明　細　書

発明の名称 ：

トリアゾロピリジン化合物、ならびにそのプロリル水酸化酵素阻害剤およびエリスロポエチン産生誘導剤としての作用

技術分野

[0001] 本発明は、プロリル水酸化酵素（ｐｒｏｌｙｌ　ｈｙｄｒｏｘｙｌａｓｅ、以下、「ＰＨＤ」ともいう）阻害作用およびエリスロポエチン（以下、「ＥＰＯ」ともいう）産生誘導能を有する新規トリアゾロピリジン化合物に関する。また本発明は、当該トリアゾロピリジン化合物を含有するプロリル水酸化酵素阻害剤（以下、「ＰＨＤ阻害剤」ともいう）およびエリスロポエチン産生誘導剤（以下、「ＥＰＯ産生誘導剤」ともいう）に関する。

背景技術

[0002] ＥＰＯは、アミノ酸１６５個からなる赤血球の生成を促進するホルモンである。ＥＰＯは、主に腎臓、一部肝臓で産生され、低酸素条件下でその産生が増加する。

[0003] 貧血とは、血液中の赤血球やヘモグロビン量が少なくなった状態をいう。その症状は、赤血球の減少に伴う酸素欠乏、あるいは酸素欠乏を補うための呼吸・心拍数の増加による循環動態の変化に由来し、「全身がだるい」、「疲れやすい」、「息切れ」、「動悸」、「頭重感」、「めまい」、「顔色が悪い」、「肩がこる」、「朝起きにくい」などがある。

[0004] 貧血の原因は、赤血球の産生低下、破壊亢進、喪失亢進に大別され、骨髄での造血異常による貧血、鉄、ビタミンB_{12}又は葉酸の欠乏による貧血、事故や手術施行時の出血、慢性炎症（自己免疫疾患、悪性腫瘍、慢性感染症、形質細胞異常症等）に伴う貧血、内分泌疾患（甲状腺機能低下症、多腺性自己免疫症候群、ＩＡ型糖尿病、不正子宮出血等）に伴う貧血、慢性心不全に伴う貧血、潰瘍に伴う貧血、肝疾患に伴う貧血、老人性貧血、薬剤性貧血、腎性貧血（腎不全に伴う貧血）、化学療法に伴う貧血等が挙げられる。

[0005] １９８９年、遺伝子組み換えヒトＥＰＯ製剤が、腎性貧血、ＨＩＶ感染患者のＡＺＴ治療に伴う貧血、癌患者の化学療法に伴う貧血、手術施行患者の輸血量の軽減の適応に、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）に認可された。更に、その適応は未熟児貧血等にも広がってきている。

[0006] 腎性貧血治療は赤血球造血刺激因子製剤（ＥＳＡ）により行われている。腎性貧血は、腎臓の尿細管周囲の間質細胞におけるＥＰＯ産生低下が主因とされ、その補充という観点からも、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの使用割合が高い適応である。遺伝子組換えヒトエリスロポエチンは、定期的な輸血を必要とする患者を激減させ、貧血に伴う諸症状を改善してＡＤＬ（Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｏｆ ｄａｉｌｙ ｌｉｖｉｎｇ）やＱＯＬ（Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ）の向上に大きく貢献してきた。しかし、一方で、生物製剤ゆえに高価格であり、医療費の負担が大きい。また、血中半減期が短く、血液透析患者では週２～３回の透析回路からの静脈内投与が必要であり、医療事故防止、医療業務量及び廃棄物の観点からも注射回数の減少が望まれている。更に、腹膜透析患者や保存期腎不全患者では、持続時間の長い皮下投与を行っても週１回あるいは２週に１回の投与が必要であり、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン投与の為だけの通院を余儀なくされる場合が多く、患者の負担となっている。更に、ＥＰＯに新たな糖鎖やＰＥＧ鎖を修飾することで、静脈注射及び皮下注射での血中半減期を延長した持続型ＥＰＯ薬剤も出てきているが、いずれも注射剤であり、医療事故防止や患者負担軽減の観点から、経口投与可能なＥＳＡが望まれている。

更に、経口投与可能なＥＳＡとなれば、腎性貧血に限らず、種々の原因で起こる貧血に対しても治療の幅が広がる可能性が期待される。

[0007] ＥＰＯの転写を促進する代表的な分子として、低酸素誘導因子（Ｈｙｐｏｘｉａ Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ Ｆａｃｔｏｒ、以下、「ＨＩＦ」ともいう）が挙げられる。ＨＩＦは、酸素調節αサブユニットと構成的に発現されるβサブユニットを有するヘテロダイマーからなるタンパク質であり、酸素存在下ではプロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）によってαサブユニットのプロリンが

水酸化され、ｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ（ＶＨＬ）蛋白と結合してユビキチン化される。しかし、低酸素下ではαサブユニットがＰＨＤによる水酸化を受けない為にユビキチン化されず、核内の低酸素反応エレメント（ｈｙｐｏｘｉａ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｅｌｅｍｅｎｔ；ＨＲＥ）と結合して、その下流に位置するＥＰＯの転写を促進する。この為、ＰＨＤの活性を阻害することは、ＨＩＦのユビキチン化を防止してこれを安定化させることとなり、結果としてＥＰＯ産生を増加させる。

ＰＨＤを阻害し、ＨＩＦを安定化することにより、改善が期待される疾病としては、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞等）、虚血性脳血管障害（脳梗塞、脳塞栓症、一過性脳虚血発作等）、慢性腎不全（虚血性腎症、尿細管間質性障害等）、糖尿病合併症（糖尿病性創傷等）、認知障害（認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病等）等があげられる。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] これまでの研究で得られた知見により、プロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）を阻害する薬剤は、エリスロポエチン（ＥＰＯ）の産生を亢進し、ＥＰＯの産生の低下に起因する各種疾患や病態（障害）の予防又は治療、特に貧血の治療に有効であることが明らかとなった。

従って、本発明は、プロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とする。また、本発明は、ＥＰＯ産生誘導能を有する薬剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

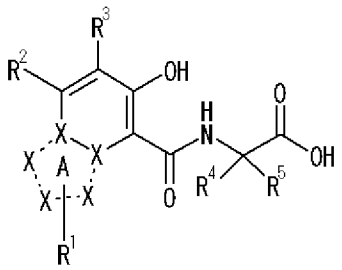
[0009] 本発明者らは、プロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）阻害作用およびＥＰＯ産生誘導能を有する化合物を見出し、本発明を完成させた。

より詳しくは、本発明は下記に示す通りである。

［１］下記一般式［Ｉ］で表される化合物（以下、「本発明化合物」ともいう）又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[0010]

[化1]

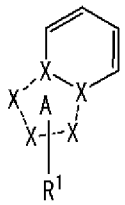


[I]

[0011] [式中、

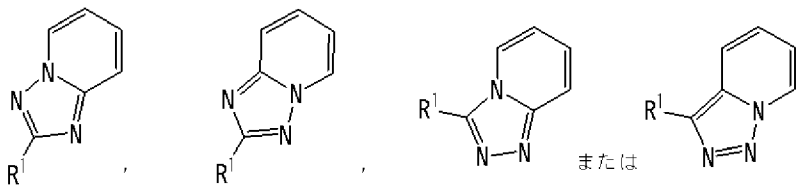
部分構造式：

[0012] [化2]



[0013] は、下記式：

[0014] [化3]



[0015] で表される基のいずれかであり；

R^1は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基、

（３）C_{6-14}アリール基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基、

（５）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基、又は、

（６）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基であり；

R^2は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基、

（４）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基、

（５）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい$Ｃ_{3-8}$シクロアルケニル基、

（６）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基（ここで、該ヘテロアリールは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる１乃至６個のヘテロ原子を有する）、

（７）$Ｃ_{6-14}$アリール－$Ｃ_{1-6}$アルキル基（該$Ｃ_{6-14}$アリールは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（８）$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル－$Ｃ_{1-6}$アルキル基（該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキルは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）であり；

$Ｒ^{3}$は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）$Ｃ_{1-6}$アルキル基、

（４）$Ｃ_{6-14}$アリール基、

（５）$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基、又は、

（６）$Ｃ_{6-14}$アリール－$Ｃ_{1-6}$アルキル基であり；

$Ｒ^{4}$及び$Ｒ^{5}$は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）$Ｃ_{1-6}$アルキル基である。

グループＢ：

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

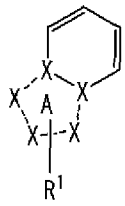
（ｃ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル基。］；

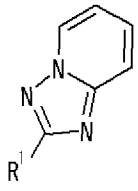
［２］部分構造式：

[0016] [化4]



[0017] が、下記式

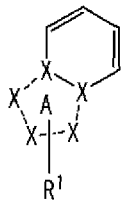
[0018] [化5]



[0019] で表される基である、上記［１］記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

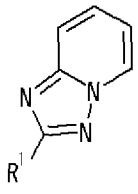
［３］部分構造式：

[0020] [化6]



[0021] が、下記式

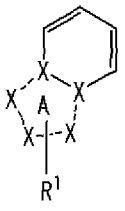
[0022] [化7]



[0023] で表される基である、上記［１］記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

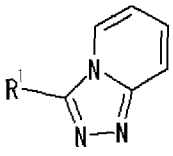
［４］部分構造式：

[0024] [化8]



[0025] が、下記式

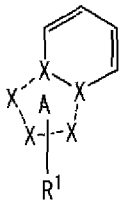
[0026] [化9]



[0027] で表される基である、上記［１］記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

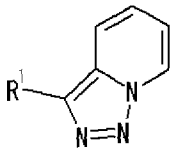
［５］部分構造式：

[0028] [化10]



[0029] が、下記式

[0030] [化11]



[0031] で表される基である、上記［１］記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［６］R^4及びR^5がともに水素原子である、上記［１］乃至［５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［７］R^3が水素原子である、上記［１］乃至［５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［８］R^1が水素原子である、上記［１］乃至［５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［９］R^2が

（１）C_{1-10}アルキル基、

（２）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基、

（３）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（４）C_{3-8}シクロアルキルーC_{1-6}アルキル基（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）である、上記［１］乃至［５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１０］R^4及びR^5がともに水素原子である、上記［２］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１１］R^3が水素原子である、上記［１０］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１２］R^1が水素原子である、上記［１１］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１３］R^2が

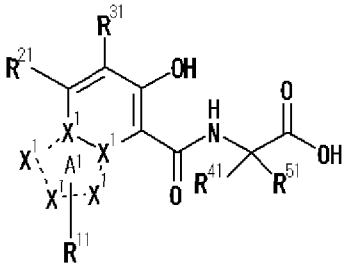
（１）C_{1-10}アルキル基、又は、

（２）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）

である、上記［１２］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

［１４］下記一般式［Ｉ－１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[0032] [化12]

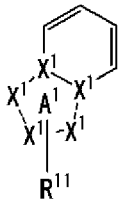


[I-1]

[0033] [式中、

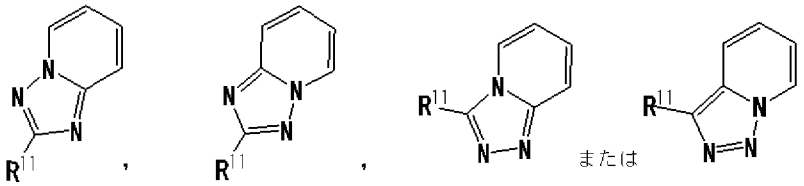
部分構造式：

[0034] [化13]



[0035] は、下記式：

[0036] [化14]



[0037] で表される基のいずれかであり；

R^{11}は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基、

（３）フェニル基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基、

（５）フェニル－C_{1-6}アルキル基、又は、

（６）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基であり；

R^{21}は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基、

（５）C_{3-8}シクロアルケニル基、

（６）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいチエニル基、

（７）フェニル－C_{1-6}アルキル基（該フェニルは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基であり；

R^{31}は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）C_{1-6}アルキル基、

（４）フェニル基、

（５）C_{3-8}シクロアルキル基、又は、

（６）フェニル－C_{1-6}アルキル基であり；

R^{41}及びR^{51}は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-6}アルキル基である。

グループＢ；

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基、

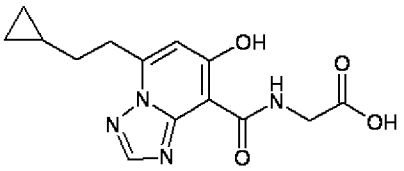
（ｃ）C_{3-8}シクロアルキル基、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハロ－C_{1-6}アルキル基。］；

［１５］下記式：

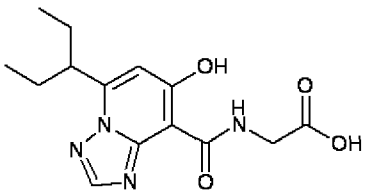
[0038] [化15]



[0039] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１６］下記式：

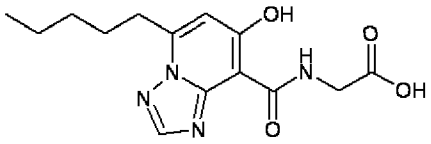
[0040] [化16]



[0041] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１７］下記式：

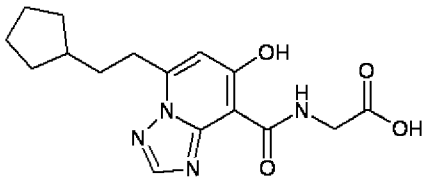
[0042] [化17]



[0043] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１８］下記式：

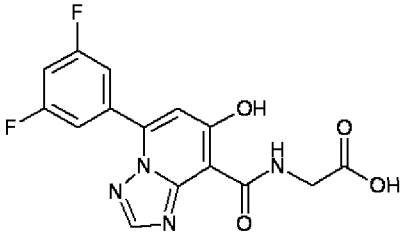
[0044] [化18]



[0045] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［１９］下記式：

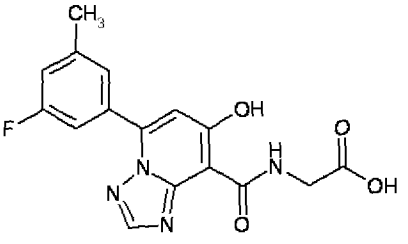
[0046] [化19]



[0047] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２０］下記式：

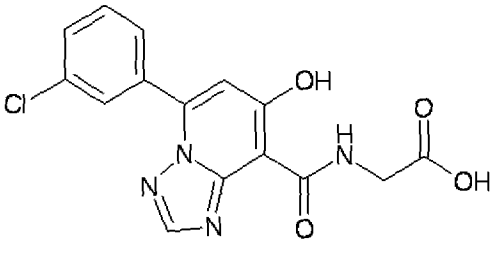
[0048] [化20]



[0049] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２１］下記式：

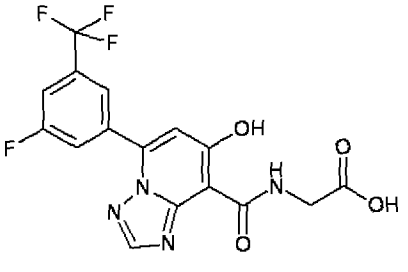
[0050] [化21]



[0051] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２２］下記式：

[0052] [化22]

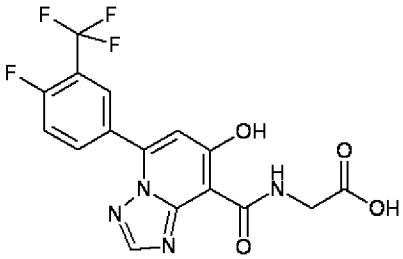


[0053] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２３］下記式：

[0054]

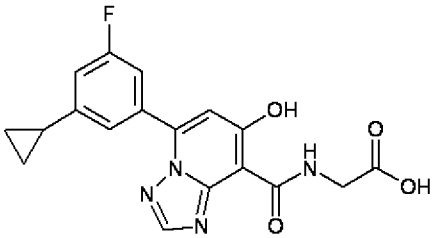
[化23]



[0055] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２４］下記式：

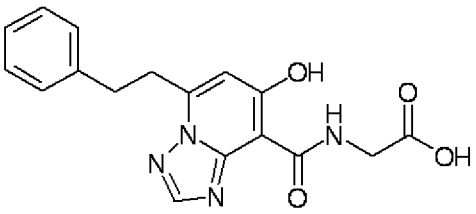
[0056] [化24]



[0057] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２５］下記式：

[0058] [化25]



[0059] で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物；

［２６］上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物（以下、「本発明医薬組成物」ともいう）；

［２７］上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含有するプロリル水酸化酵素阻害剤；

［２８］上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含有するエリスロポエチン産生誘導剤；

［２９］上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含有する貧血治療剤；

［３０］上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含有する腎性貧血治療剤；

［３１］プロリル水酸化酵素阻害剤を製造するための、上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用；

［３２］エリスロポエチン産生誘導剤を製造するための、上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用；

［３３］貧血治療剤を製造するための、上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用；

［３４］腎性貧血治療剤を製造するための、上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用；

［３５］有効量の上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、プロリル水酸化酵素の阻害方法；

［３６］有効量の上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、エリスロポエチン産生の誘導方法；

［３７］有効量の上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、貧血の治療方法。

［３８］有効量の上記［１］乃至［２５］のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、腎性貧血の治療方法。

［３９］上記［２６］に記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を貧血及び

腎性貧血より選ばれる疾患の治療又は予防の用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージ；

［４０］上記［２６］に記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を貧血及び腎性貧血より選ばれる疾患の治療又は予防の用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、キット。

発明を実施するための形態

[0060] 本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

[0061] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

[0062] 「C_{1-10}アルキル基」とは、炭素数１乃至１０の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、好ましくは炭素数１乃至７の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、１－エチルプロピル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、２－エチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

[0063] 「C_{1-6}アルキル基」とは、炭素数１乃至６の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、好ましくは炭素数１乃至３の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。例えば、上記「C_{1-10}アルキル基」で例示したもののうち、炭素数１乃至６のものが挙げられる。

[0064] 「C_{1-3}アルキル基」とは、炭素数１乃至３の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、例えば、上記「C_{1-10}アルキル基」で例示したもののうち、炭素数１乃至３のものが挙げられる。

[0065] 「C_{6-14}アリール基」とは、炭素数６乃至１４の芳香族炭化水素基であり

、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基、ペンタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

[0066] 「C_{3-8}シクロアルキル基」とは、炭素数３乃至８、好ましくは３乃至５の飽和シクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0067] 「C_{3-5}シクロアルキル基」とは、炭素数３乃至５の飽和シクロアルキル基であり、例えば、上記「C_{3-8}シクロアルキル基」で例示したもののうち、炭素数３乃至５のものが挙げられる。

[0068] 「C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基」とは、そのC_{6-14}アリール部位が上記定義の「C_{6-14}アリール基」で、かつそのC_{1-6}アルキル部位が上記定義の「C_{1-6}アルキル基」であるC_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基であり、好ましくは該C_{1-6}アルキル部位が、直鎖のC_{1-6}アルキル基であるC_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基である。C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルキル基としては、例えば、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基、アントリルメチル基、インデニルメチル基、アズレニルメチル基、フルオレニルメチル基、フェナントリルメチル基、ペンタレニルメチル基等が挙げられる。

[0069] 「C_{3-8}シクロアルキルーC_{1-6}アルキル基」とは、そのC_{3-8}シクロアルキル部位が上記定義の「C_{3-8}シクロアルキル基」で、かつそのC_{1-6}アルキル部位が上記定義の「C_{1-6}アルキル基」であるC_{3-8}シクロアルキルーC_{1-6}アルキル基であり、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロプロピルペンチル基、シクロプロピルヘキシル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロ

ブチルペンチル基、シクロブチルヘキシル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロペンチルブチル基、シクロペンチルペンチル基、シクロペンチルヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、シクロヘキシルペンチル基、シクロヘキシルヘキシル基、シクロヘプチルメチル基、シクロヘプチルエチル基、シクロヘプチルプロピル基、シクロヘプチルブチル基、シクロヘプチルペンチル基、シクロヘプチルヘキシル基、シクロオクチルメチル基、シクロオクチルエチル基、シクロオクチルプロピル基、シクロオクチルブチル基、シクロオクチルペンチル基、シクロオクチルヘキシル基等が挙げられる。

[0070] 「C_{3-8}シクロアルケニル基」とは、炭素数３乃至８のシクロアルケニル基であり、少なくとも１個、好ましくは１又は２個の二重結合を含む。例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基（２，４－シクロヘキサジエン－１－イル基、２，５－シクロヘキサジエン－１－イル基等）、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。

[0071] 「ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子として、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１乃至６個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子の数が３乃至１４である芳香族複素環であり、単環及び縮合環を含む。

[0072] 「単環のヘテロアリール基」としては、好ましくは１乃至４個のヘテロ原子を有する単環のヘテロアリール基であり、例えば、チエニル基（例、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）、フリル基（例、フラン－２－イル、フラン－３－イル等）、ピロリル基（例、２－ピロリン－１－イル基、３－ピロリン－３－イル等）、オキサゾリル基（例、オキサゾール－２－イル、オキサゾール－４－イル、オキサゾール－５－イル等）、イソオキサゾリル基（例、イソオキサゾール－３－イル、イソオキサゾール－４－イル、イソオキサゾール－５－イル等）、チアゾリル基（例、チアゾール－２－

イル、チアゾールー４ーイル、チアゾールー５ーイル等）、イソチアゾリル基（例、イソチアゾールー３ーイル、イソチアゾールー４ーイル、イソチアゾールー５ーイル等）、イミダゾリル基（例、イミダゾールー１ーイル、１Ｈーイミダゾールー２ーイル、１Ｈーイミダゾールー４ーイル等）、ピラゾリル基（例、ピラゾールー１ーイル、１Ｈーピラゾールー３ーイル、２Ｈーピラゾールー３ーイル、１Ｈーピラゾールー４ーイル等）、オキサジアゾリル基（例、１，３，４ーオキサジアゾールー２ーイル、１，２，３ーオキサジアゾールー４ーイル、１，２，３ーオキサジアゾールー５ーイル、１，２，４ーオキサジアゾールー３ーイル、１，２，４ーオキサジアゾールー５ーイル、１，２，５ーオキサジアゾールー３ーイル等）、チアジアゾリル基（例、１，３，４ーチアジアゾールー２ーイル、１，２，３ーチアジアゾールー４ーイル、１，２，３ーチアジアゾールー５ーイル、１，２，４ーチアジアゾールー３ーイル、１，２，４ーチアジアゾールー５ーイル、１，２，５ーチアジアゾールー３ーイル等）、トリアゾリル基（例、１，２，４ートリアゾールー３ーイル、１，２，４ートリアゾールー１ーイル、１，２，３ートリアゾールー１ーイル、１，２，３ートリアゾールー２ーイル、１，３，４ートリアゾールー１ーイル等）、テトラゾリル基（例、テトラゾールー１ーイル、テトラゾールー２ーイル、１Ｈーテトラゾールー５ーイル、２Ｈーテトラゾールー５ーイル等）、ピリジル基（例、ピリジンー２ーイル、ピリジンー３ーイル、ピリジンー４ーイル等）、ピリミジニル基（例、ピリミジンー２ーイル、ピリミジンー４ーイル、ピリミジンー５ーイル等）、ピリダジニル基（例、ピリダジンー３ーイル、ピリダジンー４ーイル等）、ピラジニル基（例、ピラジンー２ーイル等）、トリアジニル基（例、１，３，５ートリアジニンー２ーイル等）等が挙げられる。

[0073] また、「縮合環のヘテロアリール基」としては、例えば、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、フタラジニル基、シンノリニル基、ナフチリジニル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基

、ベンゾチアゾリル基、ベンゾジオキシニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロキノリル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、インデノチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｄ］ピリミジニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリミジニル基、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル基、プテリジニル基、プリニル基等が挙げられる。

[0074] 「ハロ－C_{1-6}アルキル基」とは、同一又は異なった１乃至５個のハロゲン原子で置換された、上記定義の「C_{1-6}アルキル基」であり、例えば、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、クロロエチル、フルオロエチル、ブロモエチル、クロロプロピル、フルオロプロピル、ブロモプロピル等が挙げられる。

[0075] 「グループＢ」とは、下記（ａ）乃至（ｅ）の置換基群を示す。

（ａ）上記定義の「ハロゲン原子」、

（ｂ）上記定義の「C_{1-6}アルキル基」、

（ｃ）上記定義の「C_{3-8}シクロアルキル基」、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）上記定義の「ハロ－C_{1-6}アルキル基」。

[0076] 「グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基」とは、上記定義の「C_{6-14}アリール基」が同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のC_{6-14}アリール基を含む。該置換基は、同一又は異なって、上記定義の「グループＢ」から選ばれる。

[0077] 「グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-8}シクロアルキル基」とは、上記定義の「C_{3-8}シクロアルキル基」が同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のC_{3-8}シクロアルキル基を含む。該置換基は、同一又は異なって、上記定義の「グループＢ」から選ばれる。

[0078] 「グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換さ

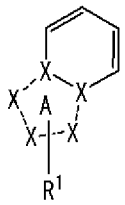
れてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルケニル基」とは、上記定義の「Ｃ$_{3-8}$シクロアルケニル基」が同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のＣ$_{3-8}$シクロアルケニル基を含む。該置換基は、同一又は異なって、上記定義の「グループＢ」から選ばれる。

[0079] 「グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基」とは、上記定義の「ヘテロアリール基」が同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいものであり、無置換のヘテロアリール基を含む。該置換基は、同一又は異なって、上記定義の「グループＢ」から選ばれる。

[0080] 上記一般式［Ｉ］において、好適な基は以下の通りである。

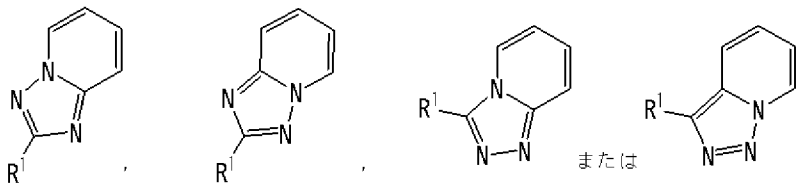
[0081] 部分構造式：

[0082] [化26]



[0083] は、下記式：

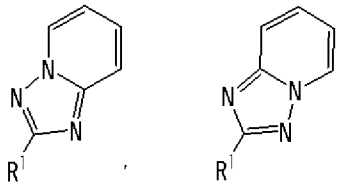
[0084] [化27]



[0085] で表される基のいずれかを示す。

該部分構造式として好ましくは、

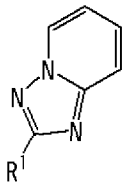
[0086] [化28]



[0087] で表される基等である。

該部分構造式として、より好ましくは、

[0088] [化29]



[0089] で表される基である。

[0090] R^1は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基、

（３）C_{6-14}アリール基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基、

（５）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基、又は、

（６）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基、を示す。

R^1として好ましくは、

（１）水素原子、

（２）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）、

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（４）C_{3-5}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（５）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-3}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-3}アルキル、例、エチル）基、及び、

（６）C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロヘキシル）－C_{1-3}アルキル（例、エチル）基、等である。

R^1としてより好ましくは、水素原子である。

[0091] R^2は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基、

（４）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

（５）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-8}シクロアルケニル基、

（６）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基（ここで、該ヘテロアリールは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１乃至６個のヘテロ原子を有する）、

（７）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）を示す。

R^2として好ましくは、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

（５）C_{3-8}シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

（６）上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、及び

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１個）の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基（好ましくは単環のヘテロアリール基、例、チエニル）

（ここで、該ヘテロアリールは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子（例、硫黄原子）から選ばれる１乃至６個（例、１乃至４個）のヘテロ原子を有する）、

（７）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、及び

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル基（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、である。

R^2としてより好ましくは、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ヘキシル、１－エチルプロピル、２－エチルブチル、３，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルペンチル）、

（２）上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）C_{3-5}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハロ－C_{1-3}アルキル基（例、トリフルオロメチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１乃至３個）の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（３）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-6}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-6}アルキル、例、メチル、エチル、プロピル）基

（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、及び

（ｃ）ハロ－C_{1-3}アルキル基（例、トリフルオロメチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１乃至３個）の置換基で置換されてもよい）、及び

（４）C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）－C_{1-3}アルキル（例、メチル、エチル）基

（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、である。

R^2として更に好ましくは、

（１）C_{1-6}アルキル基（例、ブチル、ペンチル、１－エチルプロピル）、

（２）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）C_{3-5}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、及び

（ｄ）ハロ－C_{1-3}アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる同一又は異なった１乃至３個の置換基で置換されてもよいフェニル、

（３）フェニルエチル、

（４）シクロペンチルエチル、である。

R^2として特に好ましくは、ブチル、フェニルエチル、４－フルオロ－３－トリフルオロメチルフェニルである。

[0092] 本発明の別の態様において、R^2は好ましくは、

（１）C_{1-10}アルキル基、又は、

（２）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）

である。

[0093] R^3は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）C_{1-6}アルキル基、

（４）C_{6-14}アリール基、

（５）C_{3-8}シクロアルキル基、又は、

（６）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基、を示す。

R^3として好ましくは、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（３）C_{1-6}アルキル基（例、エチル、ペンチル）、

（４）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（５）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-6}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-6}アルキル、例、エチル）基、である。

R^3としてより好ましくは、水素原子である。

[0094] R^4及びR^5は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-6}アルキル基を示す。

R^4及びR^5として好ましくは、それぞれ独立して、

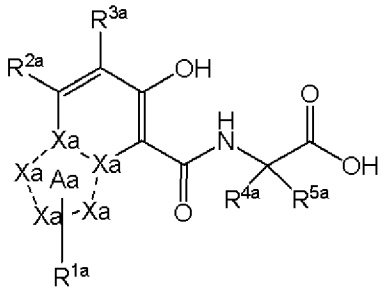
（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）である。

