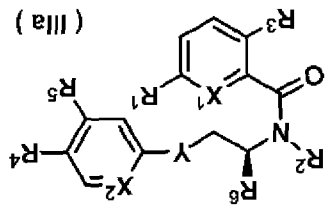


で表される請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項14]

上記式(1a)が、式(111a)

[化9]

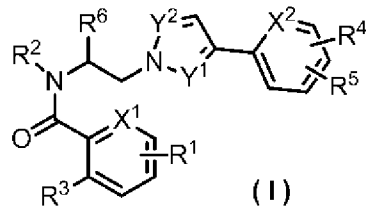


で表される請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項15]

式(1)

[化10]



(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、Y¹及びY²は、いずれか一方が窒素原子、他方がCHを示し、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、R²は、C₁₋₆アルキル基を示し、R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、R⁴は、ハロゲン原子を示し、R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項16] 上記式 (I) において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である請求項15に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項17] 上記式 (I) において、

R²が、メチル基、又はエチル基である請求項15又は16いずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項18] 上記式 (I) において、

R⁴が、フッ素原子である請求項15～17のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項19] 上記式 (I) において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である請求項15～18のいずれかに1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項20] 上記式 (I) において、

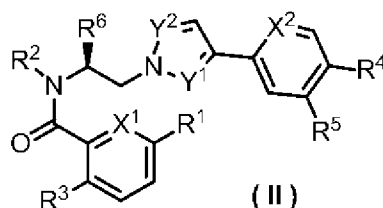
R⁶が、C₁₋₃アルキル基である請求項15～19のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項21] 上記式(Ⅰ)において、

R⁶が、メチル基である請求項15～20のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項22] 上記式(Ⅰ)が、式(Ⅱ)

[化11]



で表される請求項15～21のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項23] 請求項1に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか1種又は2種以上の混合物。

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-

1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-
2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-
2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-
1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメ
チル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-
2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -
2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(5-フル
オロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン
-2-イル} -2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)
-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-(ピリ
ミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フル
オロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル
} -2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-2-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フル
オロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル
} -6-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-4-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フル
オロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル
} -2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)
-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル

－ 3 － (ピリミジン－ 2 － イル) ピリジン－ 2 － カルボキサミド、
N－ { (2 S) － 1 － [3 － (3 , 4 － ジフルオロフェニル) － 1 H
－ ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } － N－エチル－ 6 －
メチル－ 3 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ピリジ
ン－ 2 － カルボキサミド、

N－ { (2 S) － 1 － [3 － (3 , 4 － ジフルオロフェニル) － 1 H
－ ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } － N－エチル－ 5 －
フルオロ－ 2 － (ピリミジン－ 2 － イル) ベンズアミド、

N－エチル－ N－ { (2 S) － 1 － [3 － (5 － フルオロピリジン－
2 － イル) － 1 H－ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } －
2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズアミド、
N－ { (2 S) － 1 － [3 － (5 － フルオロピリジン－ 2 － イル) －
1 H－ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } － N , 5－ジメ
チル－ 2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズア
ミド、

N－ { (2 S) － 1 － [3 － (5 － フルオロピリジン－ 2 － イル) －
1 H－ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } － N－メチル－
2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズアミド、
N－エチル－ N－ { (2 S) － 1 － [4 － (5 － フルオロピリジン－
2 － イル) － 1 H－ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } －
2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズアミド、
N－ { (2 S) － 1 － [4 － (5 － フルオロピリジン－ 2 － イル) －
1 H－ピラゾール－ 1 － イル] プロパン－ 2 － イル } － N , 5－ジメ
チル－ 2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズア
ミド、

N－ { (2 S) － 1 － [3 － (5 － フルオロピリジン－ 2 － イル) －
1 H－ピラゾール－ 1 － イル] ブタン－ 2 － イル } － N , 5－ジメチ
ル－ 2 － (2 H－ 1 , 2 , 3 － トリアゾール－ 2 － イル) ベンズアミ

ド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-5-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル

) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-フルオロ-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
5-クロロ-N-エチル-N- {(2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メ

トキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - N, 5 - ジメチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - N, 5 - ジメチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール -

2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル)

－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－ 2－イル}
－ 5－メチル－ 2－ (ピリミジン－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－ N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (5－フルオロピリジン－
2－イル)－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－
2－イル}－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベ
ンズアミド、

N－エチル－ 5－フルオロ－ N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (5－フル
オロピリジン－ 2－イル)－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イ
ル] プロパン－ 2－イル}－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール
－ 2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－ N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (5－フルオロピリジン－
2－イル)－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－
2－イル}－ 6－メチル－ 3－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－
2－イル) ピリジン－ 2－カルボキサミド、

N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (4－フルオロフェニル)－ 1, 2, 4
－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－ 2－イル}－ N, 5－ジ
メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズ
アミド、

N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (4－フルオロフェニル)－ 1, 2, 4
－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－ 2－イル}－ N, 5－ジ
メチル－ 2－ (ピリミジン－ 2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－ N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (4－フルオロフェニル)
－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イル] プロパン－ 2－イル}
－ 5－メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル)
ベンズアミド、

N－エチル－ N－ { (2 S)－ 1－ [5－ (4－フルオロフェニル)
－ 2 H－テトラゾール－ 2－イル] プロパン－ 2－イル}－ 5－メチ
ル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミ

ド、

N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - N - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 6 - メチル - 3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - エチル - 5 - フルオロ - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - エチル - 5 - フルオロ - N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

ル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル)
- 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル
} - 5-メチル-2 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル
) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H - 1,
2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N - (2
-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2 - (2 H - 1, 2, 3-トリ
アゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル)
- 1 H - ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル
- 2 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド
、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル)
- 1 H - ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル
- 2 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド
、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル)
- 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル}
- 5-メチル-2 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)
ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-
2-イル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン
- 2-イル} - 5-メチル-2 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール
- 2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル)
- 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル
} - 6-メチル-3 - (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル

) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) -1- [5- (5-フルオロピリジン-2-イル) -2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) -1- [5- (5-フルオロピリジン-2-イル) -2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) -1- [5- (5-フルオロピリジン-2-イル) -2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N- { (2S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-N- [2- (メチルスルホニル) エチル] -2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) -1- [4- (4-クロロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- [(2 S) - 1 - (4 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3 - メトキシフェニル)

－ 1 H－ 1, 2, 3－ トリアゾール－ 1－ イル] プロパン－ 2－ イル }－ 5－ メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－ トリアゾール－ 2－ イル) ベンズアミド、

N－ { (2 S)－ 1－ [4－ (4－ フルオロフェニル)－ 1 H－ ピラゾール－ 1－ イル] プロパン－ 2－ イル }－ N－ (2－ ヒドロキシプロピル)－ 5－ メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－ トリアゾール－ 2－ イル) ベンズアミド。

[請求項24] 請求項 1～2 3 いずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項25] 請求項 1～2 3 いずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。