R^4及びR^5としてより好ましくは、ともに水素原子である。

[0095] また、一般式［Ｉ］において、下記一般式［Ｉａ］

[0096] [化30]



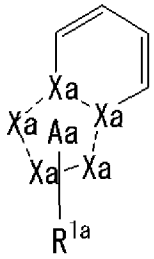
[Ia]

[0097] [式中、

部分構造式：

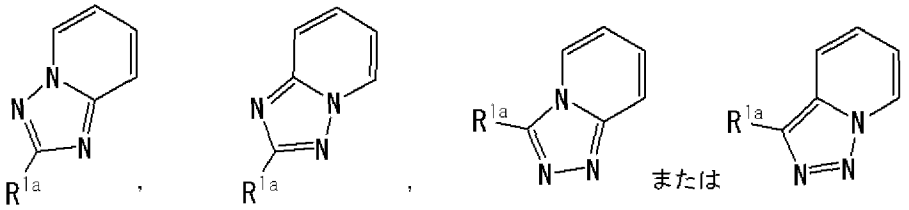
[0098]

[化31]



[0099] が、

[0100] [化32]



[0101] で表される基；

R^{1a}が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）、

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（４）C_{3-5}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（５）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-3}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-3}アルキル、例、エチル）基、又は、

（６）C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロヘキシル）－C_{1-3}アルキル（例、エチル）基；

R^{2a}が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

（５）C_{3-8}シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

（６）上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、及び

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１個）の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基（好ましくは単環のヘテロアリール基、例、チエニル）

（ここで、該ヘテロアリールは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子（例、硫黄原子）から選ばれる１乃至６個（例、１乃至４個）のヘテロ原子を有する）、

（７）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-3}アルキル基（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）；

R^{3a}が、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（３）C_{1-6}アルキル基（例、エチル、ペンチル）、

（４）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、又は

（５）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-6}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-6}アルキル、例、エチル）基；及び

R^{4a}及びR^{5a}が、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）］

で表される化合物が、より好ましい。

[0102] また、本発明化合物としては、上記一般式［Ｉａ］で表される化合物のう

ち、

R^{1a}が、水素原子；

R^{2a}が、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ヘキシル、１－エチルプロピル、２－エチルブチル、３，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルペンチル）、

（２）上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-3}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）C_{3-5}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハロ－C_{1-3}アルキル基（例、トリフルオロメチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１乃至３個）の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（３）C_{6-14}アリール（例、フェニル）－C_{1-6}アルキル（好ましくは直鎖のC_{1-6}アルキル、例、メチル、エチル、プロピル）基

（該C_{6-14}アリールは、上記グループＢ

（例、（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、及び

（ｃ）ハロ－C_{1-6}アルキル基（例、トリフルオロメチル））

から選ばれる同一又は異なった１乃至５個（例、１乃至３個）の置換基で置換されてもよい）、又は

（４）C_{3-8}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）－C_{1-3}アルキル（例、メチル、エチル）基

（該C_{3-8}シクロアルキルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）；

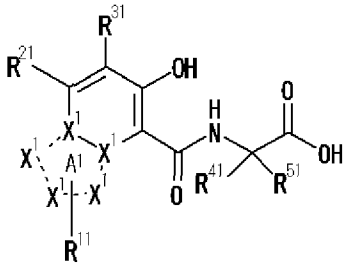
R^{3a}が、水素原子；及び

Ｒ^{4a}及びＲ^{5a}が、ともに水素原子；

である化合物が、更に好ましい。

[0103] 本発明の別の態様において、一般式［Ｉ］で表される化合物のうち、下記一般式［Ｉ－１］：

[0104] [化33]

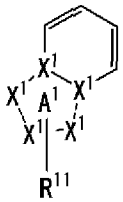


[I-1]

[0105] ［式中、

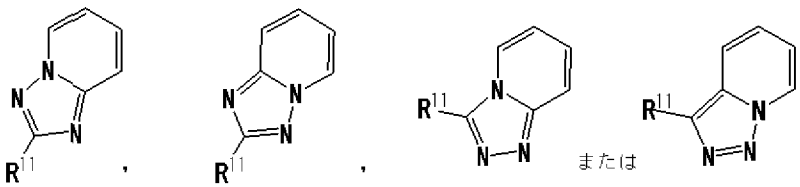
部分構造式：

[0106] [化34]



[0107] は、下記式：

[0108] [化35]



[0109] で表される基のいずれかであり；

Ｒ^{11}は、

（１）水素原子、

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（３）フェニル基、

（４）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（５）フェニルーＣ$_{1-6}$アルキル基、又は、

（６）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基であり；

R^{21}は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基（例、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１－エチルプロピル、３－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、３，３－ジメチルペンチル）、

（３）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基（例、フッ素原子、塩素原子、メチル、シアノ、シクロプロピル、トリフルオロメチル）で置換されてもよいフェニル基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

（５）C_{3-8}シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

（６）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基（例、塩素原子、メチル）で置換されてもよいチエニル基、

（７）フェニル－C_{1-6}アルキル基（例、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル）（該フェニルは、上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基（例、フッ素原子、塩素原子、シクロプロピル、トリフルオロメチル）で置換されてもよい）、又は、

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基（例、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル）、であり；

R^{31}は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（３）C_{1-6}アルキル基（例、エチル、ｎ－ペンチル）、

（４）フェニル基、

（５）C_{3-8}シクロアルキル基、又は、

（６）フェニル－C_{1-6}アルキル基（例、フェニルエチル）であり；

R^{41}及びR^{51}は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）である。］

で表される化合物が好ましい。

[0110] 一般式［Ｉ－１］で表される化合物のうち、

R^{11}が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（３）フェニル基、又は

（４）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であり；

R^{21}が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基（例、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１－エチルプロピル、３－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、３，３－ジメチルペンチル）、

（３）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基（例、フッ素原子、塩素原子、メチル、シアノ、シクロプロピル、トリフルオロメチル）で置換されてもよいフェニル基、

（４）C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

（５）C_{3-8}シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

（６）上記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基（例、塩素原子、メチル）で置換されてもよいチエニル基、

（７）フェニル－C_{1-6}アルキル基（例、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル）（該フェニルは、上記グループＢから選ばれる同一又は

異なった１乃至５個の置換基（例、フッ素原子、塩素原子、シクロプロピル、トリフルオロメチル）で置換されてもよい）、又は、

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基（例、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル）であり；

R^{31}が、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（３）C_{1-6}アルキル基（例、エチル、ｎ－ペンチル）、

（４）フェニル基、又は、

（６）フェニル－C_{1-6}アルキル基（例、フェニルエチル）であり；

R^{41}及びR^{51}が、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）である、

化合物が好ましく、

R^{11}が、水素原子、メチル、フェニル、又はシクロプロピルであり；

R^{21}が、水素原子；エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１－エチルプロピル、３－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、３，３－ジメチルペンチル；フッ素原子、塩素原子、メチル、シアノ、シクロプロピルおよびトリフルオロメチルから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいフェニル；シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル；シクロヘキセニル；塩素原子およびメチルから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいチエニル；フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル（該フェニルは、フッ素原子、塩素原子、シクロプロピルおよびトリフルオロメチルから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）；シクロ

ブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、又はシクロヘキシルエチルであり；

R^{31}が、水素原子、塩素原子、エチル、ｎ－ペンチル、フェニル、又はフェニルエチルであり；

R^{41}及びR^{51}が、それぞれ独立して、水素原子、又はメチルである、

化合物がより好ましい。

[0111] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物としては、実施例１～１２２記載の化合物が好ましく、実施例１、２、２１、３１、４０、４４、４７、５２、６０、７４、７９、１１６、１１８、１１９、１２０、１２１及び１２２記載の化合物が特に好ましい。

[0112] 一般式［Ｉ］で表される化合物の医薬上許容される塩とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン

等との塩が挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

公知の方法に従って、一般式［Ｉ］で表される化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0113] 「溶媒和物」とは、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、医薬上許容される溶媒和物が好ましい。例えば、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。具体的には、一般式［Ｉ］で表される化合物の半水和物、１水和物、２水和物又は１エタノール和物、或いは一般式［Ｉ］で表される化合物のナトリウム塩の１水和物又は２塩酸塩の２／３エタノール和物等が挙げられる。

公知の方法に従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩の溶媒和物を得ることができる。

[0114] また、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物においては、種々の「異性体」が存在する。例えば、幾何異性体としてＥ体及びＺ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。また、軸不斉が存在する場合は、これらに基づく立体異性体が存在する。また、互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

また、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、同位元素（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ等）で標識されていてもよい。

[0115] 一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物としては、実質的に精製された、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物が好ましい。さらに好まし

くは、医薬品として使用できる純度に精製された、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物である。

[0116] 本発明においては、一般式［Ｉ］で表される化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、例えば、加水分解、加溶媒分解、又は、生理的条件下で分解することによって、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体、及び、塩も含まれる。プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

[0117] 水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基、４－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、スルホ基、アラニル基、フマリル基等が挙げられる。また、ナトリウム塩化した３－カルボキシベンゾイル基、２－カルボキシエチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシル基の修飾基として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ピバロイルオキシメチル基、カルボキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、１－（アセチルオキシ）エチル基、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、ベンジル基、フェニル基、ｏ－トリル基、モルホリノエチル基、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルメチル基、フタリジル基等が挙げられる。

アミノ基の修飾基として具体的には、ｔｅｒｔ－ブチル基、ドコサノイル基、ピバロイルメチルオキシ基、アラニル基、ヘキシルカルバモイル基、ペ

ンチルカルバモイル基、３－メチルチオ－１－（アセチルアミノ）プロピルカルボニル基、１－スルホ－１－（３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジルメチル基等が挙げられる。

[0118] 「医薬組成物」としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0119] 本発明医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を、少なくとも１種以上の医薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の０．１乃至１００重量％である。

[0120] 「医薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、或いは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0121] 「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

[0122] 「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカ

ルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

[0123] 「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

[0124] 「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

[0125] 「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

[0126] 「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

[0127] 「溶解補助剤」としては、例えば、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0128] 「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

[0129] 「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

[0130] 「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0131] 「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0132] 「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

[0133] 「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が

挙げられる。

[0134] 「着色剤」としては、例えば、食用色素（例：食用赤色２号若しくは３号、食用黄色４号若しくは５号等）、βーカロテン等が挙げられる。

[0135] 「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0136] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、プロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）阻害作用によるＥＰＯ産生誘導活性を有し、ＥＰＯの産生低下に起因する各種疾患や病態（障害）の予防又は治療に使用され得る。

ＥＰＯの産生低下に起因する各種疾患や病態（障害）としては、貧血等が挙げられる。

一般的に、貧血としては、骨髄での造血異常による貧血、鉄、ビタミンB_{12}又は葉酸の欠乏による貧血、事故や手術施行時の出血、慢性炎症（自己免疫疾患、悪性腫瘍、慢性感染症、形質細胞異常症等）に伴う貧血、内分泌疾患（甲状腺機能低下症、多腺性自己免疫症候群、ＩＡ型糖尿病、不正子宮出血等）に伴う貧血、慢性心不全に伴う貧血、潰瘍に伴う貧血、肝疾患に伴う貧血、老人性貧血、薬剤性貧血、腎性貧血（腎不全に伴う貧血）、化学療法に伴う貧血等があげられる。

また、ＰＨＤを阻害し、ＨＩＦを安定化することにより、改善が期待される疾病としては、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞等）、虚血性脳血管障害（脳梗塞、脳塞栓症、一過性脳虚血発作等）、慢性腎不全（虚血性腎症、尿細管間質性障害等）、糖尿病合併症（糖尿病性創傷等）、認知障害（認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病等）等があげられる。

本発明のプロリル水酸化酵素（ＰＨＤ）阻害剤およびＥＰＯ産生誘導剤は、好ましくは、貧血治療剤、さらに好ましくは腎性貧血の治療剤として使用される。

[0137] 本発明医薬組成物は、ヒトはもちろんのこと、ヒト以外の哺乳動物（例：

マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）に対しても、経口的又は非経口的（例：局所、直腸、静脈投与等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人の患者（体重：約６０ｋｇ）に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、１日あたり、通常約１ｍｇ乃至１ｇの範囲である。これらの量を１回乃至数回に分けて投与することができる。

[0138] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、ＰＨＤを阻害し、ＥＰＯの産生を誘導するので、貧血の治療剤又は予防剤の有効成分として、用いることができる。

[0139] 「ＰＨＤを阻害する」とは、プロリル水酸化酵素としての機能を特異的に阻害してその活性を消失若しくは減弱することを意味し、例えば、後述する試験例１の条件に基づいて、プロリル水酸化酵素の機能を特異的に阻害することを意味する。「ＰＨＤを阻害する」とは、好ましくは、「ヒトＰＨＤを阻害する」である。「ＰＨＤ阻害剤」として、好ましくは、「ヒトＰＨＤ阻害剤」である。

[0140] 「ＥＰＯの産生を誘導する」とは、腎臓等でのエリスロポエチンの産生が促進されることを意味し、例えば、後述する試験例２の条件に基づいて、エリスロポエチンの産生が誘導されることを意味する。「ＥＰＯの産生を誘導する」とは、好ましくは、「ヒトＥＰＯの産生を誘導する」である。「ＥＰＯ産生誘導剤」として、好ましくは、「ヒトＥＰＯ産生誘導剤」である。

[0141] 上記一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を、医薬分野で行われている一般的な方法で、１剤又は複数の他の薬剤（以下、「併用薬剤」ともいう）と組み合わせて使用（以下、「併用」ともいう）することができる。

上記一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両製剤を同時に又は一定の間隔をお

いて投与してもよい。また、本発明医薬組成物及び併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。

併用薬剤としては、例えば、貧血の治療剤及び／又は予防剤等が挙げられ、本発明の化合物とを組み合わせて用いることができる。

「貧血の治療剤及び／又は予防剤」としては、例えば、クエン酸第一鉄、硫酸鉄等が挙げられる。

[0142] ＰＨＤとしては、ＰＨＤ２及びＰＨＤ３が挙げられる。

[0143] 次に、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の製造方法を具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの製造方法に限定されるものではないことは勿論である。本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を製造するに際し、反応の順序は適宜変更し得る。合理的と思われる工程又は置換部位から反応を行えばよい。

[0144] また、各工程間に適宜置換基変換（置換基の変換又は更なる修飾）工程が挿入されていてもよい。反応性官能基がある場合は、適宜保護、脱保護を行えばよい。また、反応の進行を促進するために、例示した試薬以外の試薬を適宜用いることができる。また、製造方法未記載の原料化合物は市販されているか又は既知の合成反応を組み合わせて容易に調製可能な化合物である。

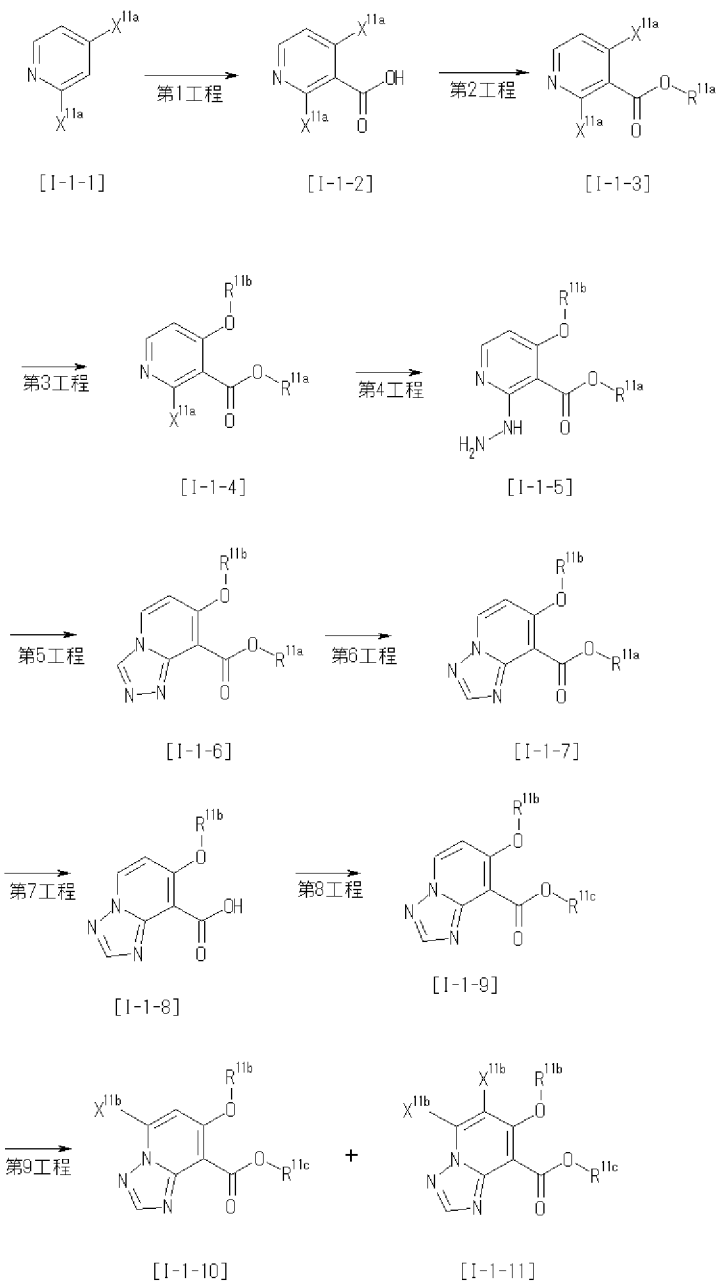
[0145] 各工程で得られる化合物は、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の慣用される常法で精製することができるが、場合によっては、単離精製せず次の工程に進むことができる。

以下の製造方法において、「室温」とは１～４０℃を意味する。

[0146] 製法Ｉ－１

[0147]

[化36]



[0148] （式中、R^{11a}およびR^{11c}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、R^{11b}は、アセチル基、ベンジル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、X^{11a}およびX^{11b}はそれぞれ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等のハロゲン原子、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニル

オキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。）

[0149] 第１工程

化合物[Ｉ－１－１]を常法に従い、メタル化を行い、その後二酸化炭素を用いて、カルボキシル基を導入することにより、化合物[Ｉ－１－２]を得ることができる。メタル化については、低温条件下、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、１，４－ジオキサン等の単独又は混合溶媒中、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムアミド、ナトリウムアミド等の有機金属試薬と反応させてメタル化を行い、その後、二酸化炭素と反応させることにより、化合物[Ｉ－１－２]を得ることができる。

[0150] 第２工程

化合物[Ｉ－１－２] のカルボキシル基に、常法に従い、保護基を導入することにより、化合物[Ｉ－１－３]を得ることができる。例えば、保護基がｔｅｒｔ－ブチル基の場合は、低温乃至加温条件下、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、ｔｅｒｔ－ブチル　２，２，２－トリクロロアセトイミダートと反応させることにより、化合物[Ｉ－１－３]を得ることができる。

[0151] 第３工程

化合物[Ｉ－１－３]に、常法に従い、R^{11b}で表される保護基で保護された水酸基を導入することにより、化合物[Ｉ－１－４]を得ることができる。例えば、ベンジル基で保護された水酸基を導入する場合、化合物[Ｉ－１－３]

を、低温乃至加温条件下、トリエチルアミン、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、ヘキサン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン等の単独又は混合溶媒中、ベンジルアルコールと反応させることにより、化合物[Ｉ－１－４]を得ることができる。

[0152] 第４工程

化合物[Ｉ－１－４]を、低温乃至加温条件下、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、ヒドラジン一水和物と反応させることにより化合物[Ｉ－１－５]を得ることができる。

[0153] 第５工程

化合物[Ｉ－１－５]を、低温乃至加温条件下、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の酸存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒又は無溶媒において、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル等のオルトエステル化合物またはギ酸と反応させることにより化合物[Ｉ－１－６]を得ることができる。

[0154] 第６工程

化合物[Ｉ－１－６]を、室温乃至加温条件下、水酸化ナトリウム、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン等の塩基の存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，２－ジメトキシエタン、１，

４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、環内転位反応を行うことにより、化合物[Ｉ－１－７]を得ることができる。

[0155] 第７工程

化合物[Ｉ－１－７]のカルボキシル基の保護基を常法に従い、脱保護することにより、化合物[Ｉ－１－８]を得ることができる。例えば、R^{11a}がｔｅｒｔ－ブチル基の場合、低温乃至加温条件下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸と反応させることにより化合物[Ｉ－１－８]を得ることができる。R^{11a}がメチル基、エチル基やｔｅｒｔ－ブチル基の場合は、化合物[Ｉ－１－７]を低温乃至加温条件下、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の溶媒と水との混合溶媒中、加水分解することにより、化合物[Ｉ－１－８]を得ることができる。

[0156] 第８工程

化合物[Ｉ－１－８] のカルボキシル基に常法に従い、保護基を導入することにより、化合物[Ｉ－１－９]を得ることができる。例えば、保護基がエチル基の場合は低温乃至加温条件下、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメト

キシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、化合物[Ｉ－１－８]をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジエチルアセタールと反応させることにより、化合物[Ｉ－１－９]を得ることができる。

なお、第７工程及び第８工程は省略することもできる。その場合、R^{11a}＝R^{11c}である。

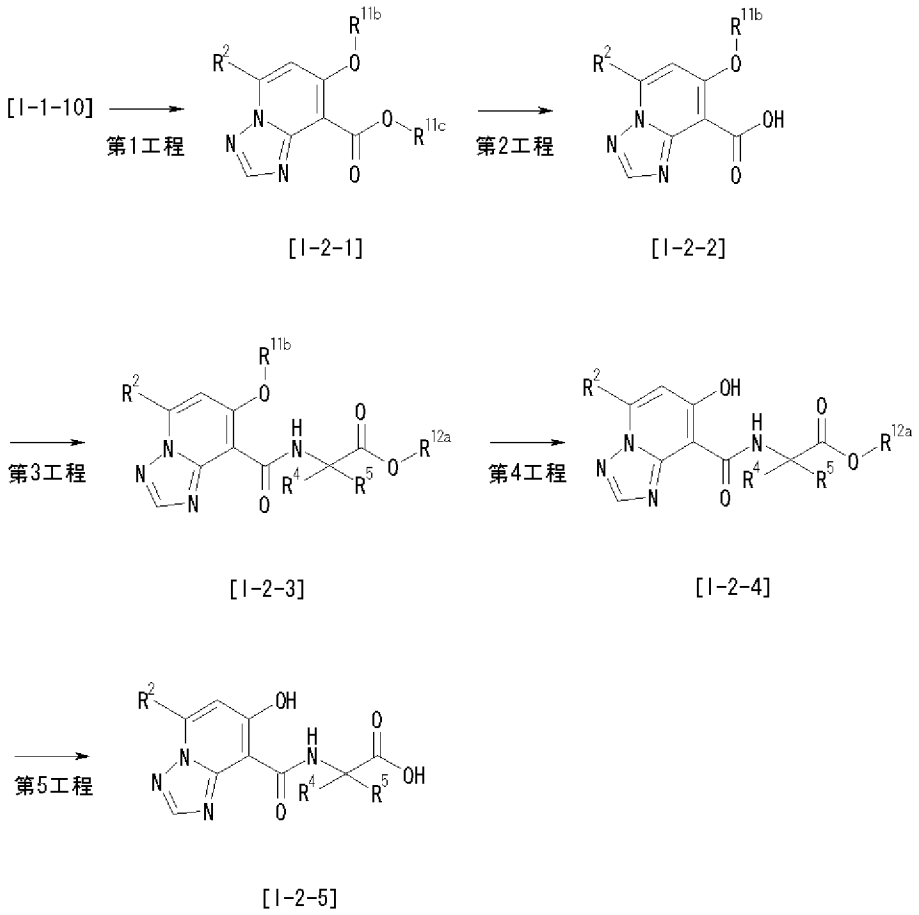
[0157] 第９工程

化合物[Ｉ－１－９]のピリジン環上に常法に従い、脱離基を導入することにより、化合物[Ｉ－１－１０]を得ることができる。ジ置換体化合物[Ｉ－１－１１]が得られることもある。脱離基がヨウ素原子の場合、低温条件下、ヘキサン、トルエン、１，２－ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン等の単独又は混合溶媒中、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムアミド、ナトリウムアミド等の有機金属試薬と反応させてメタル化を行い、その後ヨウ素と反応させることにより、化合物[Ｉ－１―１０]および化合物[Ｉ－１－１１]を得ることができる。

[0158] 製法Ｉ－２

[0159]

[化37]



[0160] （式中、Ｒ^{12a}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、その他の記号は前述のとおりである。また、[１－２－１]から[１－２－４]のＲ^{2}は定義された以外の置換基の場合でも、適宜置換基変換を行うことにより、最終的に定義されたものとなればよい。）

[0161] 第１工程

化合物[Ｉ－１－１０]に置換基Ｒ^{2}もしくはその前駆体を、常法に従い導入することにより、化合物[Ｉ－２－１]を得ることができる。例えばＲ^{2}がブチル基の場合、化合物[Ｉ－１－１０]を室温乃至加温条件下、[１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム(ＩＩ）ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(ＩＩ）ジクロリド、酢酸パラジウム－トリフェニルホスフィ

ン等のパラジウム触媒及び酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リン酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、必要に応じて炭酸銀、硝酸銀、酸化銀（Ｉ）などの銀塩を加えて、ヘキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、トルエン、水等の単独又は混合溶媒中、ブチルボロン酸と反応させることにより、化合物[Ｉ－２－１]を得ることができる。

[0162] 第２工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－２－１]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－２－２]を得ることができる。

[0163] 第３工程

化合物[Ｉ－２－２]に、常法に従い、$H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$で表されるグリシン誘導体を縮合することにより、化合物[Ｉ－２－３]を得ることができる。例えば、低温乃至加温条件下、化合物[Ｉ－２－２]を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１，１’―カルボニルジイミダゾール、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド又はその塩、ジフェニルホスホリルアジド等の縮合剤及び必要に応じてＮ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジメチルアミノピリジン等の存在下、必要に応じて炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、ピリジン等の塩基を加えて、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、$H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$で表されるグリシン誘導体と縮合することにより化合物[Ｉ－２－３]を得ることができる。

[0164] 第４工程

化合物[Ｉ－２－３]の水酸基の保護基R^{11b}を常法に従い、脱保護すること

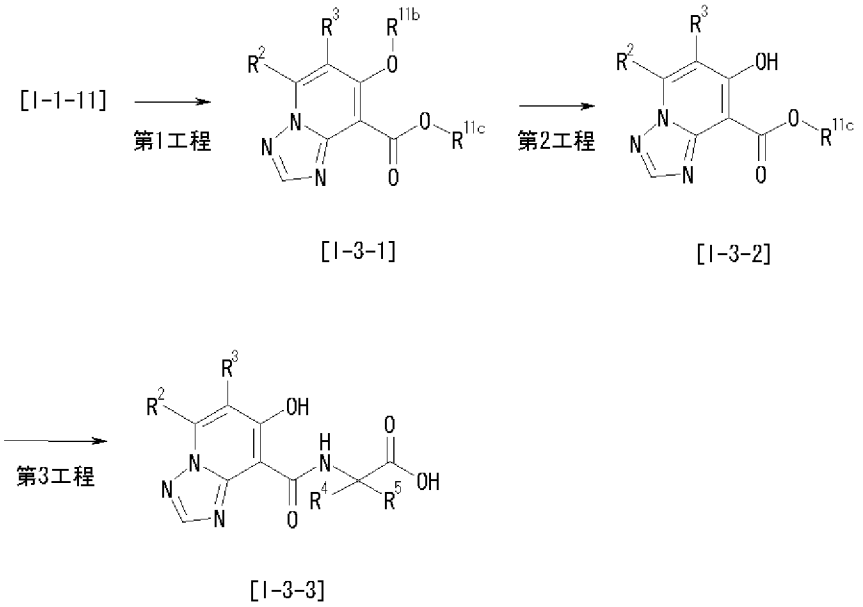
により、化合物[Ｉ－２－４]を得ることができる。例えば、Ｒ^{11b}がベンジル基の場合、室温乃至加熱条件下、水素雰囲気下、常圧乃至加圧条件下、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、白金炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、ヘキサン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、酢酸、水等の単独又は混合溶媒中で水素化することにより化合物[Ｉ－２－４]を得ることができる。

[0165] 第５工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物［Ｉ－２－４]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－２－５]を得ることができる。

[0166] 製法Ｉ－３

[0167] [化38]



[0168] （式中、[Ｉ－３－１]と[Ｉ－３－２]のＲ^{2}およびＲ^{3}は定義された以外の置換基の場合でも、適宜置換基変換を行うことにより、最終的に定義されたものとなればよい。その他すべての記号は前述のとおりである。）

[0169] 第１工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－１－１１]に置換基Ｒ^{2}

とR^3もしくはその前駆体を導入することにより、化合物[Ｉ－３－１]を得ることができる。例えば、R^2およびR^3の前駆体として、アルケニル基を導入する場合、製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－１－１１]とアルケニルボロン酸を反応させることにより、化合物[Ｉ－３－１]を得ることができる。

[0170] 第２工程

製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－３－１]のR^{11b}を脱保護することにより、化合物[Ｉ－３－２]を得ることができる。

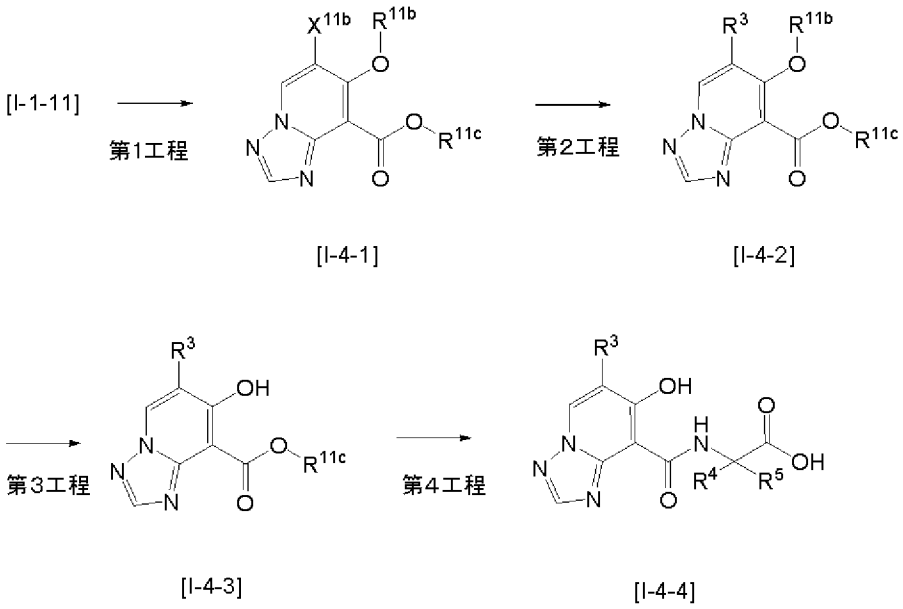
[0171] 第３工程

化合物[Ｉ－３－２]に、H_2NC（R^4）（R^5）ＣＯＯＨで表されるグリシン誘導体を反応させることにより、化合物[Ｉ－３－３]を得ることができる。例えば、化合物[Ｉ－３－２]を、室温乃至加温条件下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、２－メトキシエタノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、グリシン誘導体のナトリウム塩と反応させることにより化合物[Ｉ－３－３]を得ることができる。

[0172] 製法Ｉ－４

[0173]

[化39]



[0174] （式中、［Ｉ－４－２］および［Ｉ－４－３］のＲ^{3}は定義された以外の置換基の場合でも、適宜置換基変換を行うことにより、最終的に定義されたものとなればよい。その他すべての記号は前述のとおりである。）

[0175] 第１工程

化合物［Ｉ－１－１１］を低温乃至加温条件下、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、酢酸パラジウムートリフェニルホスフィン等のパラジウム触媒及び水素化トリｎ－ブチルすず等の還元剤の存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、攪拌することにより、化合物［Ｉ－４－１］を得ることができる。

[0176] 第２工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物［Ｉ－４－１］のＸ^{11b}を、Ｒ^{3}もしくはその前駆体で置換することにより、化合物［Ｉ－４－２］を得ることができる。

[0177] 第３工程

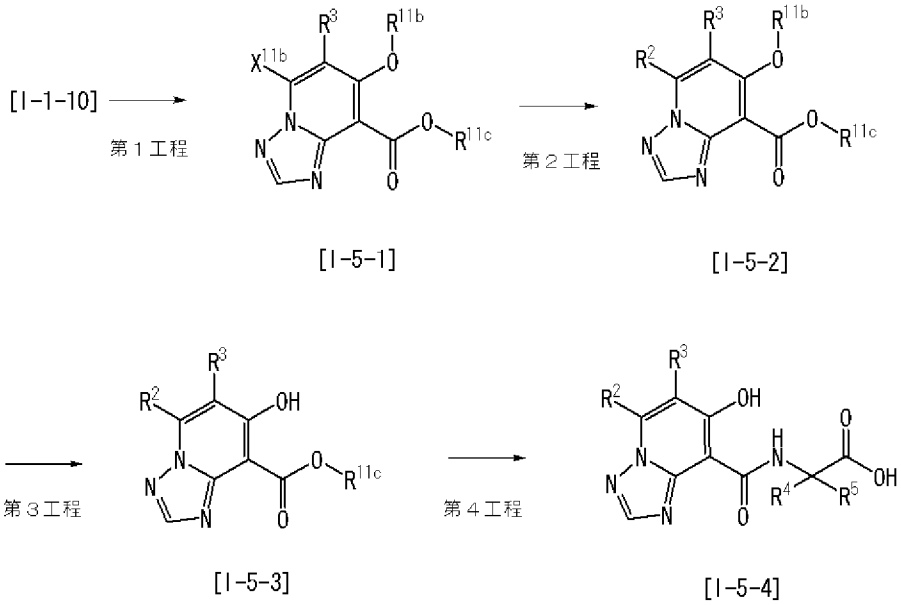
製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－４－２]のＲ^{11b}を脱保護することにより、化合物[Ｉ－４－３]を得ることができる。

[0178] 第４工程

製法Ｉ－３の第３工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－４－３]とH_2ＮＣ（Ｒ^4）（Ｒ^5）ＣＯＯＨで表されるグリシン誘導体、またはその金属種との塩を反応させることにより、化合物[Ｉ－４－４]を得ることができる。

[0179] 製法Ｉ－５

[0180] [化40]



[0181] （式中、すべての記号は前述のとおりである。）

[0182] 第１工程

化合物[Ｉ－１－１０]に常法に従い、置換基Ｒ^{3}を導入することにより、化合物[Ｉ－５－１]を得ることができる。例えば、Ｒ^{3}がクロロ基の場合、化合物[Ｉ－１－１０]を低温条件下、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、ｔｅｒｔ－ブトキシド等の有機金属試薬存在下、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、１，４－ジオキサン等の単独又は混合溶媒中、

ヘキサクロロエタン等のクロロ化剤と反応させることにより、化合物[Ｉ－５－１]を得ることができる。

[0183] 第２工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－５－１]の置換基X^{11b}を、置換基R^{2}もしくはその前駆体で置換することにより、化合物[Ｉ－５－２]を得ることができる。

[0184] 第３工程

製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－５－２]の水酸基の保護基R^{11b}を脱保護することにより、化合物[Ｉ－５－３]を得ることができる。

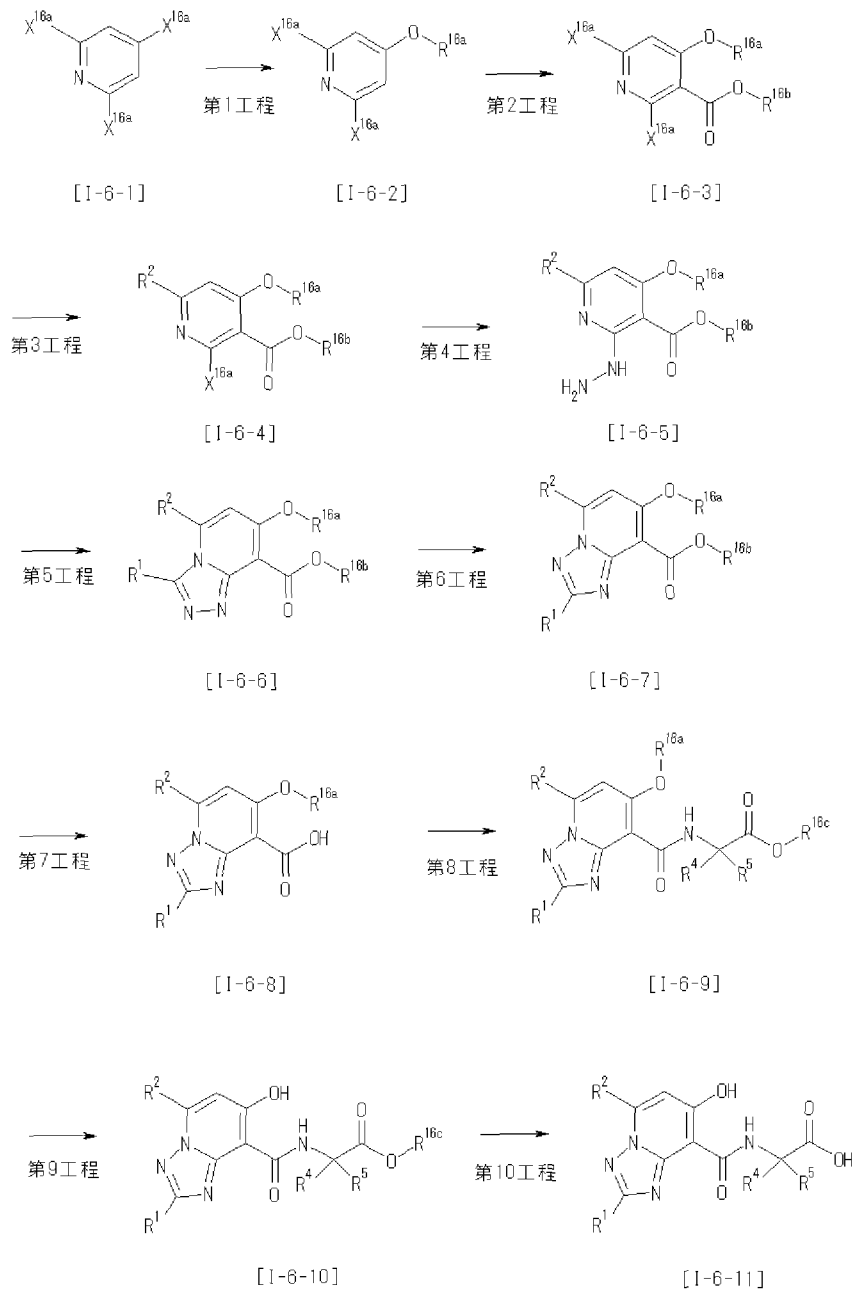
[0185] 第４工程

製法Ｉ－３の第３工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－５－３]と$H_2NC(R^4)(R^5)COOH$で表されるグリシン誘導体、またはその金属種との塩を反応させることにより、化合物[Ｉ－５－４]を得ることができる。

[0186] 製法Ｉ－６

[0187]

[化41]



[I-6-1] [I-6-2] [I-6-3] [I-6-4] [I-6-5] [I-6-6] [I-6-7] [I-6-8] [I-6-9] [I-6-10] [I-6-11]

[0188] （式中、R^{16a}は、アセチル基、ベンジル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、R^{16b}およびR^{16c}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、X^{16a}はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロ

メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示し、その他の記号は前述のとおりである。また、[１－６－４]から[１－６－１０]のR^2は定義された以外の置換基の場合でも、適宜置換基変換を行うことにより、最終的に定義されたものとなればよい。）

[0189] 第１工程

製法Ｉ－１の第３工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－１]に保護基R^{16a}で保護された水酸基を導入することにより、化合物[Ｉ－６－２]を得ることができる。

[0190] 第２工程

製法Ｉ－１の第１工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－２]に保護基R^{16b}で保護されたカルボキシル基を導入することにより、化合物[Ｉ－６－３]を得ることができる。

[0191] 第３工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－３]に置換基R^2もしくはその前駆体を導入することにより、化合物[Ｉ－６－４]を得ることができる。

[0192] 第４工程

製法Ｉ－１の第４工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－４]より、化合物[Ｉ－６－５]を得ることができる。

[0193] 第５工程

製法Ｉ－１の第５工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－５]より、化合物[Ｉ－６－６]を得ることができる。

[0194] 第６工程

製法Ｉ－１の第６工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－６]より、化合物[Ｉ－６－７]を得ることができる。

[0195] 第７工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－７]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－６－８]を得ることができ

る。

[0196] 第８工程

製法Ｉ－２の第３工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－８]にH_2NC（R^4）（R^5）$COOR^{16c}$で表されるグリシン誘導体を縮合することにより、化合物[Ｉ－６－９]を得ることができる。

[0197] 第９工程

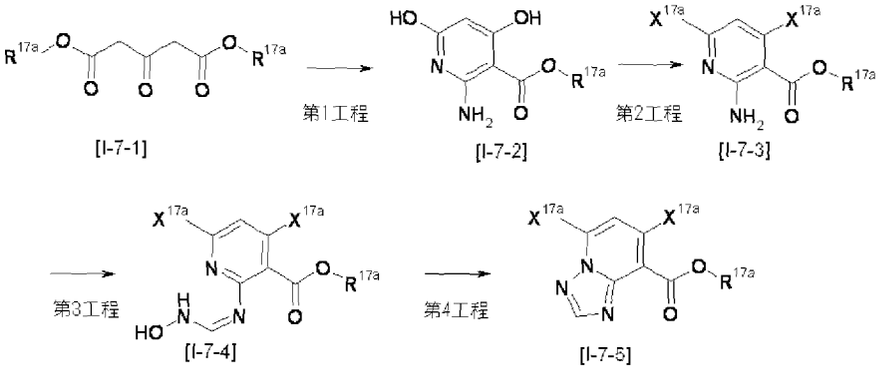
製法Ｉ－２の第４工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－９]の水酸基の保護基R^{16a}を脱保護することにより、化合物[Ｉ－６－１０]を得ることができる。

[0198] 第１０工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様にして、化合物[Ｉ－６－１０]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－６－１１]を得ることができる。

[0199] 製法Ｉ－７

[0200] [化42]



[0201] （式中、R^{17a}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、X^{17a}はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。）

[0202] 第１工程

化合物[Ｉ－７－１]を、低温乃至加温条件下、ヘキサン、酢酸エチル、ク

ロロホルム、塩化メチレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、ニッケル（II）アセチルアセトナート等の有機金属試薬存在下、シアナミドと反応させることにより化合物[Ｉ－７－２]を得ることができる。

[0203] 第２工程

化合物[Ｉ－７－２]の水酸基を常法に従い、脱離基へと変換することにより化合物[Ｉ－７－３]を得ることができる。例えば脱離基X^{17a}が塩素原子の場合、化合物[Ｉ－７－２]を、低温乃至加温条件下、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、２－ピロリドン、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中又は無溶媒下、必要に応じて、トリエチルアミン、ピリジン、４－（ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン等の塩基および必要に応じてＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドの存在下、塩化チオニル、オキザリルクロリド、トリホスゲン、五塩化リン、オキシ塩化リン等を用いて塩素化することにより、化合物[Ｉ－７－３]を得ることができる。

[0204] 第３工程

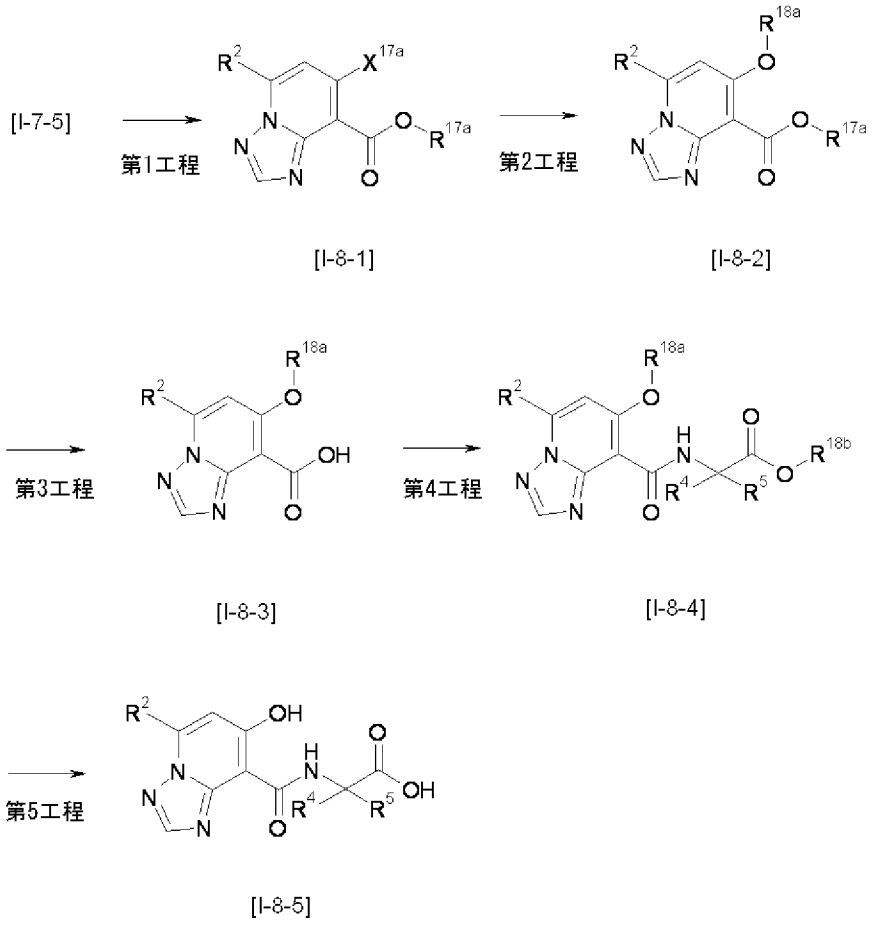
化合物[Ｉ－７－３]を、低温乃至加温条件下、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させた後、さらにヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより化合物[Ｉ－７－４]を得ることができる。

[0205] 第４工程

化合物[Ｉ－７－４]を、低温乃至高温条件下、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、ポリリン酸、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ｐ－トルエンスルホニルクロリド、無水酢酸、塩化アセチル、トリフルオロ酢酸無水物等を用いて脱水反応させることにより化合物[Ｉ－７－５]を得ることができる。

[0206] 製法Ｉ－８

[0207] [化43]



[0208] （式中、Ｒ１８ａはアセチル基、ベンジル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシ

リル基等の水酸基の保護基であり、R^{18b}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基を示し、その他の記号は前述のとおりである。）

[0209] 第１工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－７－５]に置換基R^2もしくはその前駆体を、常法に従い導入することにより化合物[Ｉ－８－１]を得ることができる。

[0210] 第２工程

化合物[Ｉ－８－１]に、R^{18a}で表される保護基で保護された水酸基を導入することにより、化合物[Ｉ－８－２]を得ることができる。例えば、メチル基で保護された水酸基を導入する場合、化合物[Ｉ－８－１]を、低温乃至加温条件下、ヘキサン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、水等の単独又は混合溶媒中、ナトリウムメトキシドと反応させるか、低温乃至加温条件下、メタノール単独又はヘキサン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン等との混合溶媒中、トリエチルアミン、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基と反応させることにより化合物[Ｉ－８－２]を得ることができる。

[0211] 第３工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－８－２] のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－８－３]を得ることができる。

[0212] 第４工程

製法Ｉ－２の第３工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－８－３]に、$H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$で表されるグリシン誘導体を縮合することにより化

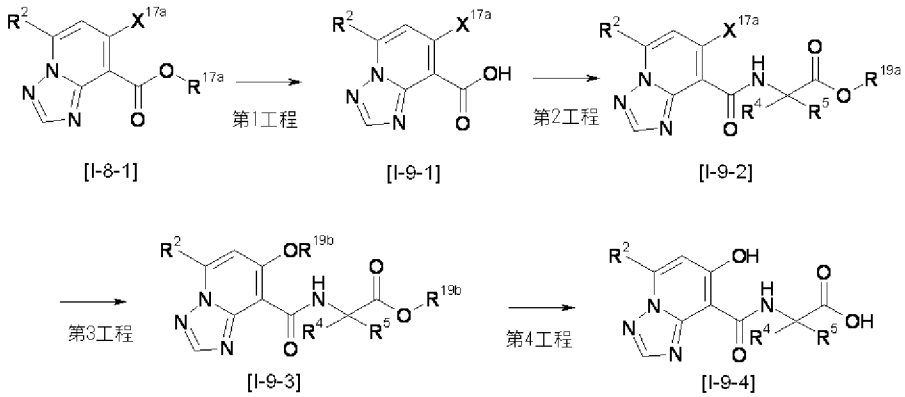
合物[Ｉ－８－４]を得ることができる。

[0213] 第５工程

化合物[Ｉ－８－４]の水酸基の保護基Ｒ^{18a}とカルボキシル基の保護基Ｒ^{18b}とを常法に従い、脱保護することにより化合物[Ｉ－８－５]を得ることができる。例えば、Ｒ^{18a}がメチル基でＲ^{18b}がｔｅｒｔ－ブチル基の場合、化合物[Ｉ－８－４]を、室温乃至加温条件下、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸存在下、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、酢酸、水等の単独又は混合溶媒中、攪拌することにより化合物[Ｉ－８－５]を得ることができる。

[0214] 製法Ｉ－９

[0215] [化44]



[0216] （式中、Ｒ^{19a}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、Ｒ^{19b}は、リチウム、ナトリウム、カルシウム等、カルボン酸やフェノールと塩を形成する金属種であり、その他の記号は前述のとおりである。）

[0217] 第１工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－８－１]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[Ｉ－９－１]を得ることができる。

[0218] 第２工程

製法Ｉ－２の第３工程と同様の方法で、化合物[Ｉ－９－１]と$H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{19a}$で表されるグリシン誘導体を縮合することにより、化合物[Ｉ－９－２]を得ることができる。

[0219] 第３工程

化合物[Ｉ－９－２]に、塩基を反応させることにより、化合物[Ｉ－９－３]を得ることができる。例えば、R^{19b}がナトリウムの場合、室温乃至加温条件下、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、２－メトキシエタノール、２－エトキシエタノール、水等の単独又は混合溶媒中、水酸化ナトリウムと反応させることにより、化合物[Ｉ－９－３]を得ることができる。

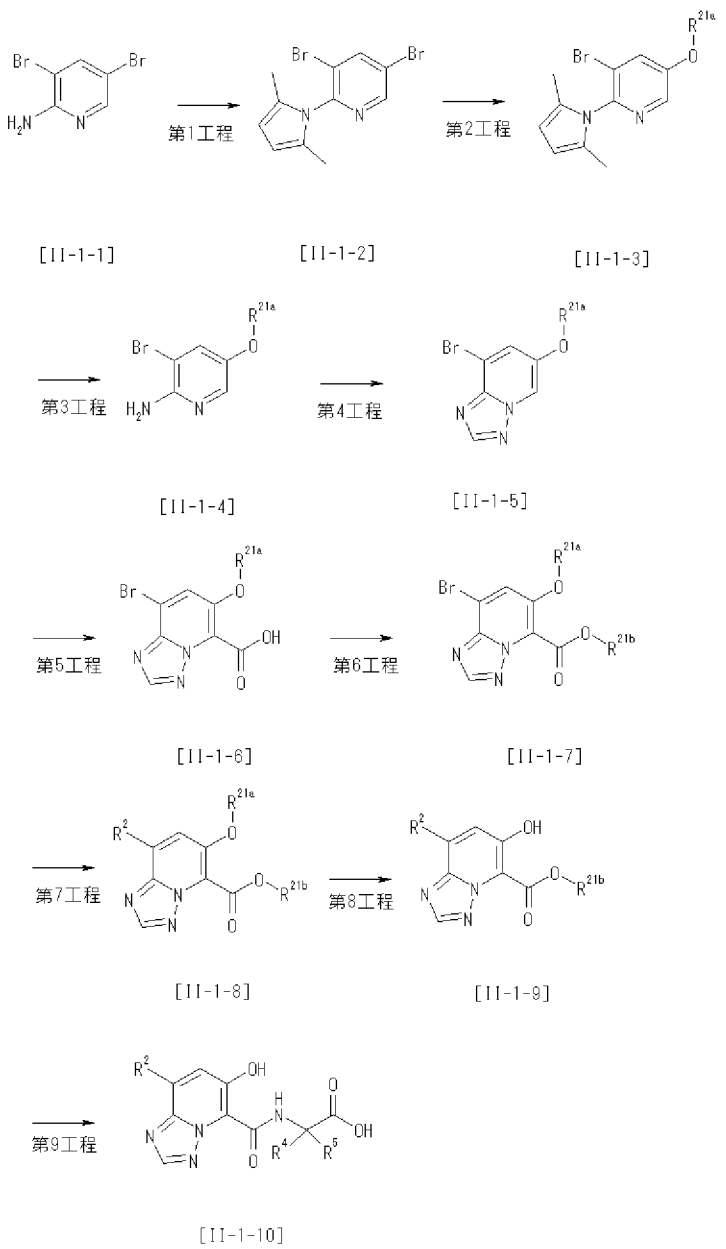
[0220] 第４工程

化合物[Ｉ－９－３]に、低温乃至加温条件下、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、２－メトキシエタノール、２－エトキシエタノール、水等の単独又は混合溶媒中、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の酸を反応させることにより、化合物[Ｉ－９－４]を得ることができる。

[0221] 製法ＩＩ－１

[0222]

[化45]



[II-1-1] [II-1-2] [II-1-3] [II-1-4] [II-1-5] [II-1-6] [II-1-7] [II-1-8] [II-1-9] [II-1-10]

[0223] （式中、R^{21a}はベンジル基、アセチル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、R^{21b}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基を示し、その他の記号は前述のとおりである。また、[ＩＩ－１－８]から[ＩＩ－１－９]のR^{2}は定義された以外の置換基の場合でも、適宜置換基変換を行うことにより、最終的

に定義されたものとなればよい。）

[0224] 第１工程

化合物[ＩＩ－１－１]を低温乃至加温条件下、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、２－プロパノール、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、２，５－ヘキサンジオンと反応させることにより、化合物[ＩＩ－１－２]を得ることができる。

[0225] 第２工程

製法Ｉ－１の第３工程と同様の方法で、化合物[ＩＩ－１－２]にR^{21a}で表される保護基で保護された水酸基を導入することにより、化合物[ＩＩ－１－３]を得ることができる。

[0226] 第３工程

化合物[ＩＩ－１－３]を低温乃至加温条件下、トリエチルアミン、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基および塩化ヒドロキシルアンモニウム存在下、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、攪拌することにより化合物[ＩＩ－１－４]を得ることができる。

[0227] 第４工程

化合物[ＩＩ－１－４]を室温乃至加温条件下、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて得ら

れる化合物を、低温乃至高温条件下、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、ピリジン等の塩基存在下、ヒドロキシルアミンあるいはその塩と反応させた後にポリリン酸と反応させるか、ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸と反応させることにより化合物[ＩＩ－１－５]を得ることができる。

[0228] 第５工程

製法Ｉ－１の第１工程と同様の方法で、化合物[ＩＩ－１－５]にカルボキシル基を導入することにより、化合物[ＩＩ－１－６]を得ることができる。

[0229] 第６工程

化合物[ＩＩ－１－６]のカルボキシル基に常法に従い、保護基R^{21b}を導入することにより、化合物[ＩＩ－１－７]を得ることができる。例えば、R^{21b}がエチル基の場合、化合物[ＩＩ－１－６]を室温乃至加温条件下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジエチルアセタールと反応させることにより、化合物[ＩＩ－１－７]を得ることができる。

[0230] 第７工程

化合物[ＩＩ－１－７]に常法に従い、置換基R^{2}もしくはその前駆体を導入することにより、化合物[ＩＩ－１－８]を得ることができる。例えば、ｔｅｒｔ－ブチルアセチレン基を導入する場合、化合物[ＩＩ－１－７]を室温乃至加温条件下、[１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(ＩＩ)ジクロリド、酢酸パラジウム－トリフェニルホスフィン等のパラジウム触媒、酢酸カリウム、炭酸

カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リン酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基およびヨウ化銅の存在下、ヘキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、トルエン、水等の単独又は混合溶媒中、ｔｅｒｔ－ブチルアセチレンと反応させることにより、化合物[ＩＩ－１－８]を得ることができる。

[0231] 第８工程

製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[ＩＩ－１－８]の水酸基の保護基R^{21a}を脱保護することにより、化合物[ＩＩ－１－９]を得ることができる。

[0232] 第９工程

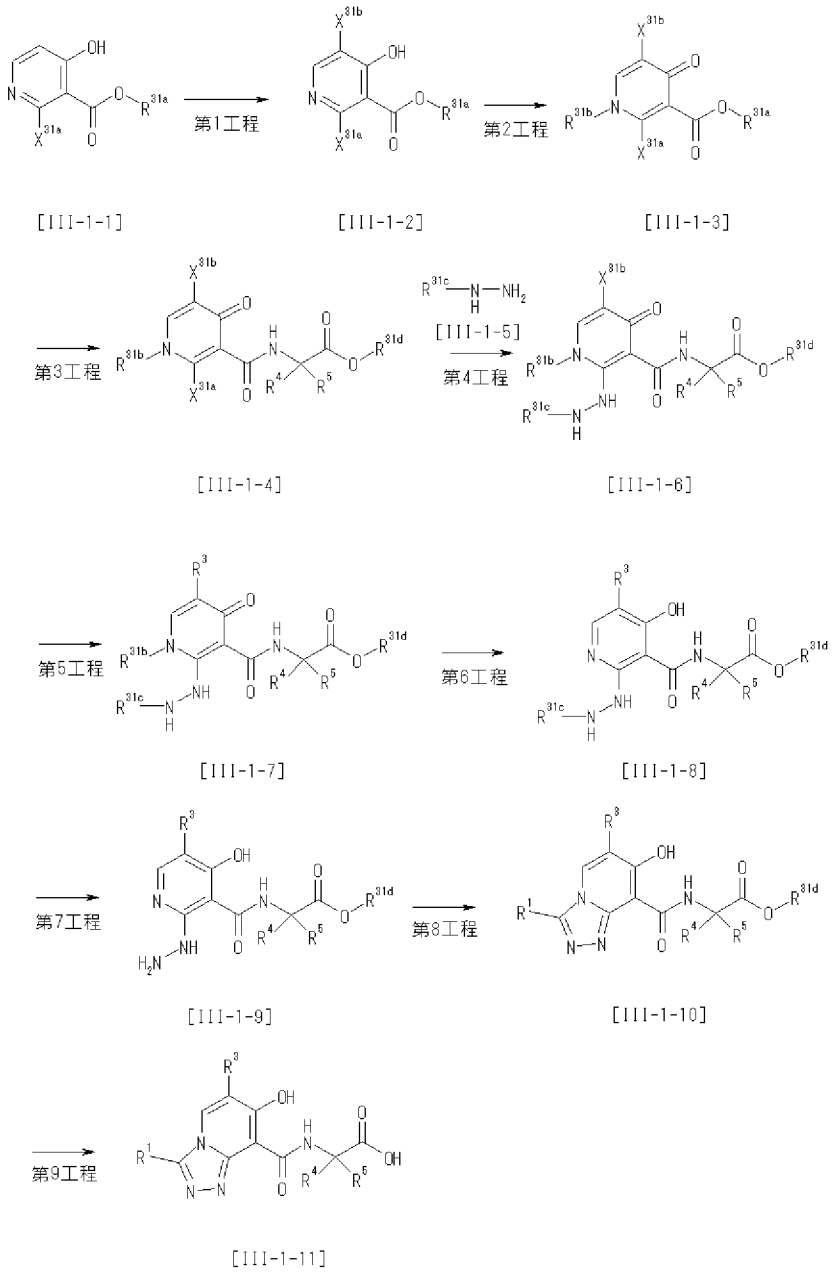
製法Ｉ－３の第３工程と同様の方法で、化合物[ＩＩ－１－９]から、化合物[ＩＩ－１－１０]を得ることができる。

なお、本製法ではR^1が水素原子の場合の製造方法について記載した。R^1が前述の置換基であって、水素原子以外のものの場合は、第４工程において、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに代えて、所望の置換基で置換された、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用い、第５工程以降は本製造方法に記載の方法と同様の方法で行えばよい。

[0233] 製法ＩＩＩ－１

[0234]

[化46]



[III-1-1] [III-1-2] [III-1-3]

[III-1-4] [III-1-5] [III-1-6]

[III-1-7] [III-1-8]

[III-1-9] [III-1-10]

[III-1-11]

[0235] （式中、R^{31a}およびR^{31d}はそれぞれ、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、R^{31b}およびR^{31c}は、ベンジルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジル基等のアミノ基の保護基であり、X^{31a}およびX^{31b}はそれぞれ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示し、その他の記号は前述の通りである。）

[0236] 第１工程

化合物[Ｉ－１－４]のR^{11b}を製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で脱保護することにより得られる化合物[ＩＩＩ－１－１]に常法に従い、脱離基X^{31b}を導入することにより、化合物[ＩＩＩ－１－２]を得ることができる。例えば、X^{31b}が臭素原子の場合、化合物[ＩＩＩ－１－１]を低温乃至加温条件下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、臭素やＮ－ブロモスクシンイミドと反応させることにより、化合物[ＩＩＩ－１－２]を得ることができる。

[0237] 第２工程

化合物[ＩＩＩ－１－２]に常法に従い、R^{31b}を導入することにより、化合物[ＩＩＩ－１－３]を得ることができる。例えば、R^{31b}がベンジル基の場合、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、炭酸カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、化合物[ＩＩＩ－１－２]と塩化ベンジルや臭化ベンジルを反応させることにより、化合物[ＩＩＩ－１－３]を得ることができる。

[0238] 第３工程および第４工程

化合物[ＩＩＩ－１－３]のR^{31a}を製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で脱保護した後、常法に従い、酸クロライドとした後、低温乃至加温条件下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の単独又は混合溶媒中、$H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$で表されるグリシン誘導体と反応させて化合物[ＩＩＩ－１－４]とし、さらにこのものを、低温乃至加温条件下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等の

単独又は混合溶媒中、化合物[ＩＩＩ－１－５]と反応させることにより、[ＩＩＩ－１－６]を得ることができる。

[0239] 第５工程

製法Ｉ－２の第１工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－１－６]から、化合物[ＩＩＩ－１－７]を得ることができる。

[0240] 第６工程

製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－１－７]のR^{31b}を脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－１－８]を得ることができる。

[0241] 第７工程

化合物[ＩＩＩ－１－８]のアミノ基の保護基R^{31c}を常法に従い、脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－１－９]を得ることができる。例えば、R^{31c}がｔｅｒｔ-ブトキシカルボニル基の場合、低温乃至室温条件下、塩化水素、硫酸、臭化水素、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸存在下、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒中、攪拌することにより、化合物[ＩＩＩ－１－９]を得ることができる。

[0242] 第８工程

製法Ｉ－１の第５工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－１－９]から、化合物[ＩＩＩ－１－１０]を得ることができる。

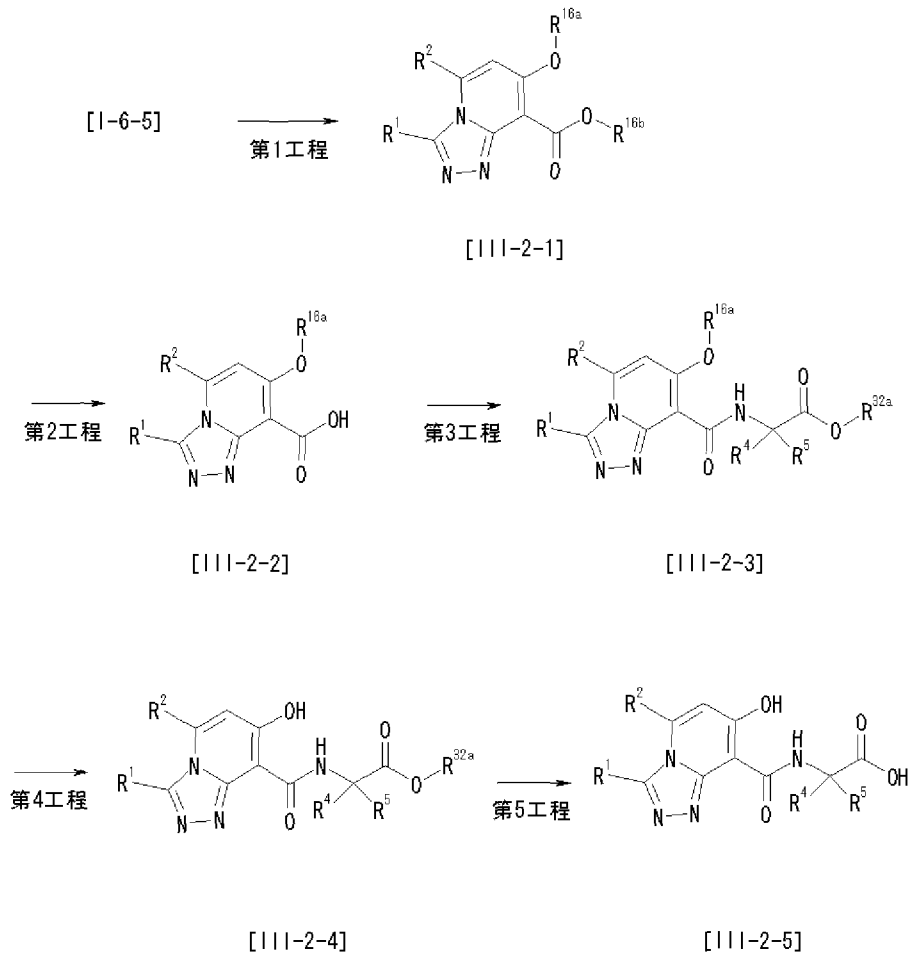
[0243] 第９工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－１－１０]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－１－１１]を得ることができる。

[0244] 製法ＩＩＩ－２

[0245]

[化47]



[0246] （式中、R^{32a}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基を示し、その他の記号は前述のとおりである。）

[0247] 第１工程

製法Ｉ－１の第５工程と同様の方法で化合物[Ｉ－６－５]より化合物[ＩＩＩ－２－１]を得ることができる。

[0248] 第２工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－２－１]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－２－２]を得ることができる。

[0249] 第３工程

製法Ｉ－２の第３工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－２－２]にH_2NC（R^4）（R^5）$COOR^{32a}$で表されるグリシン誘導体を縮合させることによ

り、化合物[ＩＩＩ－２－３]を得ることができる。

[0250] 第４工程

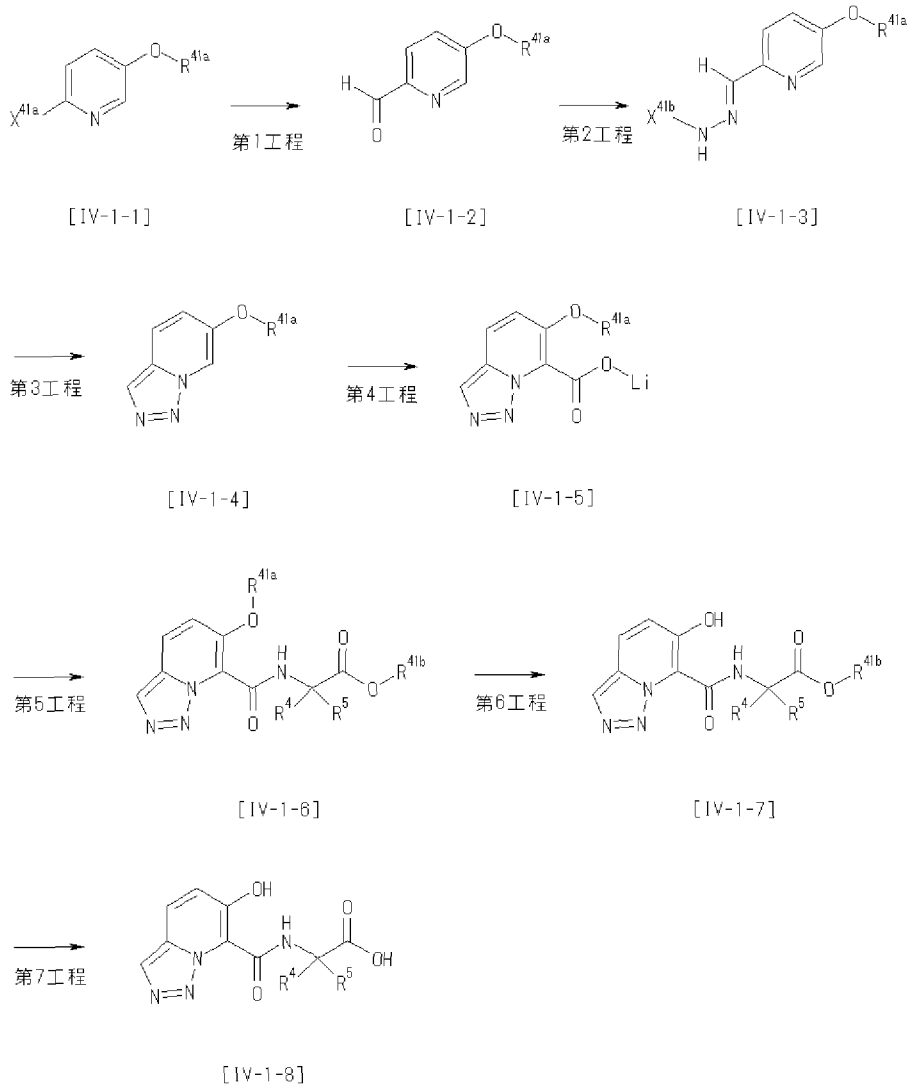
製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－２－３]のＲ^{16a}を脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－２－４]を得ることができる。

[0251] 第５工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[ＩＩＩ－２－４]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[ＩＩＩ－２－５]を得ることができる。

[0252] 製法ＩＶ－１

[0253] [化48]



[0254] （式中、Ｒ^{41a}は、アセチル基、ベンジル基、メチル基、エチル基、イソプロ

ピル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、R^{41b}は、メチル基、エチル基、ベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等のカルボキシル基の保護基であり、X^{41a}およびX^{41b}はそれぞれ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基等の脱離基を示し、その他の記号は前述のとおりである。）

[0255] 第１工程

化合物[ＩＶ－１－１]の脱離基X^{41a}を常法に従い、ホルミル基に変換することにより、化合物[ＩＶ－１－２]を得ることができる。化合物[ＩＶ－１－１]を、低温条件下、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、１，４－ジオキサン等の単独又は混合溶媒中、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムアミド、ナトリウムアミド等の有機金属試薬と反応させ、さらにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドと反応させることにより、化合物[ＩＶ－１－２]を得ることができる。

[0256] 第２工程および第３工程

化合物[ＩＶ－１－２]を室温乃至加温条件下、酢酸エチル、クロロホルム、トルエン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒中、脱離基X^{41b}を有するヒドラジンと反応させ、さらに、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン等塩基を加えて攪拌することにより、化合物[ＩＶ－１－４]を得ることができる。

[0257] 第４工程

製法Ｉ－1の第１工程と同様の方法で化合物[ＩＶ－１－４]から、化合物[ＩＶ－１－５]を得ることができる。

[0258] 第５工程

製法Ｉ－２の第３工程と同様の方法で、化合物[ＩＶ－１－５]にグリシン誘導体を縮合することにより、化合物[ＩＶ－１－６]を得ることができる。

[0259] 第６工程

製法Ｉ－２の第４工程と同様の方法で、化合物[ＩＶ－１－６]のR^{41a}を脱保護することにより、化合物[ＩＶ－１－７]を得ることができる。

[0260] 第７工程

製法Ｉ－１の第７工程と同様の方法で、化合物[ＩＶ－１－７]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[ＩＶ－１－８]を得ることができる。

なお、本製法ではR^1が水素原子の場合の製造方法について記載した。R^1が前述の置換基であって、水素原子以外のものの場合は、第１工程において、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに代えて、所望の置換基で置換された、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを用い、第２工程以降は本製造方法に記載の方法と同様の方法で行えばよい。

実施例

[0261] 次に、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の製造方法を、実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

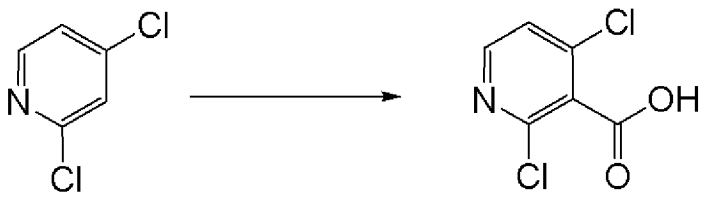
[0262] 実施例１

{[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸　塩酸塩の製造

[0263] 工程１－１

[0264]

[化49]

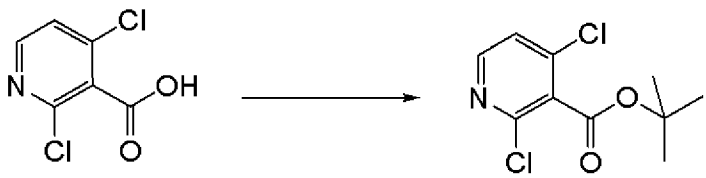


[0265] 窒素気流下、ジイソプロピルアミン（１９８ｍｌ）とテトラヒドロフラン（１０００ｍｌ）を混合し、ドライアイス／ヘキサンバス冷却下、ｎ－ブチルリチウム（２．７６Ｍ、５００ｍｌ）を滴下した。ドライアイス／ヘキサンバス冷却下１時間攪拌した後、２，４－ジクロロピリジンを滴下した。ドライアイス／ヘキサンバス冷却下さらに１時間攪拌した後、－６０℃以上の温度にならないようにしながら温度上昇が止まるまで、二酸化炭素を吹き付けた。ドライアイス／ヘキサンバス冷却下、二酸化炭素をさらに３０分吹き付けた後、４Ｎ塩酸（１０００ｍｌ）を滴下した。水層を酢酸エチルで２回（各１０００ｍｌ、５００ｍｌ）抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンでスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（２４３ｇ、９６%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.74 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 14.53 (1H, br s).

[0266] 工程１－２

[0267] [化50]



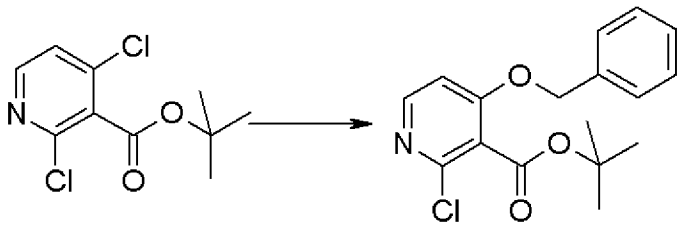
[0268] 工程１－１で得られた化合物（２３４ｇ）とテトラヒドロフラン（１２００ｍｌ）を混合し、三ふっ化ほう素－ジエチルエーテル錯体（８ｍｌ）を加えた。次いで氷冷下ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリクロロアセトイミダート（３６１ｍｌ）を滴下した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１２００ｍｌ）と水（１２００ｍｌ）を加えた後、水層を酢酸エチル（１２００ｍｌ）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン（１８００ｍｌ）を加えた。不溶物をろ去し、減圧濃縮することにより上記スキームに記載の化合物（３２６ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63 (9H, s), 7.31 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0269] 工程１－３

[0270] [化51]



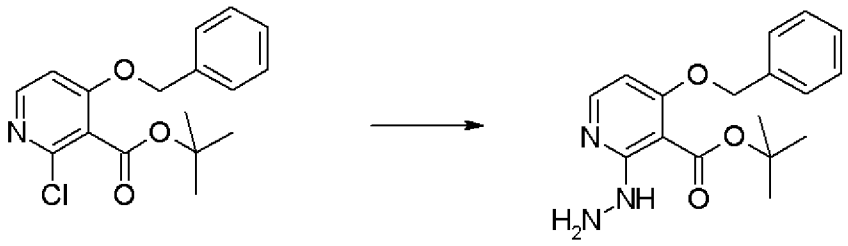
[0271] 窒素気流下、氷冷しながら水素化ナトリウム（６０%オイル懸濁）（５８ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０００ｍｌ）を混合した。ここに工程１－２で得た化合物（３２６ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３００ｍｌ）に溶かして加えた。この混合物にベンジルアルコール（１３６ｍｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）の混合物を加えた。氷冷下１５分攪拌した後、水素化ナトリウム（６０%オイル懸濁）（５．２ｇ）を追加した。氷冷下さらに２０分攪拌した後、水（３０００ｍｌ）を加えて析出した固体をろ過後、５０℃で一晩減圧乾燥した。この固体をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１～酢酸エチルのみ）で精製した。得られた固体をさらにヘキサンでスラリーすることにより目的物を得た。また、このときのろ液を濃縮後、カラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンでスラリーすることにより目的物を得た。合わせて上記スキームに記載の化合物３３４ｇ（８３%収率）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (9H, s), 5.17 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.32-7.42 (5H, m), 8.24 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[0272] 工程１－４

[0273]

[化52]

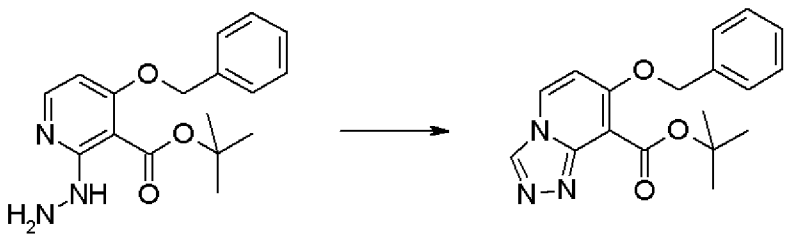


[0274] 工程１－３で得た化合物（１６７ｇ）、ヒドラジン一水和物（１２７ｍｌ）及び１，４－ジオキサン（１２００ｍｌ）を混合し、反応液を９４℃で１７時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル（１７００ｍｌ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）／水（５００ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍｌ）／水（２５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）／水（２００ｍｌ）で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。この操作を２度行うことにより、上記スキームに記載の化合物（２６６ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.98 (2H, br s), 5.09 (2H, s), 6.32 (1H, d, J= 5.6 Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.96 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz).

[0275] 工程１－５

[0276] [化53]



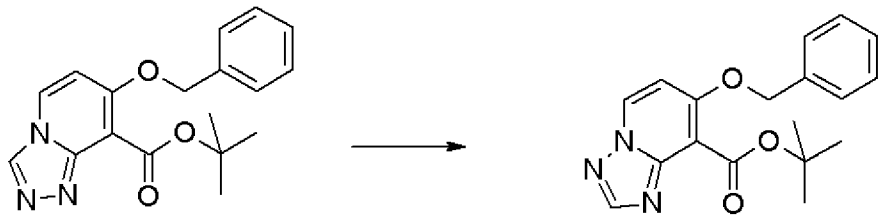
[0277] 工程１－４と同様にして得られた化合物（２６６ｇ）とオルトギ酸トリメチル（１０００ｍｌ）を混合し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（８０ｇ）を加えて、５６℃で１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル＝２／１でスラリーした。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液／水＝１／１でスラリーすることにより上記スキームに記

載の化合物（２０９ｇ、７６%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.49 (9H, s), 5.36 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 8.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.13 (1H, s).

[0278] 工程１－６

[0279] [化54]

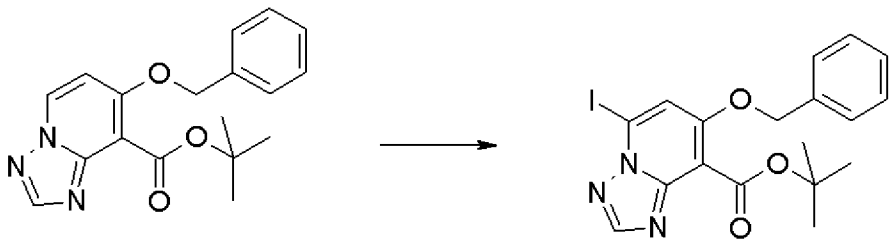


[0280] 工程１－５で得た化合物（２００ｇ）と酢酸エチル（６００ｍｌ）を混合し、モルホリン（１６０ｍｌ）を加えて、７４℃で３時間攪拌した。室温まで放冷し、水（６００ｍｌ）を加えた。水層を酢酸エチル（４００ｍｌ）で抽出し、有機層を合わせて５%硫酸水素カリウム水溶液（６００ｍｌ）と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することで上記スキームに記載の化合物（１９４ｇ、９７%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.59 (9H, s), 5.28 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J= 7.6 Hz).

[0281] 工程１－７

[0282] [化55]



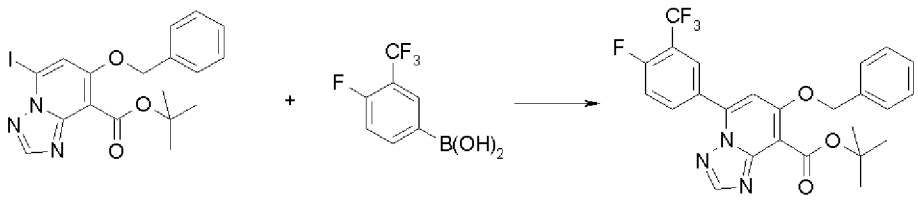
[0283] 窒素気流下、工程１－６で得た化合物（１９４ｇ）とテトラヒドロフラン（６００ｍｌ）を混合し、ドライアイス／ヘキサンバス冷却下、ヨウ素（１５１ｇ）のテトラヒドロフラン（５００ｍｌ）溶液を滴下した。この混合物に１．６Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（７８８ｍｌ）を－６０℃以上にならないように滴下した。ドライアイス／ヘキサンバス冷却下、

２時間攪拌した後、４Ｎ塩酸ー酢酸エチル（３１５ｍｌ）を－６０℃以上にならないように滴下した。この反応混合物に亜硫酸ナトリウム（７６ｇ）、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０００ｍｌ）、水（８００ｍｌ）及びヘキサン／酢酸エチル＝１／１（１０００ｍｌ）を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）、飽和食塩水（８００ｍｌ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮することにより粗生成物を得た。この粗生成物をヘキサンでスラリーすることで上記スキームに記載の化合物（１８８ｇ、７０%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.46 (9H, s), 5.39 (2H, s), 7.33-7.51 (5H, m), 7.87 (1H, s), 8.43 (1H, s).

[0284] 工程１－８

[0285] [化56]



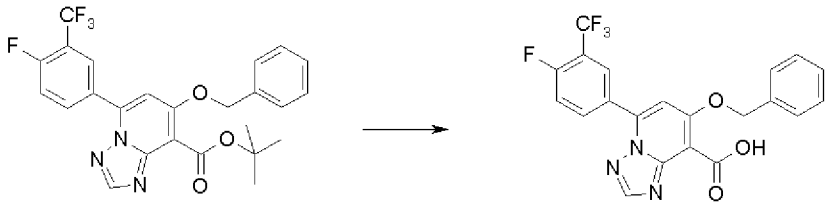
[0286] 工程１－７で得られた化合物（６０ｇ）、４－フルオロー３－（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（２９ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（５．４ｇ）、リン酸カリウム（１１３ｇ）及び１，２－ジメトキシエタン（６００ｍｌ）を混合し、８０℃で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物の粗生成物を得た。これをジイソプロピルエーテル／ヘキサン＝１／１（５００ｍｌ）でスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（４５ｇ、７０%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.61 (9H, s), 5.33 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.35-7.48 (6H, m), 8.04 (1H, dd, J= 6.7, 2.1 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.31 (1H,

s).

[0287] 工程１－９

[0288] [化57]

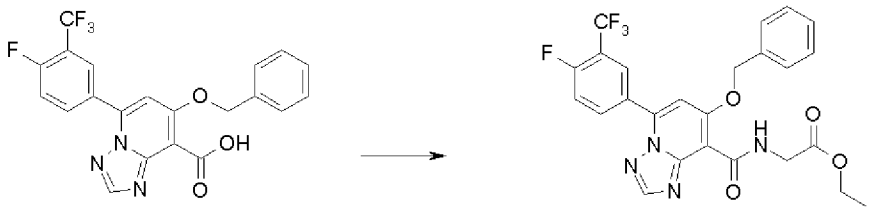


[0289] 工程１－８で得られた化合物（４５ｇ）と１，４－ジオキサン（４５０ｍｌ）を混合し、室温で４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１１６ｍｌ）を加えた。１００℃で１７時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。これに水（４５０ｍｌ）を加え、氷冷下で６Ｎ塩酸（７７ｍｌ）で中和し、析出した固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（４３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.51 (2H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J = 10.5, 8.9 Hz), 8.40-8.48 (2H, m), 8.48 (1H, s).

[0290] 工程１－１０

[0291] [化58]

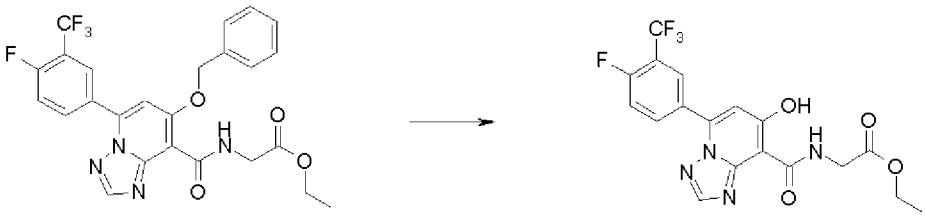


[0292] 工程１－９で得られた化合物（４３ｇ）、グリシンエチルエステル塩酸塩（１５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１７ｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４３０ｍｌ）を混合し、室温でトリエチルアミン（１５ｍｌ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２１ｇ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、水（８６０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２１５ｍｌ）を加え、析出した固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（４３ｇ、８４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.28 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.35 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.47 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.32-7.43 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.72 (1H, t, J = 4.8 Hz).

[0293] 工程１－１１

[0294] [化59]

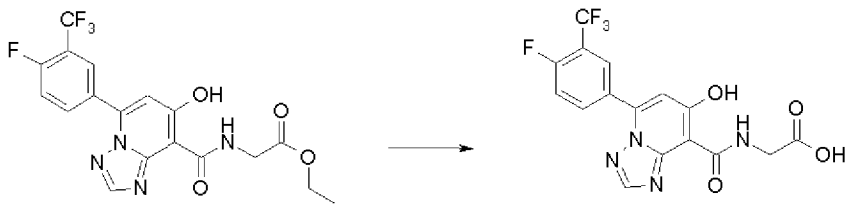


[0295] 工程１－１０で得られた化合物（４３ｇ）とトリフルオロ酢酸（４３０ｍｌ）を混合し、８０℃で６時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣にメタノール（８６ｍｌ）と水（４３０ｍｌ）を加え、室温で３０分攪拌した後、析出した固体をろ取した。これをカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（２８ｇ、７９％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.30 (2H, q, J= 7.3 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J= 9.7, 8.9 Hz), 8.16-8.20 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 6.9, 2.4 Hz), 8.26 (1H, s), 10.15 (1H, t, J = 5.2 Hz), 14.13 (1H, s).

[0296] 工程１－１２

[0297] [化60]



[0298] 工程１－１１で得られた化合物（２７ｇ）と２－プロパノール（５４０ｍｌ）を混合し、室温で４Ｎ水酸化リチウム水溶液（６４ｍｌ）を加えた。７０℃で１時間攪拌した後、６Ｎ塩酸（４３ｍｌ）を加えた。これを徐冷しな

がら攪拌すると、３７℃で結晶が析出した。これに水（２７０ｍｌ）を加えてろ取することにより上記スキームに記載の化合物（２２ｇ、８７％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ:4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 10.5, 9.3 Hz), 8.36-8.40 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.60 (1H, s), 9.97 (1H, br s), 14.38 (1H, br s).

また、得られた化合物を、常法に従い、塩酸塩とすることで実施例１の化合物とした。

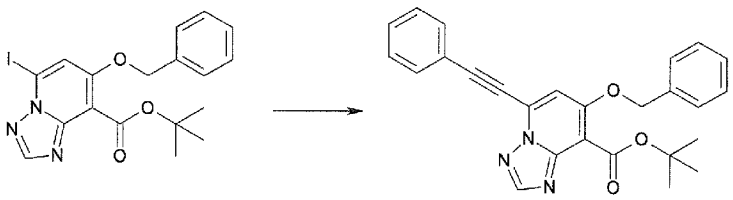
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.6 Hz).

[0299] 実施例２

[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0300] 工程２－１

[0301] [化61]



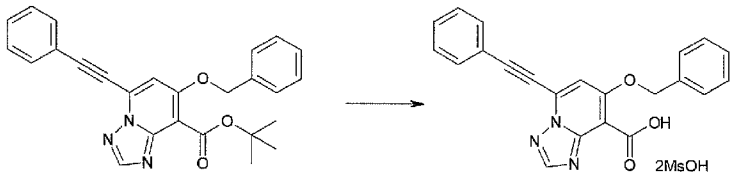
[0302] 工程１－７で得られた化合物（５．００ｇ）とトルエン（３５ｍｌ）及びフェニルアセチレン（１．３４ｍｌ）を混合し、氷冷下ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド（０．２３３ｇ）、ヨウ化銅（０．０６３ｇ）及びトリエチルアミン（１．８５ｍｌ）を順次加えた。室温にて２時間攪拌した後、反応液に５％アンモニア水（３５ｍｌ）を加えた。有機層をさらに５％アンモニア水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／

１～１／１）で精製した。得られた化合物をヘキサンでスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（３．８４ｇ、８２％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.48 (9H, s), 5.42 (2H, s), 7.36 (1H, tt, J = 7.1, 1.8 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.48 (2H, dt, J = 7.0, 1.9 Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.72 (2H, dd, J= 7.7, 1.6 Hz), 7.78 (1H, s), 8.49 (1H, s).

[0303] 工程２－２

[0304] [化62]

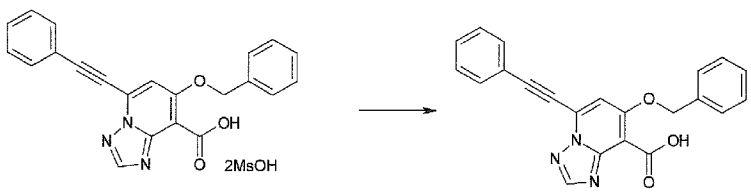


[0305] 工程２－１で得られた化合物（３．８４ｇ）とトルエン（２９ｍｌ）及び酢酸エチル（９．５ｍｌ）を混合し、室温で撹拌下、メタンスルホン酸（２．３４ｍｌ）と酢酸エチル（２．３４ｍｌ）の混合液を１０分かけて滴下した。室温で３時間撹拌した後、反応液に酢酸エチル（９．５ｍｌ）を加え、固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（４．９４ｇ、９８％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.38 (6H, s), 5.48 (2H, s), 7.37 (1H, tt, J = 7.2, 1.7 Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.67 (1H, s).

[0306] 工程２－３

[0307] [化63]



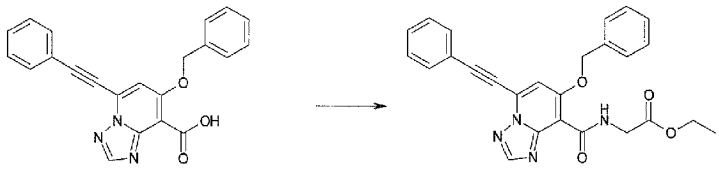
[0308] 工程２－２で得られた化合物（４．９４ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）を室温で混合したものに、０℃で水（５０ｍｌ）を１０分かけて滴下した。析出した固体をろ取することにより上記スキームに記載の

化合物（３．２０ｇ、９８％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.45 (2H, s), 7.36 (1H, tt, J = 7.4, 2.1 Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.52-7.60 (3H, m), 7.72 (2H, dd, J = 6.7,1.9 Hz), 7.78 (1H, s), 8.51 (1H, s), 13.59 (1H, s).

[0309] 工程２－４

[0310] [化64]

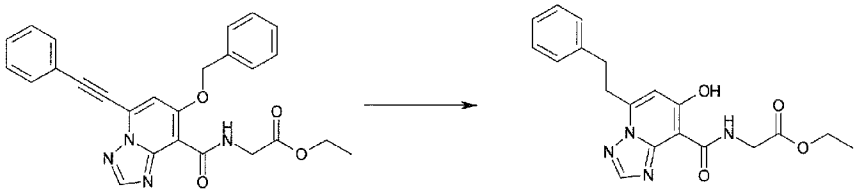


[0311] 実施例１の工程１－１０と同様の方法で、工程２－３で得られた化合物（３．２０ｇ）とグリシンエチルエステル塩酸塩（１．３３ｇ）を反応させることにより、上記スキームに記載の化合物（３．３８ｇ、８１％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.10 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.44 (2H, s), 7.34 (1H, tt, J= 7.2, 1.7 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.52-7.58 (5H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.18 (1H, t,J= 5.8 Hz).

[0312] 工程２－５

[0313] [化65]



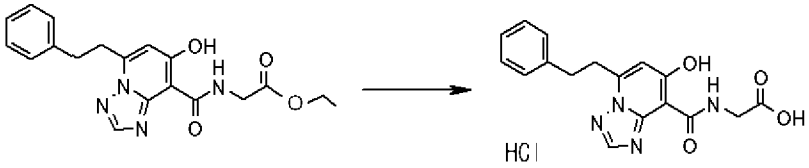
[0314] 工程２－４で得られた化合物（３．３８ｇ）のテトラヒドロフラン（３４ｍｌ）及びメタノール（１７ｍｌ）溶液に５％パラジウム炭素（０．３４ｇ）を加え、水素雰囲気下常圧で４時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝２０／０～２０／１）で精製し、さらにヘキサン／

ジイソプロピルエーテル＝１／１でスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（２．２９ｇ、８３％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.12 (2H, t, J= 7.8 Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.82 (1H, s), 7.18-7.32 (5H, m), 8.58 (1H, s), 9.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 14.12 (1H, s).

[0315] 工程２－６

[0316] [化66]



[0317] 工程１－１２と同様の方法で、工程２－５で得られた化合物（２．２８ｇ）を加水分解し、得られた化合物を、常法に従い、塩酸塩とすることにより、表題化合物（２．１６ｇ）を得た。

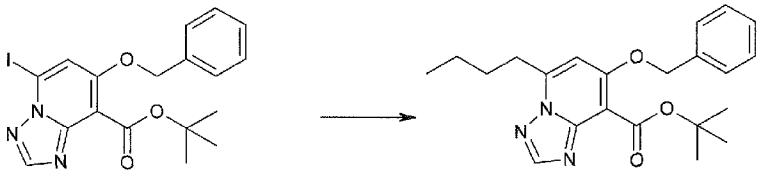
1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.12 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 8.60 (s, 1H), 9.85 (t, 1H, J= 5.6 Hz).

[0318] 実施例３

[(5-ブチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0319] 工程３－１

[0320] [化67]



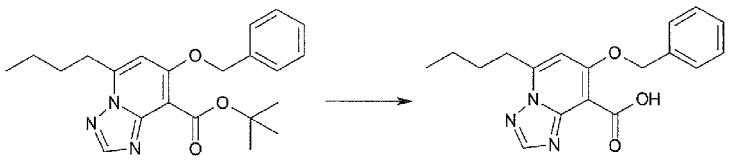
[0321] 工程１－７で得られた化合物（０．２ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン

錯体（１：１）（０．０１１ｇ）、ブチルボロン酸（０．０５０ｇ）、酸化銀（Ｉ）（０．１２ｇ）、炭酸カリウム（０．１５ｇ）及びテトラヒドロフラン（１．６ｍｌ）を混合し、８０℃で４０時間攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８／２～６／４）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（０．１３ｇ、７７%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.7 Hz), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.71-1.81 (m, 2H), 3.11 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 5.38 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 8.39 (s, 1H).

[0322] 工程３－２

[0323] [化68]



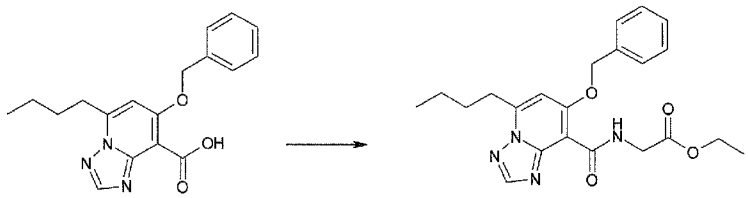
[0324] 工程２－２と同様の方法で、工程３－１で得られた化合物（５３．７ｇ）のカルボキシル基の保護基を脱保護し、カルボン酸体をメタンスルホン酸（２９０モル%）との混合物（６９．８ｇ、８０%）として得た。この混合物から、工程２－３と同様の方法で処理することにより、上記スキームに記載の化合物をメタンスルホン酸（５０モル%）との混合物（４２．８ｇ、９９%）として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.7 Hz), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.34 (s, 1.5H), 3.14 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 5.47 (s, 2H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.73 (s, 1H).

[0325] 工程３－３

[0326]

[化69]

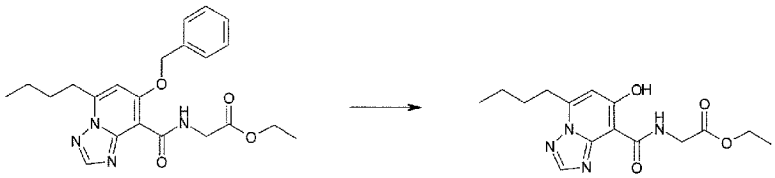


[0327] 工程１－１０と同様の方法で、工程３－２で得られた化合物（４２．８ｇ）とグリシンエチルエステル塩酸塩（１９．３ｇ）を反応させることにより上記スキームに記載の化合物（４３．５ｇ、９２％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.31 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 3.11 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.33 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 5.41 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.29-7.55 (m, 5H), 8.28 (s, 1H), 9.77 (t, 1H, J = 5.2 Hz).

[0328] 工程３－４

[0329] [化70]



[0330] 工程２－５と同様の方法で、工程３－３で得られた化合物（７．２ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（５．０ｇ、９０％）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.22 (t, 3H, J= 7.3 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.29 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 14.14 (s, 1H).

[0331] 工程３－５

[0332] [化71]



[0333] 工程１－１２と同様の方法で、工程３－４で得られた化合物（４．９４ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（４．５６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 14.26 (br s, 1H).

[0334] 工程３－６

[0335] [化72]



[0336] 工程３－５で得られた化合物（４．５６ｇ）と４Ｎ塩酸／酢酸エチル溶液（９１ｍｌ）を混合し、室温で１．５時間攪拌した。この反応懸濁液を減圧濃縮した残渣にヘキサン（１００ｍｌ）を加えてさらに２回減圧濃縮した。この残渣にジエチルエーテル／ヘキサン＝１／２の混合溶液（１００ｍｌ）を加えて３０分間攪拌後、固体をろ取することにより表題化合物（４．８８ｇ、９６％）を得た。

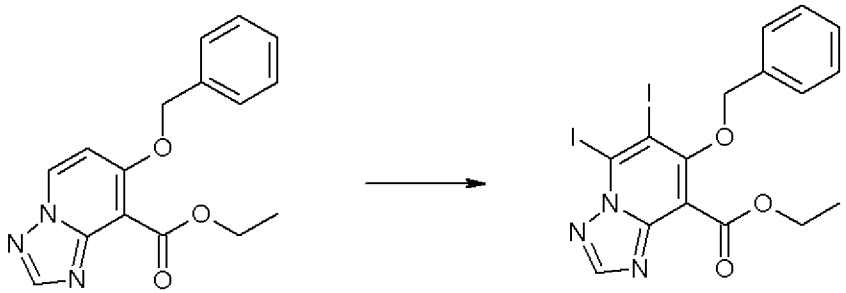
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.83 (t, 1H, J = 5.6 Hz).

[0337] 実施例４

[(5,6-ジエチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0338] 工程４－１

[0339] [化73]

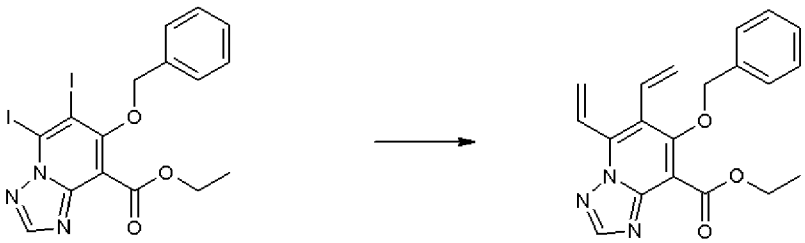


[0340] 窒素気流下、工程１－６と同様の方法で得られた化合物（３．９８ｇ）とテトラヒドロフラン（４０ｍｌ）を混合し、ドライアイス／変性エタノール冷却下、ヨウ素（３．４ｇ）のテトラヒドロフラン（１６ｍｌ）溶液を滴下した。この混合物に１Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（２６．８ｍｌ）を１０分かけて滴下した。そのまま２．５時間攪拌した後、この反応混合物を、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液（４０ｍｌ）と水（４０ｍｌ）の混合液に注いだ。この混合物に亜硫酸ナトリウム（１．７ｇ）を加えた後、混合物を分層した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣を水層と合わせ、混合物を酢酸エチルで２回抽出をした。有機層を飽和食塩水（７０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた精製物をヘプタン／クロロホルムから再結晶することにより上記スキームに記載の化合物（０．２９５ｇ、４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.50 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 5.22 (s, 2H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.33 (s, 1H).

[0341] 工程４－２

[0342] [化74]

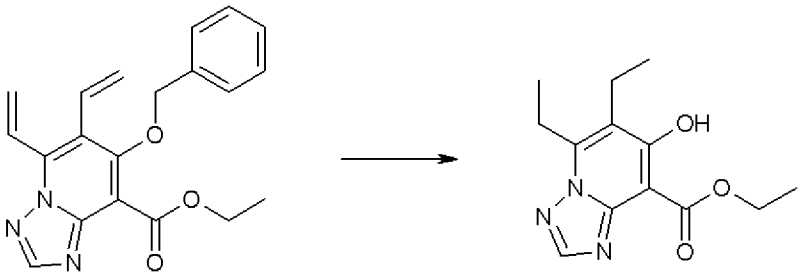


[0343] 実施例１の工程１－８と同様の方法で、工程４－１で得た化合物（０．１ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（０．０１９ｇ、３０％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (t, 3H, J= 7.1 Hz), 4.50 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.09 (s, 2H), 5.73 (dd, 1H, J= 17.7, 1.4 Hz), 5.76 (dd, 1H, J= 11.5, 1.4 Hz), 6.05 (dd, 1H, J=11.5, 1.4 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 17.7, 11.7 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 17.7, 1.2Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 17.7, 11.5 Hz), 7.35-7.44 (m, 5H), 8.37 (s, 1H).

[0344] 工程４－３

[0345] [化75]

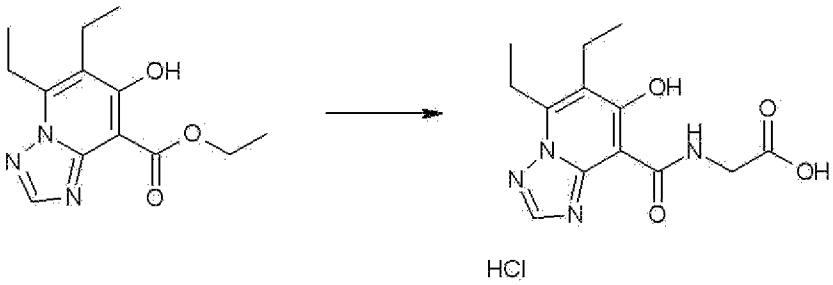


[0346] 実施例２の工程２－５と同様の方法で、工程４－２で得られた化合物（０．０３６ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（０．０２０ｇ、７５％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (t, 3H, J= 7.5 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.52 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.78 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.25 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 4.64 (q, 2H,J = 7.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).

[0347] 工程４－４

[0348] [化76]



HCl

[0349] 工程４－３で得られた化合物（０．０２０ｇ）と２－メトキシエタノール（２ｍｌ）を混合し、グリシンナトリウム塩（０．０３０ｇ）を加えた。１３０℃で１．５時間攪拌した後、室温に冷却し反応液に１Ｎ塩酸（０．３４ｍｌ）と水（１０ｍｌ）を加え攪拌した。析出物をろ取し減圧乾燥することによって得られた固体に酢酸エチル（１ｍｌ）と４Ｎ塩酸ー酢酸エチル（０．１ｍｌ）を加えて室温で２０分攪拌した。固体をろ取することにより表題化合物（０．０５２ｍｇ、６７％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.72 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.20 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J

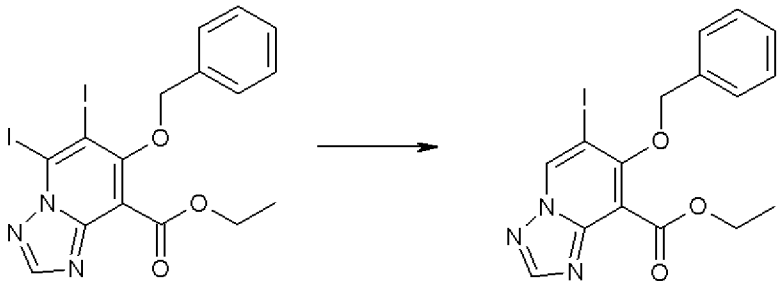
= 5.6 Hz), 8.52 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).

[0350] 実施例５

[(7-ヒドロキシ-6-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0351] 工程５－１

[0352] [化77]

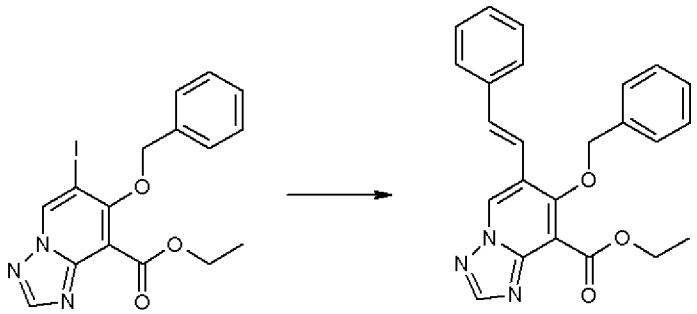


[0353] 実施例４の工程４－１と同様の方法で得た化合物（１．３１ｇ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１３７ｇ）及びテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）を混合し、氷冷下で水素化トリーｎーブチルすず（０．７ｍｌ）を加えた。氷冷下２０分攪拌後、室温で２０分攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られる残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／０～１／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（０．４４ｇ、４４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 5.23 (s, 2H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).

[0354] 工程５－２

[0355] [化78]



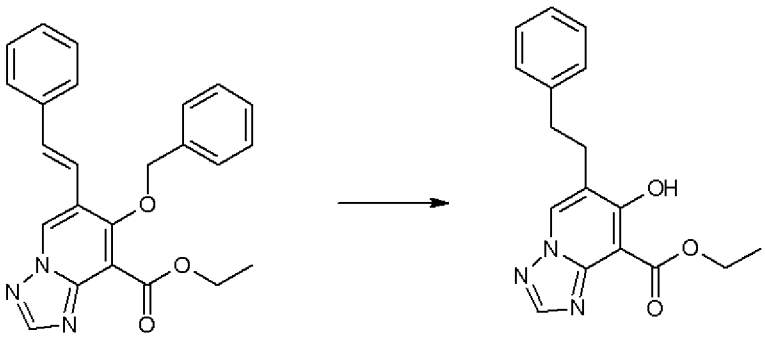
[0356] 実施例１の工程１－８と同様の方法で、工程５－１で得た化合物（０．０

７０ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（０．０７８ｇ、１０９％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.54 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 5.17 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 7.29-7.45 (m, 11H), 8.34 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

[0357] 工程５－３

[0358] [化79]



[0359] 実施例２の工程２－５と同様の方法で、工程５－２で得られた化合物（０．０７０ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（０．０３７ｇ、７２％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.00 (s, 4H), 4.66 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.16-7.31 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

[0360] 本工程で得られた化合物を、実施例４の工程４－４と同様の方法により、また常法に従い、塩酸塩とすることにより表題化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.93 (s, 4H), 4.22 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.19 (tt, 1H, J = 7.1, 1.8 Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

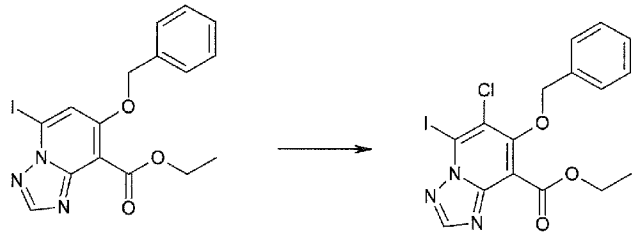
[0361] 実施例６

[(5-ブチル-6-クロロ-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0362] 工程６－１

[0363]

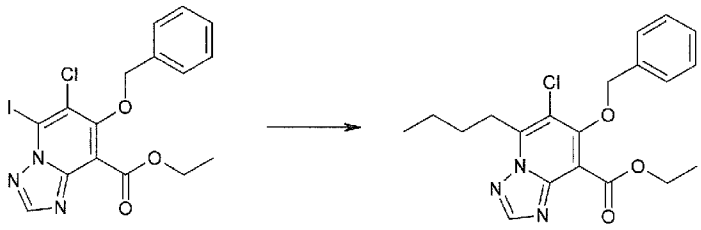
[化80]



[0364] 実施例４の工程４－１と同様の方法で得た化合物（２００ｍｇ）とヘキサクロロエタン（２２４ｍｇ）及びテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）を混合し、－７８℃でリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（０．４７３ｍｌ）を加えた。－７８℃で２時間攪拌後、ゆっくりと－４０℃まで昇温した。その後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルを加えた。混合物を分層し、水層を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物を主成分とする粗生成物（１８０ｍｇ）を得た。

[0365] 工程６－２

[0366] [化81]

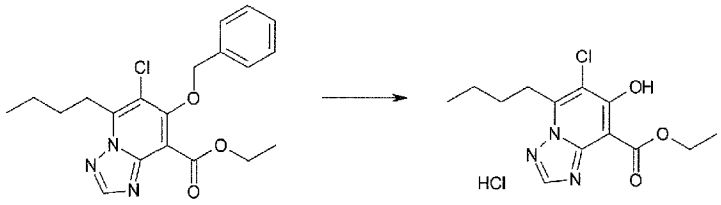


[0367] 実施例３の工程３－１と同様の方法で、工程６－１で得られた化合物（１８０ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（７１ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.19 (2H, s), 7.37-7.52 (5H, m), 8.57 (1H, s).

[0368] 工程６－３

[0369] [化82]

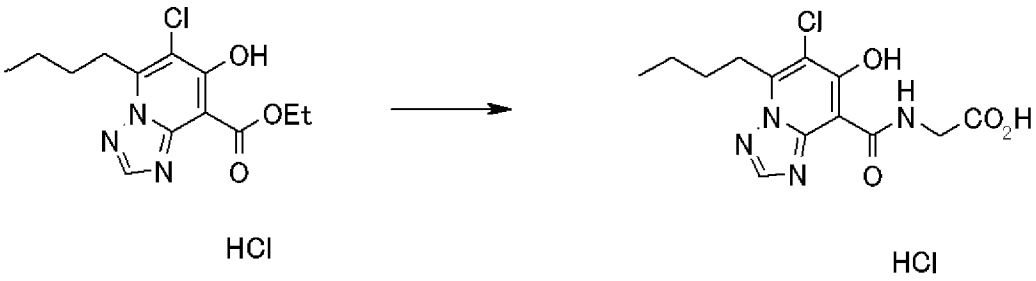


[0370] 工程６－２で得られた化合物（７０ｍｇ）とトリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を混合し、室温で３時間攪拌した。この反応混合物にクロロホルムを加えて減圧濃縮した。濃縮残渣に４Ｎ塩酸ー酢酸エチル（１ｍｌ）を加えて攪拌した。さらにヘキサン（３ｍｌ）を加えて攪拌し、固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（５０ｍｇ、８３％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.37-1.45 (2H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.69 (1H, s).

[0371] 工程６－４

[0372] [化83]



[0373] 実施例４の工程４－４と同様の方法で、工程６－３で得られた化合物（５０ｍｇ）から、表題化合物（４８ｍｇ、８８％）を得た。

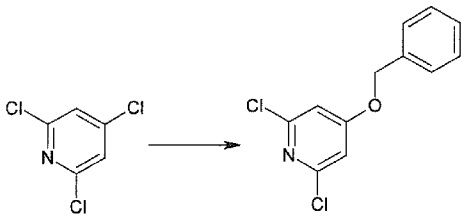
1H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 4.15 (d, 2H, J = 2.8 Hz), 8.74 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H).

[0374] 実施例７

[(7-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸　塩酸塩の製造

[0375] 工程７－１

[0376] [化84]

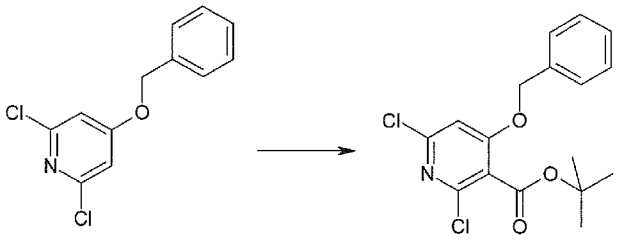


[0377] ２，４，６－トリクロロピリジン（５０ｇ）と、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４００ｍｌ）を混合し、氷冷下水素化ナトリウム（６０%オイル懸濁）（１１．５ｇ）を分割投入した。この混合物に氷冷下ベンジルアルコール（２８ｍｌ）を４０分かけて滴下し、そのままの温度で３時間攪拌した。氷冷下水（５５０ｍｌ）を滴下して生成する固体を濾取することにより上記スキームに記載の化合物（５０ｇ、７２%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 7.36-7.46 (m, 5H).

[0378] 工程７－２

[0379] [化85]



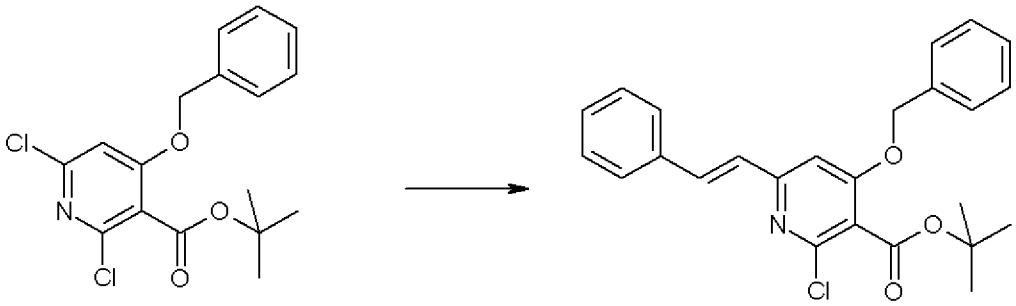
[0380] ドライアイス／アセトンバス冷却下、テトラヒドロフラン（２５０ｍｌ）とｎ－ブチルリチウム（１．６５Ｍ、１１９ｍｌ）を混合し、工程７－１で得られた化合物（５０ｇ）のテトラヒドロフラン（１１０ｍｌ）溶液を３０分かけて滴下した。この混合物にジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（４５ｍｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）溶液を１時間かけて滴下後、そのままの温度で３０分攪拌した。水（４５０ｍｌ）を加えて反応を停止し、酢酸エチル（２００ｍｌ）を加えて分層後、有機層を水（２００ｍｌ）、飽和食塩水（２００ｍｌ）で洗浄した。この有機層を減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５０／０～１１／１）で精製して得られた固体をさらにヘキサン（１００ｍｌ）でスラリ

一することにより、上記スキームに記載の化合物（１５．７ｇ、３１％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.53 (s, 9H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H).

[0381] 工程７－３

[0382] [化86]



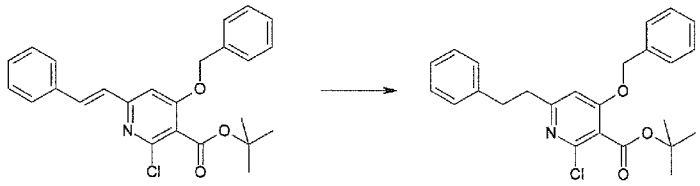
[0383] 工程７－２で得られた化合物（１５ｇ）と１，４－ジオキサン（１５０ｍｌ）を混合し、炭酸カリウム（１８ｇ）、フェニルビニルホウ酸（７．１ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（１．８ｇ）及び水（４５ｍｌ）を加え、８０℃で１．５時間加熱攪拌した。フェニルビニルホウ酸（０．６４ｇ）を追加してさらに１．５時間攪拌後、室温まで冷却して、水、酢酸エチル及び飽和食塩水を加えて分層した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）で精製し、得られた固体にイソプロピルアルコール（１００ｍｌ）を加えて、７０℃で０．５時間、氷冷下でスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（１１．５ｇ、６２％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (s, 9H), 5.21 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.30-7.44 (m, 8H), 7.56 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 16.1 Hz).

[0384] 工程７－４

[0385]

[化87]

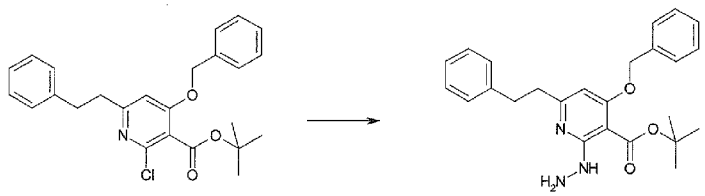


[0386] 工程７－３で得られた化合物（１１．５ｇ）と酢酸エチル（１２０ｍｌ）および２％プラチナ炭素（２．５ｇ）を混合し、水素雰囲気下（３．８ｋｇｆ／ｃｍ^2）、室温で２３時間攪拌した。反応混合物にセライトを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、上記スキームに記載の化合物（１１．５ｇ、１００％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (s, 9H), 3.02 (br s, 4H), 5.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.16-7.41 (m, 10H).

[0387] 工程７－５

[0388] [化88]



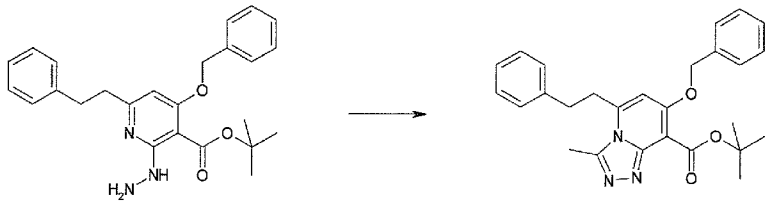
[0389] 実施例１の工程１－４と同様の方法で、工程７－４で得た化合物（１１．５ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（１１．９ｇ、１０４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 2.92 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 4.05 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.16-7.43 (m, 10H), 8.10 (s, 1H).

[0390] 工程７－６

[0391]

[化89]

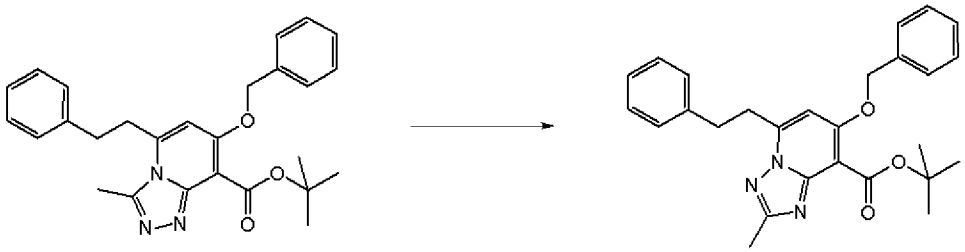


[0392] 工程７－５で得られた化合物（１２６ｍｇ）とｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５０ｍｇ）及びオルト酢酸トリメチル（１ｍｌ）を混合し、トルエン（１ｍｌ）を加えて６０℃で１時間加熱した。反応液を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルを加えて分層し、有機層を減圧濃縮した。濃縮残渣を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝９：１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（３２ｍｇ、２４％）を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.51 (9H, s), 2.93 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.16 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.14-7.48 (10H, m).

[0393] 工程７－７

[0394] [化90]



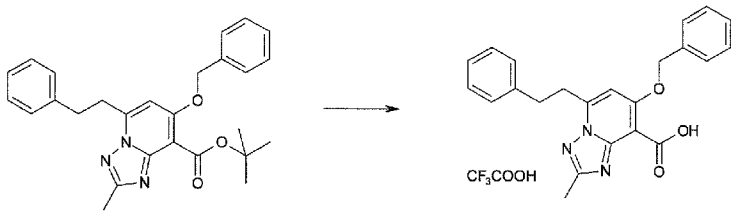
[0395] 実施例１の工程１－６と同様の方法で、工程７－６で得られた化合物（５５ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（２９ｍｇ、５３％）を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.49 (9H, s), 2.52 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.7 Hz), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.15-7.19 (3H, m), 7.24-7.28 (2H,m), 7.32-7.44 (5H, m).

[0396] 工程７－８

[0397]

[化91]



[0398] 工程７－７で得られた化合物（５４ｍｇ）とクロロホルム（０．５ｍｌ）を混合し、トリフルオロ酢酸（０．２２ｍｌ）を加えて室温で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をトルエンで共沸することにより、上記スキームに記載の化合物を主成分とする粗生成物（６９ｍｇ）を得た。

本工程で得られた化合物を、実施例１の工程１－１０から工程１－１２と同様の方法で処理し、得られた化合物を常法を用いて塩酸塩とすることにより、表題化合物を得た。

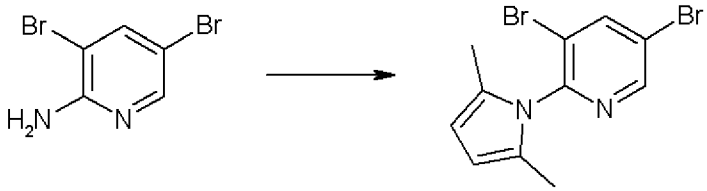
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.35 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.69 (s, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 9.81 (t, 1H, J= 5.5 Hz).

[0399] 実施例８

{[8-(3,3-ジメチル-ブチル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸　塩酸塩の製造

[0400] 工程８－１

[0401] [化92]



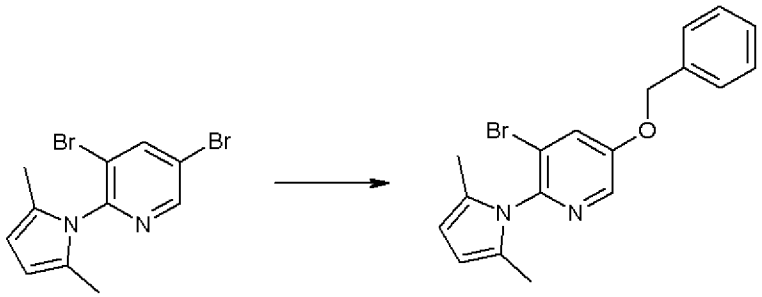
[0402] ２－アミノ－３，５－ジブロモピリジン（５０．４ｇ）、２，５－ヘキサンジオン（２３．５ｇ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２．７ｇ）をトルエン（３００ｍｌ）に溶かし、水を除きながら５時間加熱還流した。室温まで放冷後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で各１回順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し

、減圧濃縮することで上記スキームに記載の化合物の粗生成物（６６．６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00 (6H, s), 5.92 (2H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0403] 工程８－２

[0404] [化93]

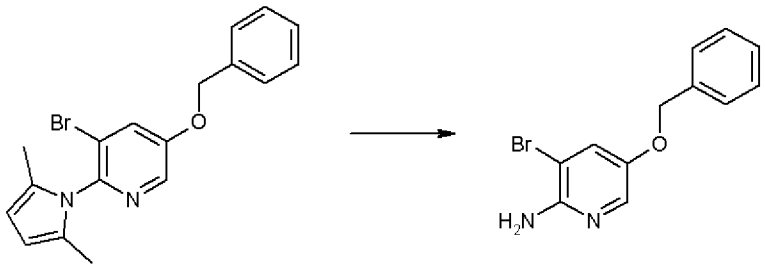


[0405] 実施例１の工程１－３と同様の方法で、工程８－１で得た化合物（６６．６ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（５８．４ｇ、８２%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.99 (6H, s), 5.15 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.37-7.48 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, d, J= 2.8 Hz).

[0406] 工程８－３

[0407] [化94]



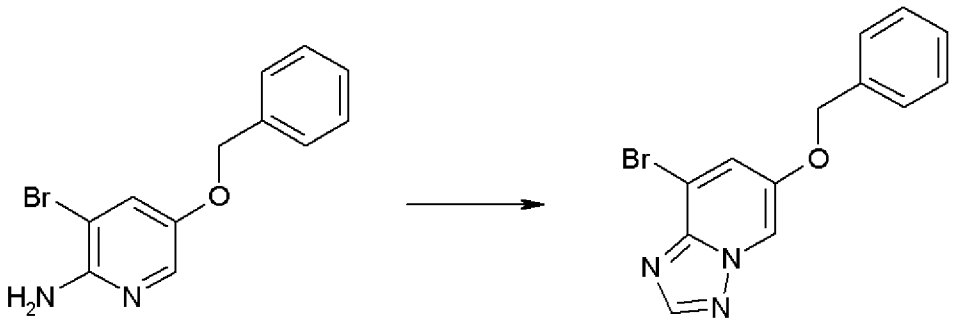
[0408] 工程８－２で得た化合物（５８．４ｇ）、塩化ヒドロキシルアンモニウム（２３３ｇ）、エタノール（６００ｍｌ）及び水（３５０ｍｌ）を混合した。この混合物に室温でトリエチルアミン（４６ｍｌ）を滴下した後、エタノール（１００ｍｌ）を加え、バス温９５℃で８９時間加熱還流した。この反応混合物を氷冷し、５０%水酸化ナトリウム水溶液（９６ｍｌ）、８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１３４ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）を順次加えた。さらに室温で水（１８００ｍｌ）を加え１時間攪拌後

、析出した固体をろ取し、一晩減圧乾燥した。この粗生成物（４９ｇ）を２－プロパノール（１２０ｍｌ）でスラリーし、上記スキームに記載の化合物（３４．３ｇ、７５％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.60 (2H, br s), 5.00 (2H, s), 7.31-7.40 (5H, m), 7.41 (1H, d, J= 2.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[0409] 工程８－４

[0410] [化95]



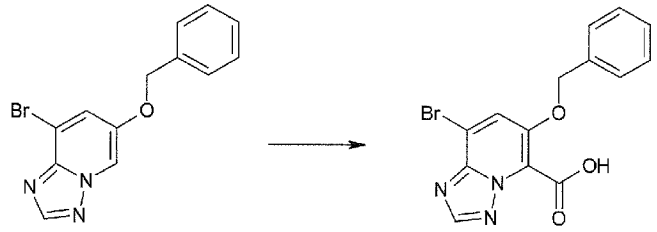
[0411] 工程８－３で得られた化合物（７．２５ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１ｍｌ）及びＮ，Ｎ-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１１ｍｌ）を混合し、１３０℃で１５分加熱撹拌した。室温で２０分撹拌した後、減圧濃縮して得られた残渣にメタノール（５８ｍｌ）とピリジン（４．２ｍｌ）を加え、氷冷下ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸（４．１ｇ）を加えた。室温にて終夜撹拌後、氷冷下水（２９ｍｌ）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５８ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。生成した固体を濾取することにより、上記スキームに記載の化合物（６．１３ｇ、７８％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.09 (s, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.66 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.29 (s, 1H).

[0412] 工程８－５

[0413]

[化96]

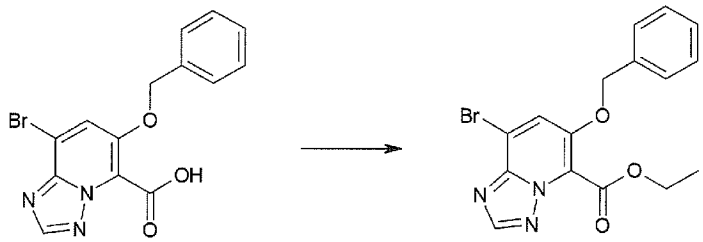


[0414] 実施例１の工程１－１と同様の方法で、工程８－４で得られた化合物（１０ｇ）から、上記スキームに記載の化合物（５．６７ｇ、４９％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.33 (s, 2H), 7.31-7.49 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

[0415] 工程８－６

[0416] [化97]



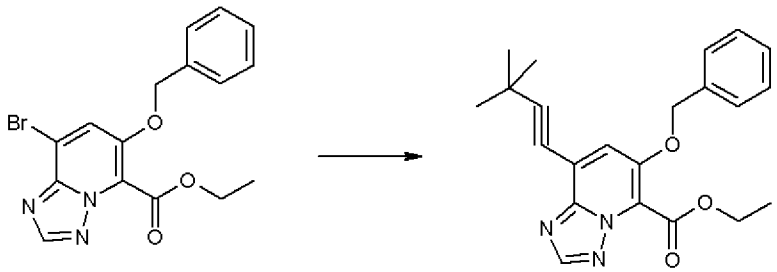
[0417] 工程８－５で得られた化合物（５．６８ｇ）にトルエン（５７ｍｌ）を加え、８０℃でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジエチルアセタール（４．５ｍｌ）を３回に分けて加えた。反応終了後減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１０／１～４／１）で精製した。得られた化合物にヘキサンを加え、析出した固体をスラリーすることにより上記スキームに記載の化合物（４．６８ｇ、６９％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.53 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 5.21 (s, 2H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

[0418] 工程８－７

[0419]

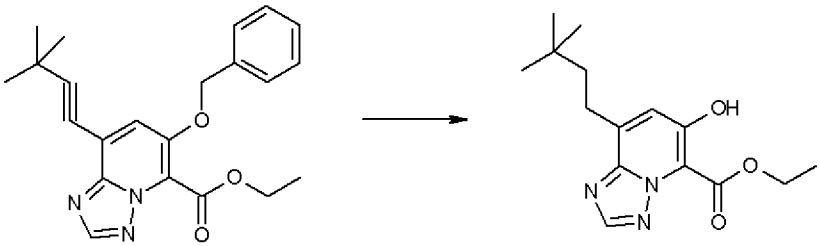
[化98]



[0420] スクリュー瓶に、工程８－６で得られた化合物（１００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルアセチレン（０．１ｍｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１８ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５ｍｇ）を加えた。この混合物にテトラヒドロフラン（０．４ｍｌ）とトリエチルアミン（０．８ｍｌ）を加え密閉下、室温で１時間攪拌した。この反応混合物を少量のシリカゲルに通した後、減圧濃縮した残渣を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で２回精製することで上記スキームに記載の化合物（８５ｍｇ、８５％）を得た。

[0421] 工程８－８

[0422] [化99]



[0423] 実施例２の工程２－５と同様の方法で、工程８－７で得た化合物（８５ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（６２ｍｇ、９４％）を得た。

本工程で得られた化合物から、実施例４の工程４－４と同様の方法により、表題化合物を得た。

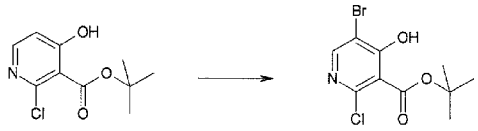
^{1}H-NMR δ: 0.98 (s, 9H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 13.28 (s, 1H).

[0424] 実施例９

[(7-ヒドロキシ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸の製造

[0425] 工程９－１

[0426] [化100]

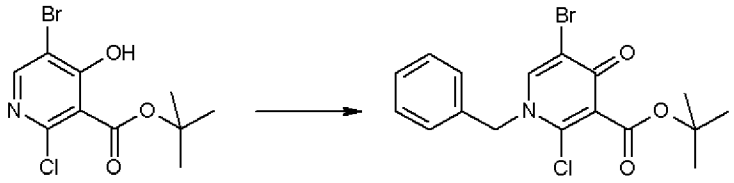


[0427] 実施例１の工程１－３で得られた化合物の水酸基の保護基を実施例２の工程２－５と同様の方法で脱保護することにより得られた化合物（３．３０ｇ）のクロロホルム（３０ｍｌ）溶液に、氷冷下Ｎ－ブロモスクシンイミド（２．８２ｇ）を加えた。室温にて５時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えて分層した。有機層をさらに亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、上記スキームに記載の化合物（５．３７ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.66 (9H, s), 8.39 (1H, s), 12.77 (1H, s).

[0428] 工程９－２

[0429] [化101]



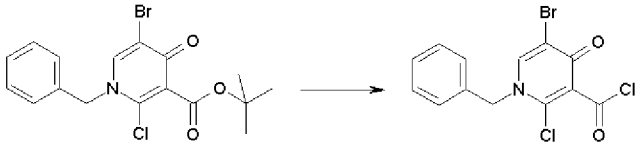
[0430] 工程９－１で得られた化合物（５．３７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に氷冷下炭酸カリウム（２．１９ｇ）及び臭化ベンジル（１．８８ｍｌ）を加え室温で２０時間攪拌した。反応液に水（５０ｍｌ）及び酢酸エチル（５０ｍｌ）を加えて分層した。有機層をさらに飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／２）で精製することにより上記スキームに記載の化合物（３．７３ｇ、２工程６５％）を得た

。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58 (9H, s), 5.21 (2H, s), 7.19-7.21 (2H, m), 7.37-7.46 (3H,m), 7.76 (1H, s).

[0431] 工程９－３

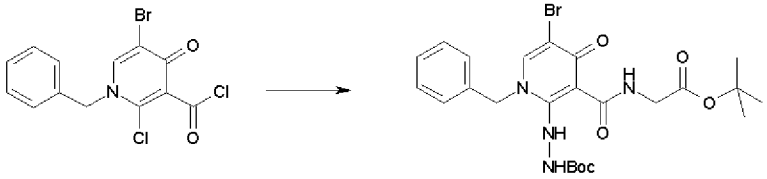
[0432] [化102]



[0433] 工程９－２で得られた化合物（６１０ｍｇ）に氷冷下、トリフルオロ酢酸（１８０ｍｌ）を加え室温で２時間攪拌した。反応液にクロロホルム（６ｍｌ）を加えて希釈後減圧濃縮し、残渣に再びクロロホルム（６ｍｌ）を加えた。塩化チオニル（０．１８ｍｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１滴）を加え、７０℃で３０分加熱した。得られた溶液を減圧濃縮することにより上記スキームに記載の化合物（５４０ｍｇ、９８％）を得た。

[0434] 工程９－４

[0435] [化103]



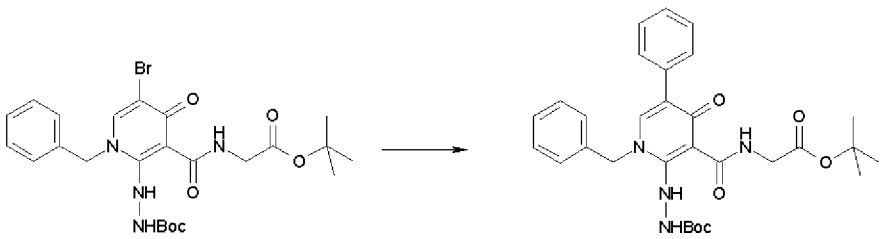
[0436] 工程９－３で得られた化合物（５４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（６ｍｌ）溶液に氷冷下ジイソプロピルエチルアミン（０．２９ｍｌ）及びグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２１ｍｌ）を加え、２時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエチルアミン（０．２９ｍｌ）及びカルバジン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを加え、７０℃で３時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～３／２）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（７９０ｍｇ、９２％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.05 (2H, d, J = 5.5 Hz

), 5.24 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.14 (2H, t, J = 4.1 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.47 (1H, s), 11.50 (1H, t, J = 5.4 Hz), 11.83 (1H, s).

[0437] 工程９－５

[0438] [化104]

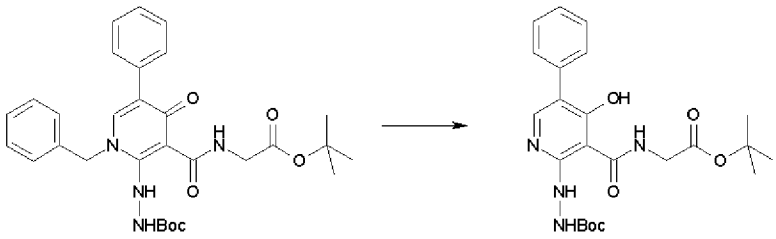


[0439] 実施例１の工程１－８と同様の方法で、工程９－４で得られた化合物（３３０ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（２８０ｇ、８４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31 (9H, s), 1.48 (9H, s), 4.06 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.30 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.18 (1H, s), 7.28-7.40 (6H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 11.79 (1H, s), 11.85 (1H, t, J = 5.4 Hz).

[0440] 工程９－６

[0441] [化105]



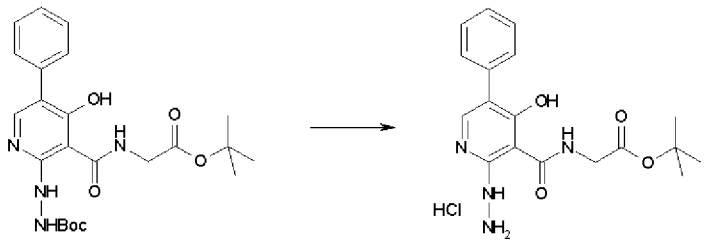
[0442] 実施例２の工程２－５と同様の方法で、工程９－５で得られた化合物（１２０ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（８６ｍｇ、８７％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.15 (2H, s), 7.06-7.29 (8H, m), 10.40 (1H, s), 10.95 (1H, s).

[0443] 工程９－７

[0444]

[化106]

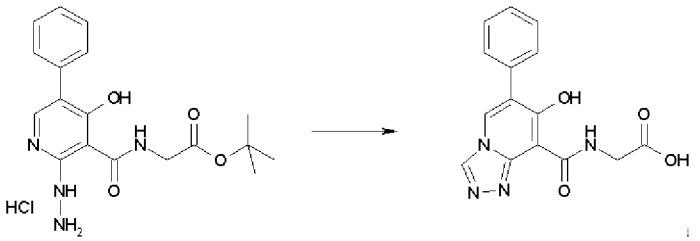


[0445] 工程９－６で得られた化合物（１１０ｍｇ）のクロロホルム（０．３ｍｌ）溶液に４Ｎ塩酸ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加え、氷冷下で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、上記スキームに記載の化合物（８４ｍｇ、８７％）を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.49 (9H, s), 4.04 (2H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 7.57 (1H, s).

[0446] 工程９－８

[0447] [化107]



[0448] 工程９－７で得られた化合物（４１ｍｇ）にオルトギ酸トリメチル（０．４１ｍｌ）を加え、１００℃で３０分加熱した。反応液を減圧濃縮後、残渣をクロロホルム（１ｍｌ）に溶かし、トリフルオロ酢酸（２ｍｌ）を加えて室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に４Ｎ塩酸ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を水でスラリーすることにより、表題化合物（２９ｍｇ、８９％）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 4.06 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.60 (2H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.50 (1H, t, J = 5.7 Hz), 12.59 (1H, s), 13.75 (1H, s).

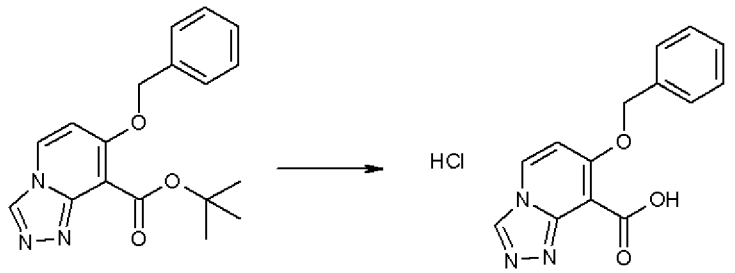
[0449] 実施例１０

[(7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢

酸　塩酸塩の製造

[0450] 工程１０－１

[0451] [化108]

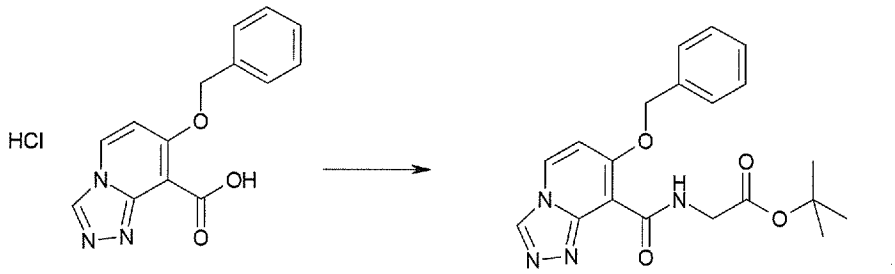


[0452] 実施例９の工程９－８のカルボキシル基の保護基の脱保護反応の方法と同様の方法で、実施例１の工程１－５で得られた化合物（０．０５０ｇ）から、上記スキームに記載の化合物を主成分とする粗生成物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.60 (s, 2H), 7.35-7.55 (m, 5H), 7.69 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 9.03 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 9.48 (s, 1H).

[0453] 工程１０－２

[0454] [化109]



[0455] 実施例１の工程１－１０と同様の方法で、工程１０－１で得られた化合物から、上記スキームに記載の化合物（０．０２４ｇ、４１%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51 (s, 9H), 4.23 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 5.35 (s, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.26-7.51 (m, 5H), 8.10 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.67 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H).

[0456] 得られた化合物を、既出の方法により水酸基の保護基の脱保護、およびカルボキシル基の保護基の脱保護を行い、さらに常法に従い、塩酸塩とすることにより、表題化合物を得た。

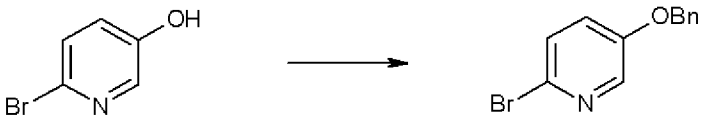
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.07 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.99 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

[0457] 実施例１１

[(6-ヒドロキシ[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニル)アミノ]酢酸の製造

[0458] 工程１１－１

[0459] [化110]

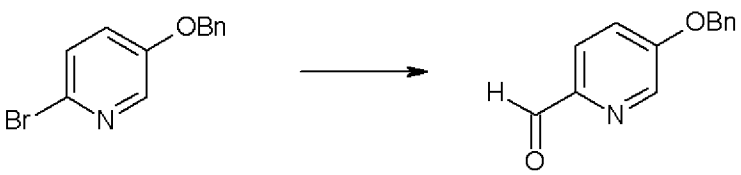


[0460] ２－ブロモ－５－ヒドロキシピリジン（５．８ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５８ｍｌ）及び炭酸カリウム（５．１ｇ）を混合し、氷冷下ベンジルブロミド（４．４ｍｌ）を加え、室温にて１３時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（５８ｍｌ）及び水（８７ｍｌ）を加えて分層後、有機層を水（６０ｍｌ、３０ｍｌ）で２回、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した。この有機層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１～７／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（７．４ｇ、８３％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.09 (s, 2H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.1, 3.2 Hz), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.40-7.41 (m, 4H), 8.13 (d, 1H, J= 3.2 Hz).

[0461] 工程１１－２

[0462] [化111]



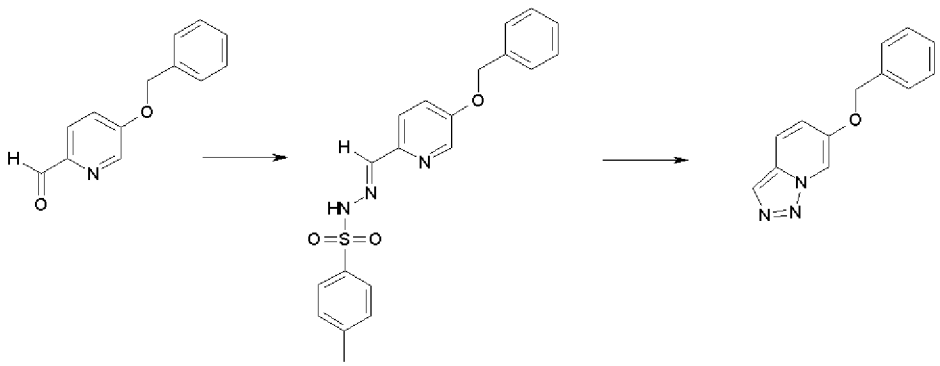
[0463] ｎ－ブチルリチウム（１．５４ｍｏｌ／ｌヘキサン溶液２５ｍｌ）に、工程１１－１で得られた化合物（１ｇ）のトルエン（４ｍｌ）溶液を、－７８

℃にて７分かけて滴下した。この反応液を－７８℃にて５０分攪拌した後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．３５２ｍｌ）のトルエン（４ｍｌ）溶液を滴下した。さらに、この反応液を－７８℃にて１時間攪拌した後、－１０℃にて水（６ｍｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。有機層と水層を分層し、水層をトルエン（５ｍｌ）で２回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水（１０ｍｌ）で洗浄した。この有機層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１～７／１）で精製することにより、上記スキームに記載の化合物（６４１ｍｇ、７９％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.21 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.95 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 9.99 (s, 1H).

[0464] 工程１１－３

[0465] [化112]



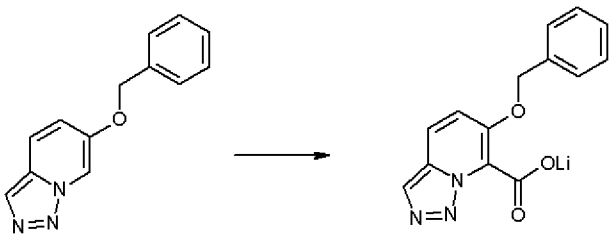
[0466] 工程１１－２で得られた化合物（６３７ｍｇ）とメタノール（６．４ｍｌ）及びトシルヒドラジド（５７４ｍｇ）を混合し、１０分加熱還流した。この反応液を減圧濃縮後、モルホリン（６．４ｍｌ）を加え、３０分加熱還流させた。この反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル（１２ｍｌ）、２Ｍ 炭酸ナトリウム水溶液（６ｍｌ）及び水（５ｍｌ）を加えた。さらに、テトラヒドロフラン（６ｍｌ）を加えた。分層後、水層を酢酸エチル（５ｍｌ）で２回抽出し、続いて有機層を合わせて飽和食塩水（１０ｍｌ）で洗浄した。この有機層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し

て得られた固体をジイソプロピルエーテルでスラリーすることにより、上記スキームに記載の化合物（５６６ｍｇ、８４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.12 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J = 9.7, 2.0 Hz), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.61 (dd, 1H, J = 9.7, 0.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

[0467] 工程１１－４

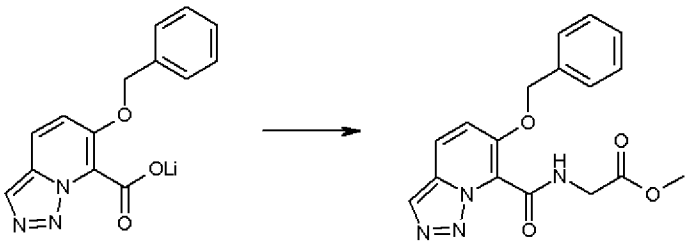
[0468] [化113]



[0469] 工程１１－３で得られた化合物（２００ｍｇ）とテトラヒドロフラン（２ｍｌ）を混合し、－４０℃にてリチウムジイソプロピルアミド（２Ｍ　テトラヒドロフラン、ヘプタン、エチルベンゼン溶液、０．４５ｍｌ）を加えた。－４０℃で1時間攪拌後、ドライアイスを加え、攪拌しながら１時間かけて室温に昇温した。昇温後、メタノール（２ｍｌ）を加え、反応液を減圧濃縮することにより、上記スキームに記載の化合物を粗生成物として得た。これをこのまま次工程に用いた。

[0470] 工程１１－５

[0471] [化114]



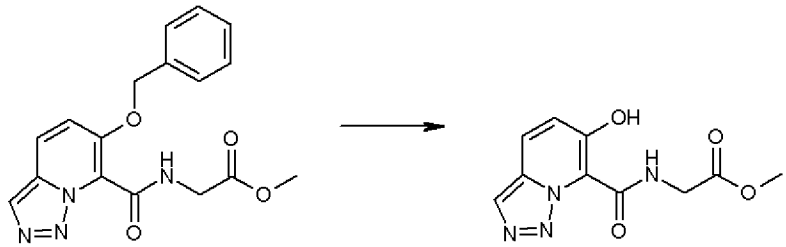
[0472] 実施例１の工程１－１０と同様の方法で、工程１１－４で得られた粗生成物から、上記スキームに記載の化合物（８５ｍｇ、２８％（２工程））を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80 (s, 3H), 4.38 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 5.32 (s, 2H

), 7.24 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J= 9.7 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H).

[0473] 工程１１－６

[0474] [化115]



[0475] 実施例２の工程２－５と同様の方法で、工程１１－５で得られた化合物（７２ｍｇ）から、上記スキームに記載の化合物（４０ｍｇ、７６％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.12 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 13.56 (s, 1H).

得られた化合物を、既出の方法により、カルボキシル基の脱保護を行うことにより、表題化合物を得た。

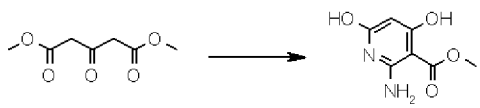
^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.39 (s, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 13.82 (s, 1H).

[0476] 実施例１１６

[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸の製造

[0477] 工程１１６－１

[0478] [化116]



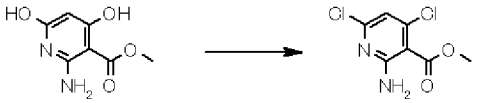
[0479] シアナミド（１．４ｇ）と１，４-ジオキサン（２０ｍｌ）を混合し、１，３-アセトンジカルボン酸ジメチル（２．０ｇ）とニッケル（II）アセチルア

セトナート（０．３０ｇ）を加えた。この混合物を１６時間加熱還流した。室温まで冷却し、１時間攪拌した後生成した固体をろ取した。得られた固体にメタノール（６．０ｍｌ）を加え室温で１．５時間攪拌した。固体をろ取することにより、上記スキームに記載の化合物（１．４ｇ、６４％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.80 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 10.29 (s, 1H), 11.51 (s, 1H).

[0480] 工程１１６－２

[0481] [化117]

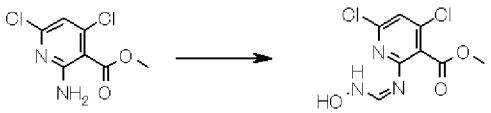


[0482] 工程１１６－１で得られた化合物（３０ｇ）とオキシ塩化リン（１５０ｍｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３０ｍｌ）を混合し、室温で３日間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエンで３回共沸した。氷冷下、メタノール（３０ｍｌ）及び水（１５０ｍｌ）を加え室温で１時間攪拌した後、生成した固体をろ取した。ろ液から生成した固体と合わせ、メタノール（５０ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した後、固体をろ取し、一次晶とした。ろ液を濃縮し、残渣にメタノール（１０ｍｌ）を加え、生成した固体をろ取し、二次晶とした。一次晶と二次晶合わせて上記スキームに記載の化合物（２１ｇ、５９％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.84 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.16 (br s, 2H).

[0483] 工程１１６－３

[0484] [化118]



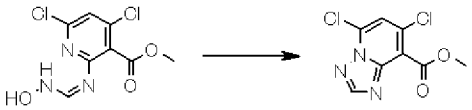
[0485] 工程１１６－２で得られた化合物（２．２ｇ）と２－プロパノール（３１ｍｌ）を混合し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２．９ｍｌ）を加えた。この混合物を３０分加熱還流した。反応液を室温まで冷

却し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩（１．４ｇ）を加え、室温で３０攪拌した。反応液を約半分量になるまで濃縮し、水（４０ｍｌ）及び２－プロパノール（６．６ｍｌ）を加えた。この混合物を室温で３０分攪拌し、生成した固体をろ取することにより、上記スキームに記載の化合物（２．２ｇ、８４％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.92 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 10.12 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 10.83 (s, 1H).

[0486] 工程１１６－４

[0487] [化119]

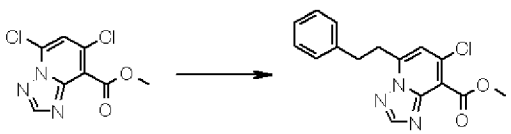


[0488] 工程１１６－３で得られた化合物（０．６６ｇ）とテトラヒドロフラン（６．６ｍｌ）を混合し、トリフルオロ酢酸無水物（０．３７ｍｌ）を加えた。この混合物を２２時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより上記スキームに記載の化合物（０．３２ｇ、５１％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.99 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

[0489] 工程１１６－５

[0490] [化120]



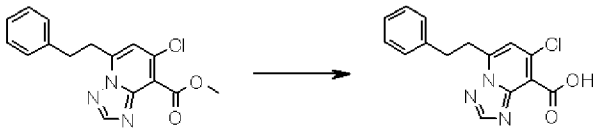
[0491] 工程１１６－４で得られた化合物（１．０ｇ）、フェネチルボロン酸（１．２ｇ）、炭酸カリウム（１．７ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（０．０８３ｇ）、シクロペンチルメチルエーテル（６．０ｍｌ）及

び水（０．１５ｍｌ）を混合し、５０℃で６時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、有機層を３％ジエチレントリアミン水溶液（１０ｍｌ）で２回、飽和食塩水（５ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムおよび金属除去用シリカゲル（１ｇ）を加えて室温で１時間攪拌した後、シリカゲル（１ｇ）を敷き詰めたキリヤマロートでろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより上記スキームに記載の化合物（１．８７ｇ）の粗精製物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.17 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.48 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.08 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H), 8.42 (s, 1H).

[0492] 工程１１６－６

[0493] [化121]

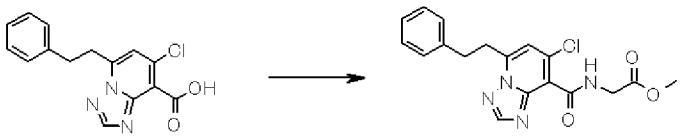


[0494] 工程１１６－５で得られた化合物（１．８７ｇ）とテトラヒドロフランを混合し、氷冷下４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４．０ｍｌ）を加えた。室温で２時間攪拌した後、反応液に氷冷下濃塩酸（１．４ｍｌ）を加えて中和した。この懸濁液にエタノール（５ｍｌ）と水（１．３ｍｌ）を加えて１時間攪拌した後、固体をろ取することにより、上記スキームに記載の化合物（０．８４７ｇ、６９％）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO\text{-}D_6$) δ: 3.13 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.45 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.23-7.31 (m, 5H), 8.65 (s, 1H), 14.19 (s, 1H).

[0495] 工程１１６－７

[0496] [化122]



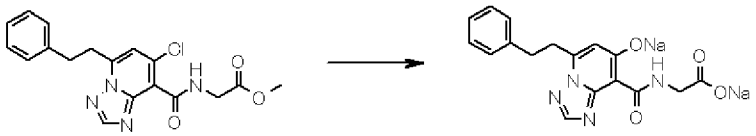
[0497] 工程１１６－６で得られた化合物（０．２００ｇ）とアセトニトリル（１．０ｍｌ）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（０．１２２ｇ）及びグリシン　メチルエステル塩酸塩（０．１００ｇ）を混合し、氷冷下、

トリエチルアミン（０．１１１ｍｌ）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（０．１５３ｇ）を加えた。この混合物を室温で２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍｌ）を加えて析出した固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（０．１９４ｇ、７８％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.48 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.34 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.33 (m, 5H), 8.42 (s, 1H) , 9.90 (s, 1H).

[0498] 工程１１６－８

[0499] [化123]



[0500] 工程１１６－７で得られた化合物（０．１５０ｇ）と２－エトキシエタノール（０．７５ｍｌ）及び８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２３ｍｌ）を加え９０℃で１８時間攪拌した。この混合物にエタノール（０．７５ｍｌ）及び水（０．２３ｍｌ）を加えて室温で１時間攪拌後、固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（０．１９ｇ）の粗精製物を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 2.99-3.11 (m, 4H), 3.58 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 6.01 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 11.23 (t, 1H, J = 4.4 Hz).

[0501] 工程１１６－９

[0502] [化124]



[0503] 工程１１６－８で得られた化合物（０．１９ｇ）と水（０．６３ｍｌ）を混合して５０℃に昇温し、アセトン（０．７８ｍｌ）および６Ｎ塩酸（０．２ｍｌ）を加え、そのままの温度で１時間攪拌した。氷冷下、１時間攪拌後、固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（０．１１ｇ、８

０％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.12 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.40 (t, 3H, J = 7.9 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.79 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 8.58 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J= 5.2 Hz), 12.97 (s, 1H), 14.22 (s, 1H).

[0504] 工程１１６－１０

[0505] [化125]



[0506] 工程１１６－９で得られた化合物（０．０５０ｇ）とメタノール（３ｍｌ）を混合して６０℃に加熱した。この溶液を室温まで冷却して一日攪拌後、固体をろ取することにより表題化合物（０．０３１ｇ、６１％）を得た。

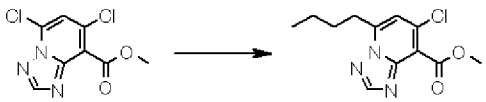
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.12 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.40 (t, 3H, J = 7.9 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.79 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 8.58 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J= 5.2 Hz), 12.97 (s, 1H), 14.22 (s, 1H).

[0507] 実施例１１７

[(5-ブチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸の製造

[0508] 工程１１７－１

[0509] [化126]



[0510] 工程１１６－４で得られた化合物（０．０５０ｇ）、ブチルボロン酸（０．０４２ｇ）、酸化銀（Ｉ）（０．０７１ｇ）、炭酸カリウム（０．０８４ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（０．００８ｇ）及びテトラヒドロフラン（１．０ｍｌ）を混合し、１０時間加熱還流した。不溶物をセライトろ過後、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、飽

和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することで得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより上記スキームに記載の化合物（０．０４６ｇ、７７％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 3.18 (t, 2H, J= 7.9 Hz), 4.08 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

[0511] 工程１１７－２

[0512] [化127]

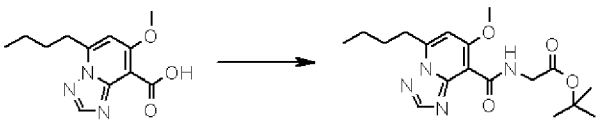


[0513] 工程１１７－１で得られた化合物（０．０４３ｇ）とメタノール（０．２２ｍｌ）を混合し、２８％ナトリウムメトキシドメタノール溶液（０．０１４ｍｌ）を加えた。この混合物を室温で４時間攪拌した。水（０．２２ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した後、反応液に１Ｎ塩酸（０．１６ｍｌ）を加え、生じた固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（０．０２６ｇ、６６％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J= 7.9 Hz), 4.15 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H).

[0514] 工程１１７－３

[0515] [化128]



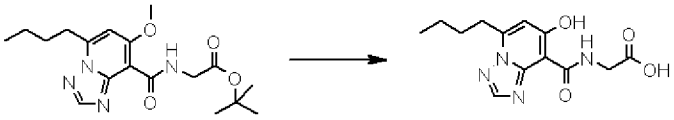
[0516] 工程１１７－２で得られた化合物（０．０２５ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５０ｍｌ）を混合し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（０．０１６ｇ）とグリシン－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０１５ｍｌ）及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジ

イミド塩酸塩（０．０２０ｇ）を加えた。この混合物を室温で１．５時間攪拌した。氷冷下、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えることで生成する固体をろ取することにより上記スキームに記載の化合物（０．０３３ｇ、９４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 4H, J = 7.3 Hz), 1.51 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 2H), 3.18 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.72 (t, 1H, J= 4.2 Hz).

[0517] 工程１１７－４

[0518] [化129]



[0519] 工程１１７－３で得られた化合物（０．０３０ｇ）と２５％臭化水素酢酸溶液（０．６０ｍｌ）を混合し、３時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、氷冷下、水（０．６０ｍｌ）及び４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２３ｍｌ）を加えた。続いて、氷冷下、２Ｎ塩酸（０．２３ｍｌ）を加え、生じた固体をろ取することにより、上記スキームに記載の化合物（０．０１０ｇ、４２％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 14.26 (br s, 1H).

[0520] 工程１１７－５

[0521] [化130]



[0522] 工程１１７－４で得られた化合物（０．１００ｇ）とメチルエチルケトン（１．０ｍｌ）を混合し、８０℃に加熱した。この溶液にヘプタン（１．０ｍｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。固体をろ取することにより表題化合物（０．０８９ｇ、８９％）を得た。

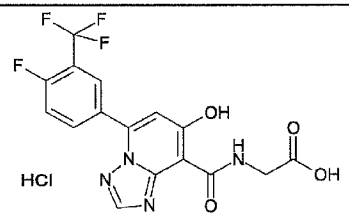
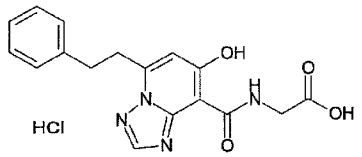
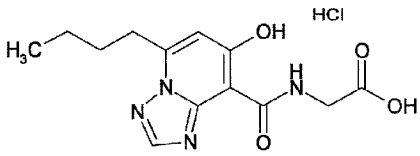
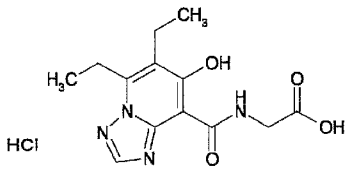
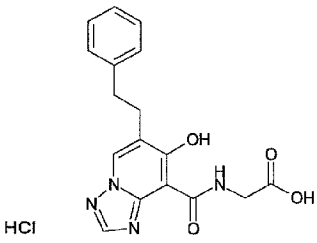
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 14.26 (br s, 1H).

[0523] 上記の実施例１乃至１１、実施例１１６または１１７と同様の方法により、また必要に応じその他の常法を用いることにより、以下の表３乃至２４に示す実施例１２乃至１１５および実施例１１８乃至１２２の化合物を製造した。

[0524] 実施例１乃至１２２の化合物の構造式及び物性データを、以下の表１乃至２４に示す。

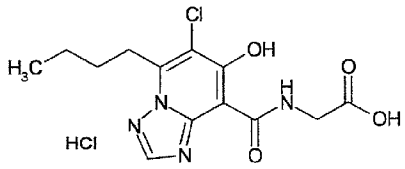
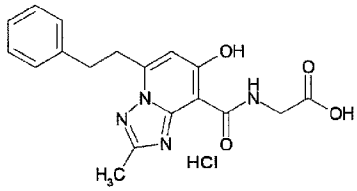
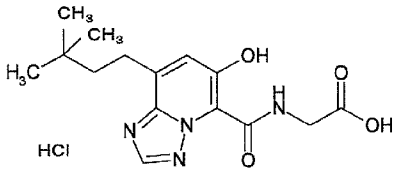
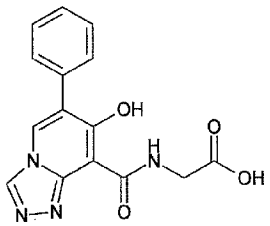
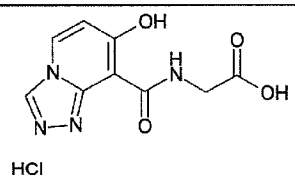
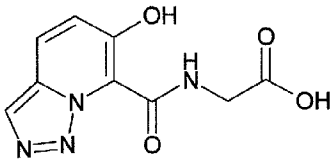
[0525]

[表1]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
1	{[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	399	397
2	[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.12 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 8.60 (s, 1H), 9.85 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	341	339
3	[(5-ブチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39 (td, 2H, J = 14.8, 7.4 Hz), 1.72-1.79 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	293	291
4	[(5,6-ジエチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.72 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.20 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 8.52 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	293	291
5	[(7-ヒドロキシ-6-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 2.93 (s, 4H), 4.22 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.19 (tt, 1H, J = 7.1, 1.8 Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).	341	339

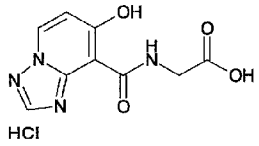
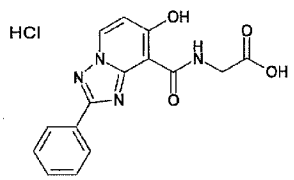
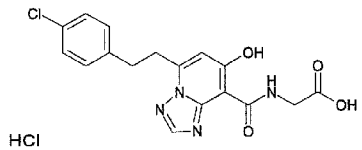
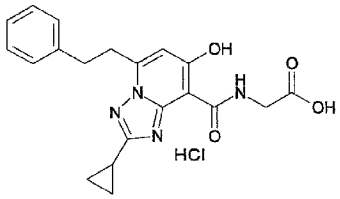
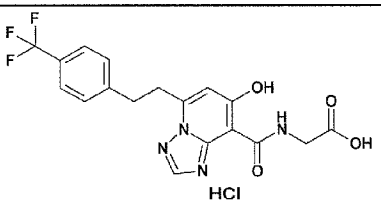
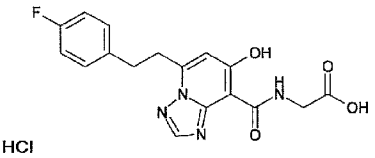
[0526]

[表2]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
6	[(5-ブチル-6-クロロ-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 4.15 (d, 2H, J = 2.8 Hz), 8.74 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H).	327	325
7	[(7-ヒドロキシ-2-メチル-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.35 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.69 (s, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 9.81 (t, 1H, J = 5.5 Hz).	355	353
8	{[8-(3,3-ジメチルブチル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.98 (s, 9H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 13.28 (s, 1H).	321	319
9	[(7-ヒドロキシ-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.06 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.60 (dd, 2H, J = 8.3, 1.4 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.50 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 12.59 (s, 1H), 13.75 (s, 1H).	313	311
10	[(7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.07 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.99 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).	237	235
11	[(6-ヒドロキシ[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.39 (s, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 13.82 (s, 1H).	237	235

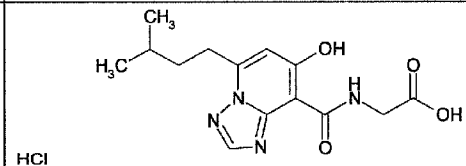
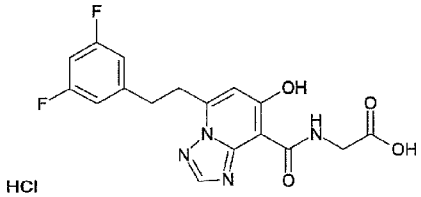
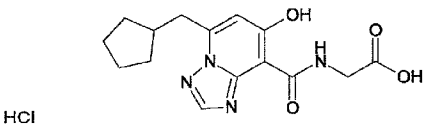
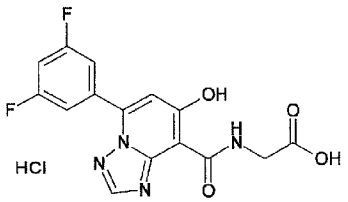
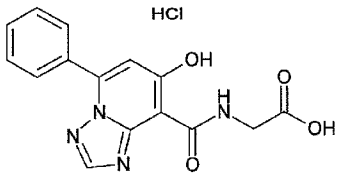
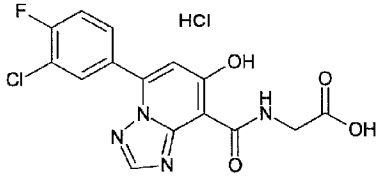
[0527]

[表3]

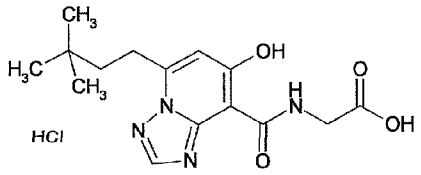
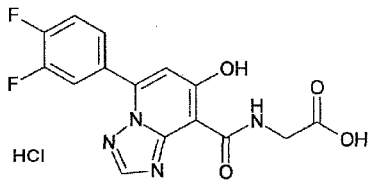
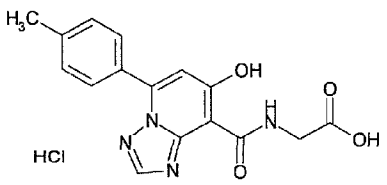
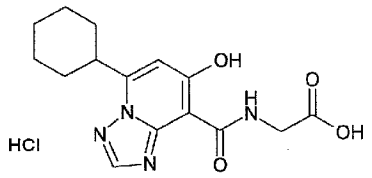
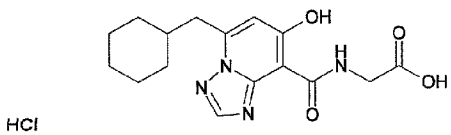
実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
12	[(7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.22 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 9.81-9.91 (m, 1H).	237	235
13	[(7-ヒドロキシ-2-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.27 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.55-7.58 (m, 3H), 8.31-8.33 (m, 2H), 9.00 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 10.11 (t, 1H, J = 5.2 Hz).	313	311
14	([5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.12 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.40 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.80 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.59 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.6 Hz).	375	373
15	[(2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.04-1.12 (m, 4H), 2.17-2.23 (m, 1H), 3.10 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.29-3.37 (m, 2H), 4.18 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 6.66 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 9.84 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 14.10 (s, 1H).	381	379
16	([7-ヒドロキシ-5-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 9.81-9.88 (1H, m).	409	407
17	([5-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.11 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.80 (1H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.4 Hz).	359	357

[0528]

[表4]

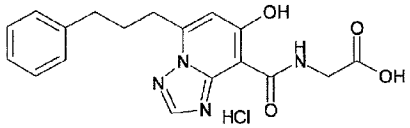
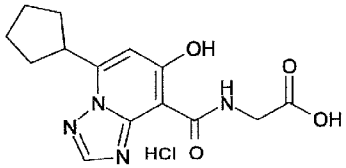
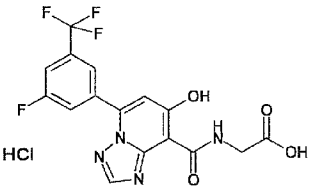
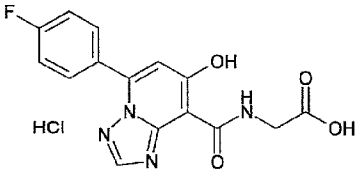
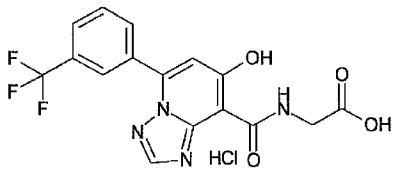
実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
18	{[7-ヒドロキシ-5-(3-メチルブチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.58-1.70 (3H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.87 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.6 Hz).	307	305
19	([5-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.15 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.83 (1H, s), 6.97-7.11 (3H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 9.79-9.89 (1H, m).	377	375
20	[(5-シクロペンチルメチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.21-1.32 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.59-1.74 (4H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.88 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.6 Hz).	319	317
21	{[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.56 (tt, 1H, J = 9.3, 2.3 Hz), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.8 Hz).	349	347
22	[(7-ヒドロキシ-5-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	313	311
23	{[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 8.05 (ddd, 1H, J = 8.9, 2.4, 4.8 Hz), 8.30 (dd, 1H, J = 7.3, 2.4 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.4 Hz).	365	363

[0529] [表5]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
24	{[5-(3,3-ジメチルブチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0.98 (s, 9H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	321	319
25	{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25(d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.22(s, 1H), 7.69(dt, 1H, J = 15.0, 5.3 Hz), 7.92-7.94(m, 1H), 8.17(ddd, 1H, J = 11.9, 7.7, 2.2 Hz), 8.60(s, 1H), 9.98(t, 1H, J = 5.5 Hz).	349	347
26	{[7-ヒドロキシ-5-(p-トリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 2.42(s, 3H), 4.24(d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.09(s, 1H), 7.40(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.93(d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.58(s, 1H), 9.97(t, 1H, J = 5.5 Hz).	327	325
27	[(5-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1.21-1.62 (5H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.76 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.80-9.87 (1H, m).	319	317
28	[(5-シクロヘキシルメチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 0.98-1.23 (5H, m), 1.56-1.70 (5H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 3.00 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.84 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.6 Hz).	333	331

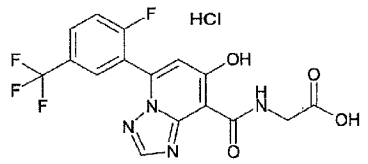
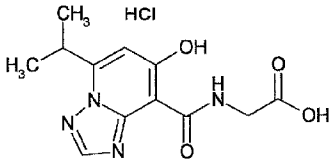
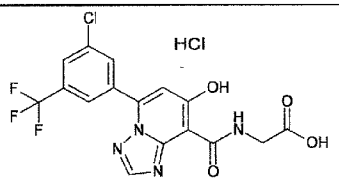
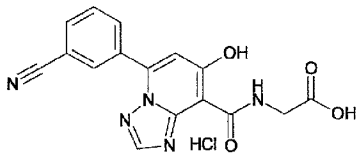
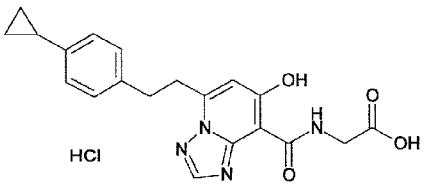
[0530]

[表6]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
29	{[7-ヒドロキシ-5-(3-フェニルプロピル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 2.07-2.15 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.5 Hz).	355	353
30	[(5-シクロペンチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1.68-1.84 (m, 6H), 2.14-2.21 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 4.21 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.85 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	305	303
31	{[5-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.00 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	399	397
32	{[5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.24 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (t, 1H, J = 5.7 Hz).	331	329
33	{[7-ヒドロキシ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.84 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.00 (t, 1H, J = 5.7 Hz).	381	379

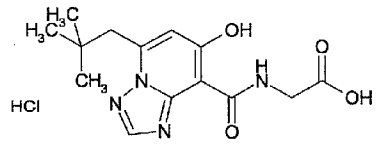
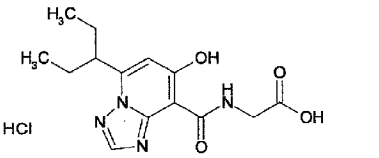
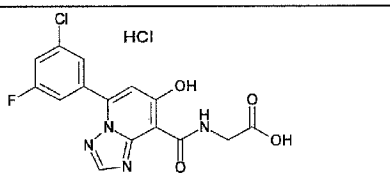
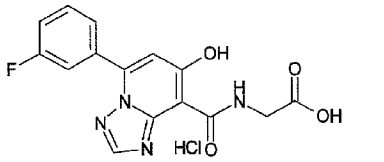
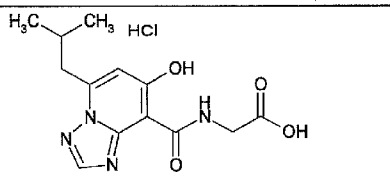
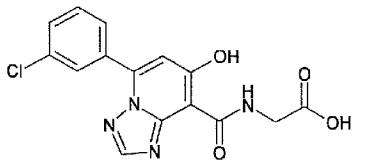
[0531]

[表7]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
34	{[5-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 8.10 (ddd, 1H, J = 9.1, 4.5, 2.0 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 6.4, 2.0 Hz), 8.57 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	399	397
35	[(7-ヒドロキシ-5-イソプロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.37 (d, 6H, J = 7.3 Hz), 3.67 (sept, 1H, J = 7.3 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	279	277
36	{[5-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	415	413
37	{[5-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.81 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.08 (dt, 1H, J = 7.9, 1.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.48 (t, 1H, J = 1.3 Hz), 8.61 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.7 Hz).	338	336
38	([5-[2-(4-シクロプロピルフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.59-0.64 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 3.06 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.37 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.99 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	381	379

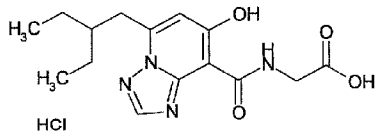
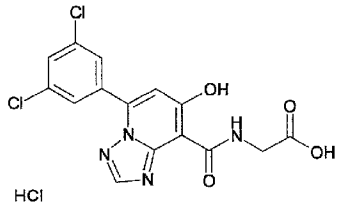
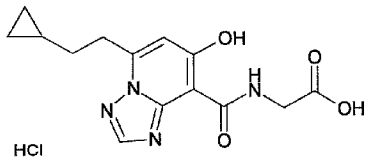
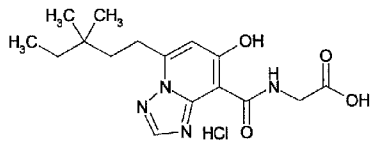
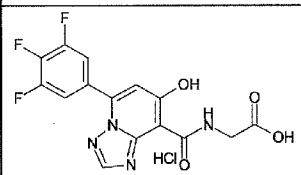
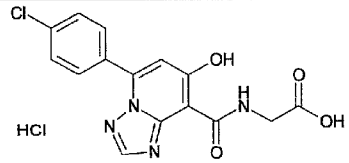
[0532]

[表8]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
39	{[5-(2,2-ジメチルプロピル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.97 (s, 9H), 3.12 (s, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.88 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	307	305
40	{[5-(1-エチルプロピル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.72-1.94 (m, 4H), 3.37-3.48 (m, 1H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.88 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	307	305
41	{[5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.24 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.73 (dt, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.97 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	365	363
42	{[5-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.47 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 0.7 Hz), 7.64 (td, 1H, J = 8.1, 6.0 Hz), 7.87 (dt, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.90 (dt, 1H, J = 10.1, 2.1 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.4 Hz).	331	329
43	[(7-ヒドロキシ-5-イソプチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.94 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 2.28 (tsept, 1H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.98 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.85 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	293	291
44	{[5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25(d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.22(s, 1H), 7.59-7.71(m, 2H), 7.96(d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.11(s, 1H), 8.59(s, 1H), 9.98(br s, 1H), 12.99(br s, 1H), 14.38(br s, 1H).	347, 349	345, 347

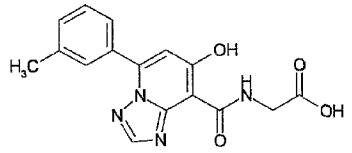
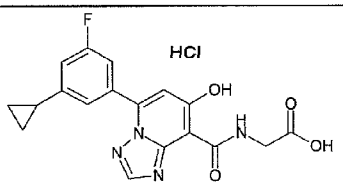
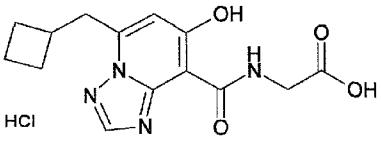
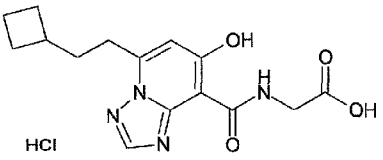
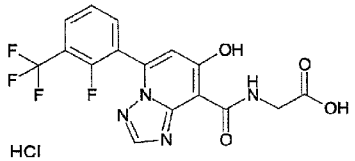
[0533]

[表9]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
45	{[5-(2-エチルブチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 0.85(t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.25-1.39(m, 4H), 1.94-2.02(m, 1H), 3.03(d, 2H, J = 7.3 Hz), 4.21(d, 2H, J = 5.5 Hz), 6.87(s, 1H), 8.56(s, 1H), 9.85(t, 1H, J = 5.5 Hz).	321	319
46	{[5-(3,5-ジクロロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25(d, 3H, J = 5.6 Hz), 7.30(s, 1H), 7.89(t, 1H, J = 3.5 Hz), 8.08(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.61(s, 1H), 9.99(t, 1H, J = 5.6 Hz).	381, 383	379, 381
47	{[5-(2-シクロプロピルエチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 0.00-0.05 (2H, m), 0.35-0.42 (2H, m), 0.72-0.81 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.79-9.87 (1H, m).	305	303
48	{[5-(3,3-ジメチルペンチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (CD_3OD, 400MHz) δ : 0.91 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 0.98 (s, 6H), 1.39 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.70 (ddd, 2H, J = 8.7, 4.7, 3.8 Hz), 3.08-3.14 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).	335	333
49	{[7-ヒドロキシ-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.28 (s, 1H), 8.09 (dd, 2H, J = 9.0, 6.8 Hz), 8.62 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.1 Hz).	367	365
50	{[5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.59 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	347	345

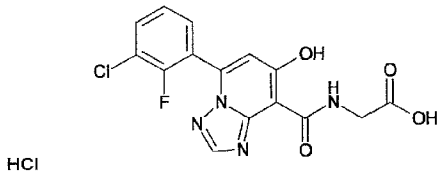
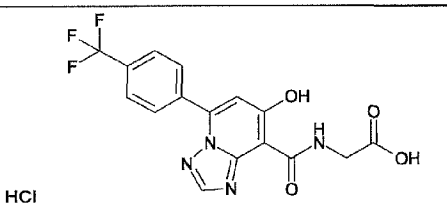
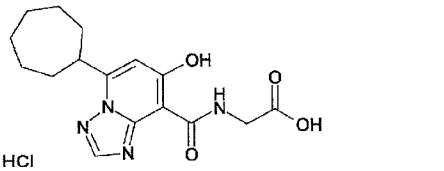
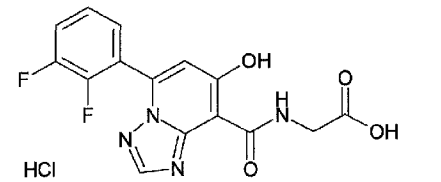
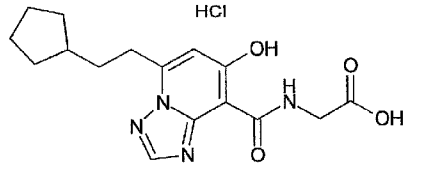
[0534]

[表10]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
51	[(7-ヒドロキシ-5-(m-トリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 2.42 (3H, s), 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.41-7.51 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.98 (1H, t, J = 5.6 Hz).	327	325
52	{[5-(3-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.82-0.86 (m, 2H), 1.01-1.06 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, J = 1.4, 1.4 Hz), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	371	369
53	[(5-シクロブチルメチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.72-1.90 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.83 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	305	303
54	{[5-(2-シクロブチルエチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.54-1.67 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 1H), 3.00 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.85 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	319	317
55	{[5-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.61-7.68 (1H, m), 8.03-8.13 (2H, m), 8.57 (1H, s), 9.87-10.01 (1H, m).	399	397

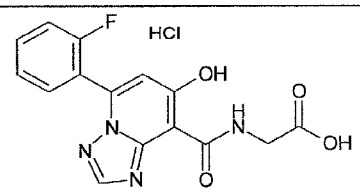
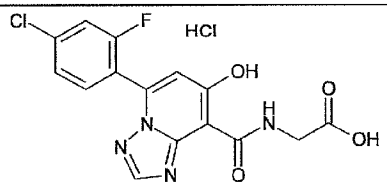
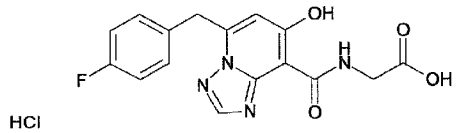
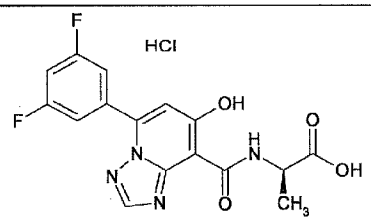
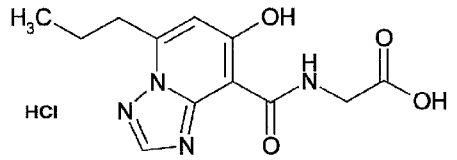
[0535]

[表11]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
56	{[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.1, 3.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.7, 3.8 Hz), 8.56 (1H, s), 9.95 (1H, t, J = 5.0 Hz).	365	363
57	{[7-ヒドロキシ-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 9.99 (1H, t, J = 5.3 Hz).	381	379
58	[(5-シクロヘプチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1.52-1.86(m, 10H), 1.96-2.04(m, 2H), 3.50-3.59(m, 1H), 4.21(d, 2H, J = 5.5 Hz), 6.78(s, 1H), 8.56(s, 1H), 9.86(t, 1H, J = 5.5 Hz).	333	331
59	{[5-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.45 (tdd, 1H, J = 8.2, 4.9, 1.4 Hz), 7.59 (ddt, 1H, J = 8.3, 5.4, 1.2 Hz), 7.70-7.77 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	349	347
60	{[5-(2-シクロペンチルエチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩	 HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 1.11-1.19 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 4H), 1.74-1.87 (m, 5H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	333	331

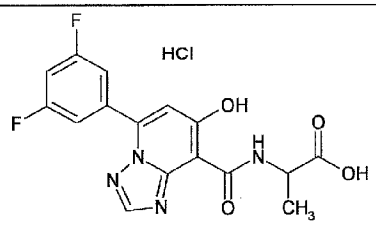
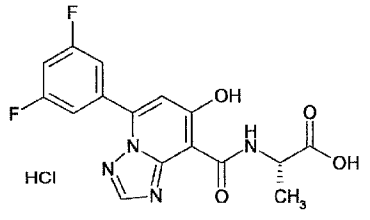
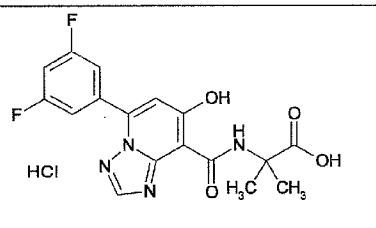
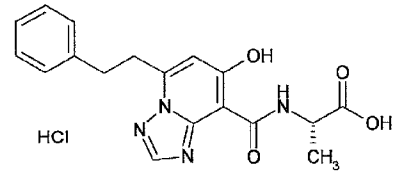
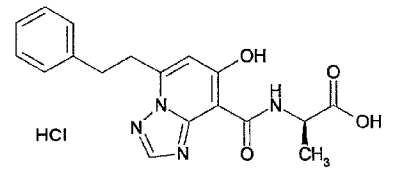
[0536]

[表12]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
61	{[5-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	331	329
62	{[5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 10.0, 1.4 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 8.56 (s, 1H), 9.94 (t, 1H, J = 5.2 Hz).	365	363
63	{[5-(4-フルオロベンジル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.20 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.46 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, dd, J = 8.9, 4.5 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 8.6, 5.5 Hz), 8.57 (1H, s), 9.83 (1H, t, J = 5.4 Hz).	345	343
64	(R)-2-{[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}プロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.62 (s, 1H), 10.08-10.15 (br m, 1H).	363	361
65	[(7-ヒドロキシ-5-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.80 (tq, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.7 Hz).	279	277

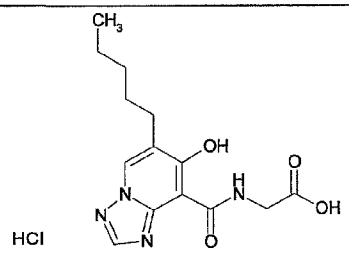
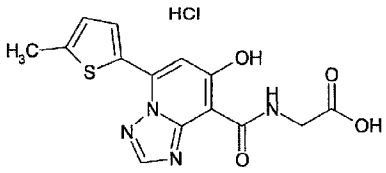
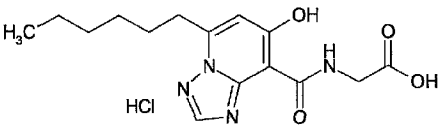
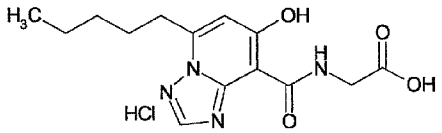
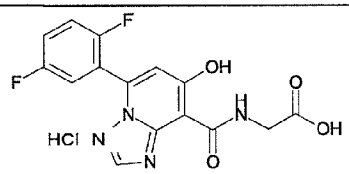
[0537]

[表13]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
66	2-[[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]プロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.62 (s, 1H), 10.08-10.15 (br m, 1H).	363	361
67	(S)-2-[[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]プロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 4.60-4.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 8.61 (s, 1H), 10.10 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 13.16 (br s, 1H), 14.32 (s, 1H).	363	361
68	2-[[5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]-2-メチルプロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).	377	375
69	(S)-2-[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]プロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.49 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 8.61 (s, 1H), 9.97 (d, 1H, J = 7.1 Hz).	355	353
70	(R)-2-[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]プロピオン酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.49 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 8.61 (s, 1H), 9.97 (d, 1H, J = 7.1 Hz).	355	353

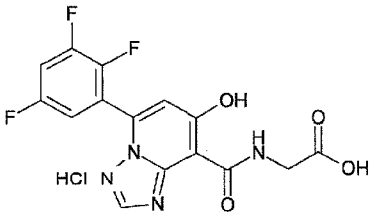
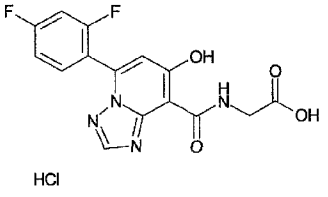
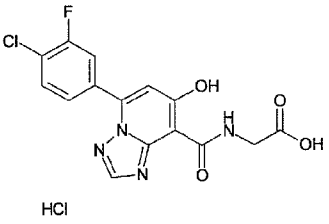
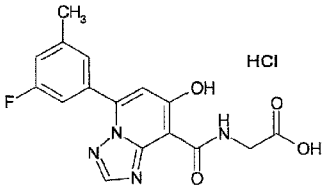
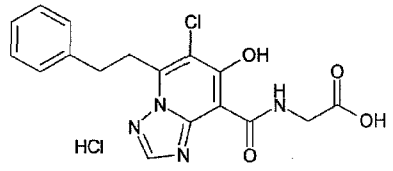
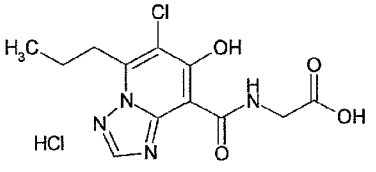
[0538]

[表14]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
71	[(7-ヒドロキシ-6-ペンチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 14.81 (s, 1H).	307	305
72	[[7-ヒドロキシ-5-(5-メチルチオフェン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 2.58 (s, 3H), 4.23 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.50 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.67 (s, 1H), 9.85-9.90 (br m, 1H).	333	331
73	[(5-ヘキシル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.85 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23-1.41 (6H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.85 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.79-9.86 (1H, m).	321	319
74	[(7-ヒドロキシ-5-ペンチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.84-0.91 (m, 3H), 1.29-1.40 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 6.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.83 (t, 1H, J = 5.4 Hz).	307	305
75	[[5-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	349	347

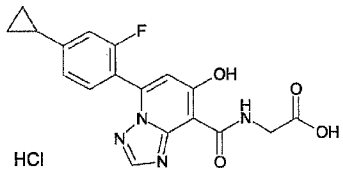
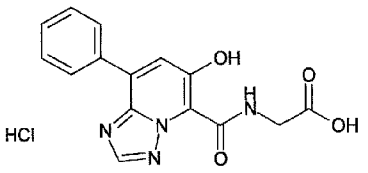
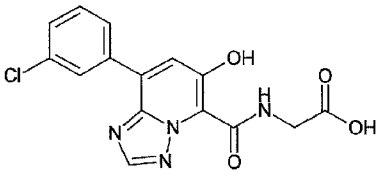
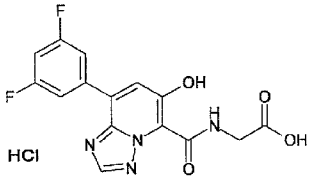
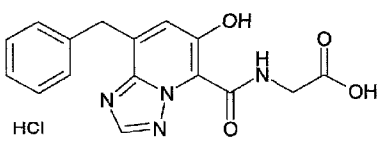
[0539]

[表15]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M−H)
76	[[7-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.5 Hz).	367	365
77	[[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.94 (t, 1H, J = 5.4 Hz).	349	347
78	[[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.24 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 10.5, 2.0 Hz), 8.61 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.4 Hz).	365	363
79	[[5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 4.25 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 10.4 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 9.99 (t, 1H, J = 5.3 Hz).	345	343
80	[(6-クロロ-7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 3.05 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.56 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.17 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 2H), 8.60 (s, 1H).	375	373
81	[(6-クロロ-7-ヒドロキシ-5-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 3.09 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.26 (s, 1H).	313	311

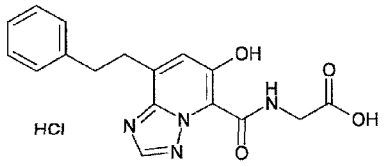
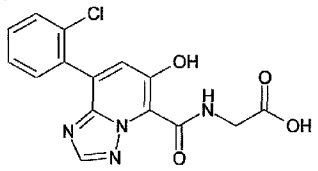
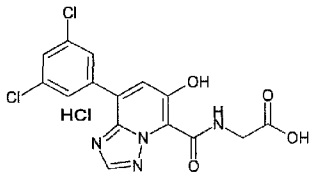
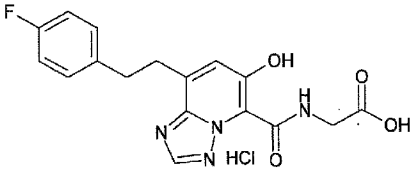
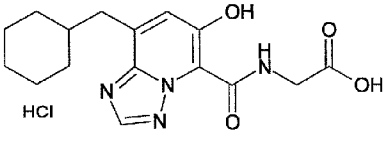
[0540]

[表16]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
82	{[5-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.82-0.86 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 8.53 (s, 1H), 9.94 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	371	369
83	[(6-ヒドロキシ-8-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.74 (s, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (s, 1H).	313	311
84	[[8-(3-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 13.06 (s, 1H), 13.36 (s, 1H).	347	345
85	[[8-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.47 (tt, 1H, J = 9.3, 2.3 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 13.35 (s, 1H).	349	347
86	[(8-ベンジル-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.24 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.33 (s, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.27 (s, 1H).	327	325

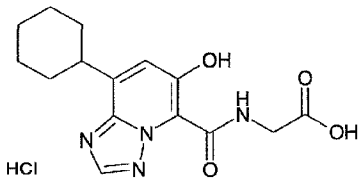
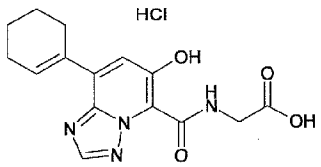
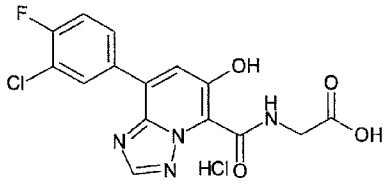
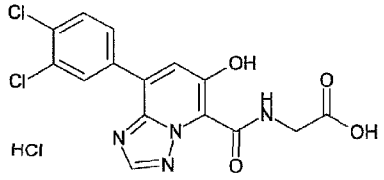
[0541]

[表17]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
87	[(6-ヒドロキシ-8-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.09 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.26 (s, 1H).	341	339
88	{[8-(2-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz), 8.66 (s, 1H), 10.50 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.06 (s, 1H), 13.37 (s, 1H).	347	345
89	{[8-(3,5-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.36 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 8.77 (s, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 13.34 (s, 1H).	381	379
90	({8-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル}アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.09 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.27 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.10 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.26 (dd, 2H, J = 8.7, 5.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 13.26 (s, 1H).	359	357
91	[(8-シクロヘキシルメチル-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.94-1.23 (m, 5H), 1.53-1.70 (m, 5H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.86 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	333	331

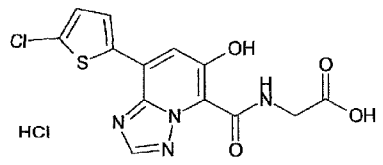
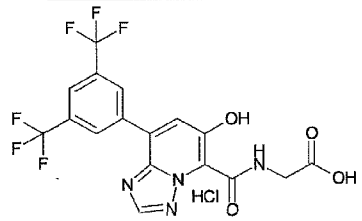
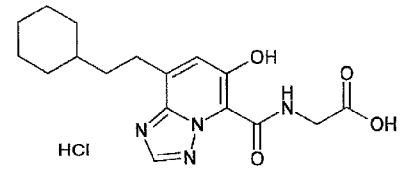
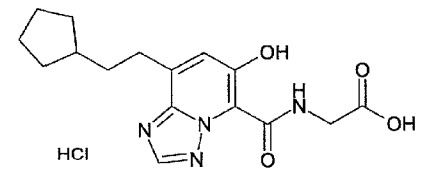
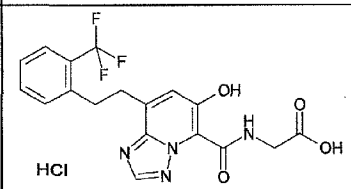
[0542]

[表18]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
92	[(8-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.23-1.34 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.29 (s, 1H).	319	317
93	[(8-シクロヘキサ-1-エニル-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.62-1.68 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.49-2.54 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.48 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	317	315
94	[[8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.29 (dq, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.57 (dd, 1H, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.77 (s, 1H), 10.52 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (s, 1H).	365	363
95	[[8-(3,4-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.77 (s, 1H), 10.52 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.35 (s, 1H).	381	379

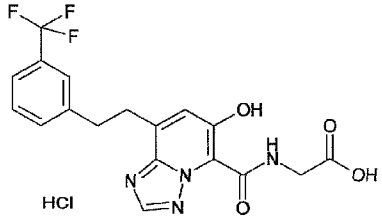
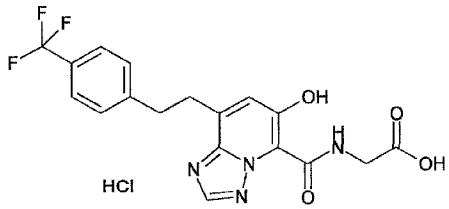
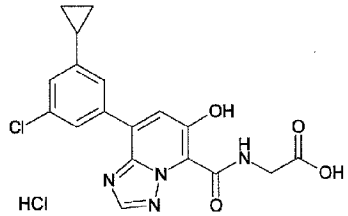
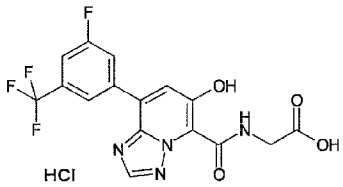
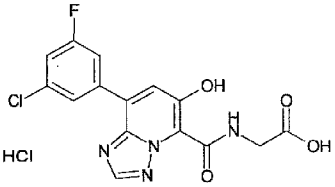
[0543]

[表19]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
96	{[8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.26 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.78 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.35 (s, 1H).	353	351
97	{[8-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.29 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 10.55 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (s, 1H).	449	447
98	{[8-(2-シクロヘキシルエチル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.85-1.34 (m, 6H), 1.53-1.82 (m, 7H), 2.94-3.02 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	347	345
99	{[8-(2-シクロペンチルエチル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 1.07-1.22 (m, 2H), 1.41-1.65 (m, 4H), 1.70-1.86 (m, 5H), 2.93-3.02 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	333	331
100	({6-ヒドロキシ-8-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.21-3.35 (m, 4H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.44 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.68 (s, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	409	407

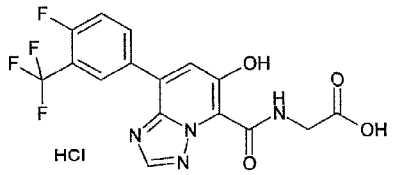
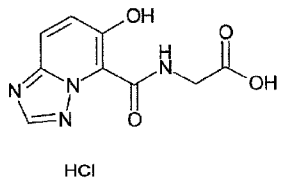
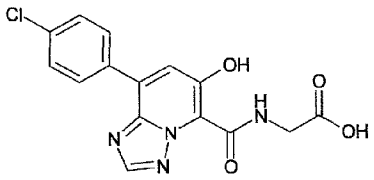
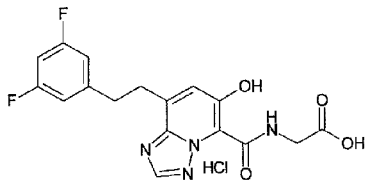
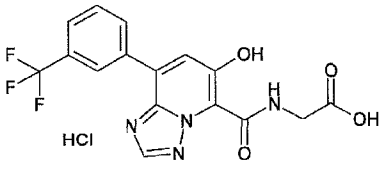
[0544]

[表20]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M−H)
101	([6-ヒドロキシ-8-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 3.20 (dd, 2H, J = 9.4, 6.5 Hz), 3.32 (dd, 2H, J = 9.4, 6.5 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.27 (s, 1H).	409	407
102	([6-ヒドロキシ-8-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 3.17-3.24 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 8.68 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.27 (s, 1H).	409	407
103	{[8-(3-クロロ-5-シクロプロピルフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 0.84-0.90 (m, 2H), 1.01-1.06 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 8.75 (s, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 13.35 (s, 1H).	387	385
104	{[8-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.29 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (s, 1H).	399	397
105	{[8-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.28 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 13.35 (s, 1H).	365	363

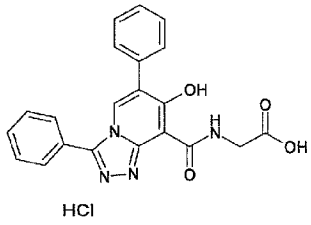
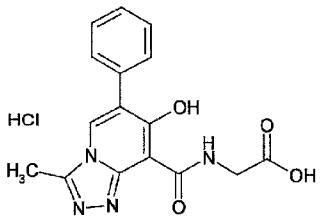
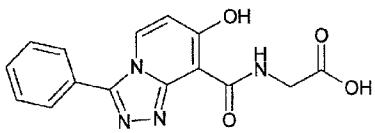
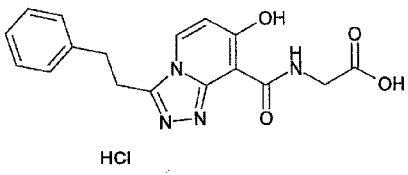
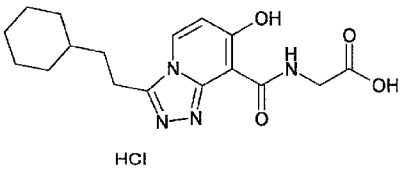
[0545]

[表21]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
106	{[8-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.29 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.71-7.80 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.73-8.82 (m, 2H), 10.53 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.37 (s, 1H).	399	397
107	[(6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.27 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.68 (s, 1H), 10.49 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 13.29 (br s, 1H).	237	235
108	{[8-(4-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.24 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.26-8.31 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 13.31 (br s, 1H).	347	345
109	({8-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)エチル]-6-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ)酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.13 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.30 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 13.27 (br s, 1H).	377	375
110	{[6-ヒドロキシ-8-(3-トリフルオロメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニル]アミノ}酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.29 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (br s, 1H).	381	379

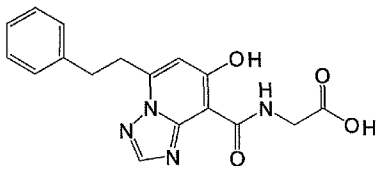
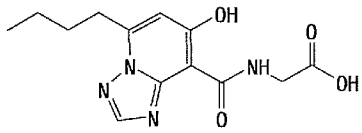
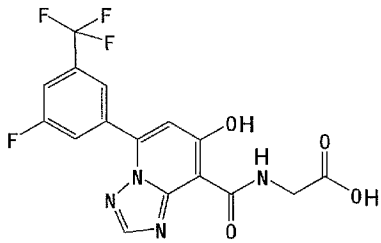
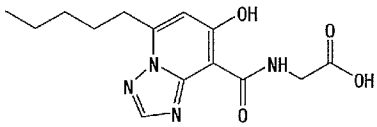
[0546]

[表22]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
111	[(7-ヒドロキシ-3,6-ジフェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.09 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.57-7.66 (m, 5H), 7.90 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.00 (s, 1H), 10.56 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 12.61 (s, 1H), 13.95 (s, 1H).	389	387
112	[(7-ヒドロキシ-3-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 2.62 (s, 3H), 4.05 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 8.21 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 12.58 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).	327	325
113	[(7-ヒドロキシ-3-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 4.06-4.24 (m, 2H), 6.47-6.74 (m, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.78-7.89 (m, 2H), 7.99-8.42 (m, 1H), 9.99-10.43 (m, 1H).	313	311
114	[(7-ヒドロキシ-3-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 3.08 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 4.05 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 8.19 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 10.33 (br s, 1H), 13.52 (br s, 1H).	341	339
115	[[3-(2-シクロヘキシルエチル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ]酢酸 塩酸塩		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ : 0.90-0.98 (m, 2H), 1.17-1.22 (m, 3H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 5H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.04 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.28 (br s, 1H).	347	345

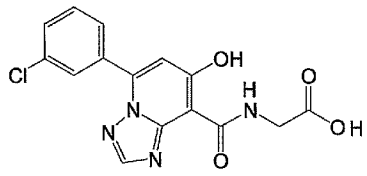
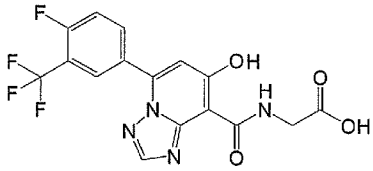
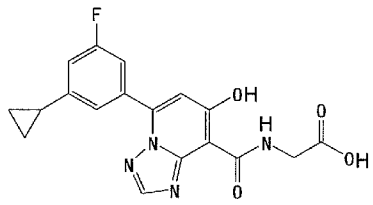
[0547]

[表23]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
116	[(7-ヒドロキシ-5-フェネチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 3.12 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.40 (t, 3H, J = 7.9 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.79 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 8.58 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 12.97 (s, 1H), 14.22 (s, 1H).	341	339
117	[(5-ブチル-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 14.26 (br s, 1H).	293	291
118	{[5-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 4.25 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 14.41 (s, 1H).	399	397
119	[(7-ヒドロキシ-5-ペンチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル)アミノ]酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.73-1.83 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 12.94 (s, 1H), 14.25 (s, 1H).	307	305

[0548]

[表24]

実施例番号	化合物名	構造式	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
120	{[5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.24 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 14.38 (s, 1H).	347	345
121	{[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 10.5, 9.3 Hz), 8.36-8.40 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.60 (1H, s), 9.97 (1H, br s), 14.38 (1H, br s).	399	397
122	{[5-(3-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]アミノ}酢酸		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.81-0.87 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 4.22 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.58 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 14.36 (s, 1H).	371	369

[0549] 本発明の製剤例としては、例えば下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれらの製剤例によって限定されるものではない。

製剤例１（カプセルの製造）

１）実施例１の化合物　　３０ｍｇ

２）微結晶セルロース　　１０ｍｇ

３）乳糖　　１９ｍｇ

４）ステアリン酸マグネシウム　　１ｍｇ

１）、２）、３）及び４）を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0550] 製剤例２（錠剤の製造）

１）実施例１の化合物　　１０ｇ

２）乳糖　　５０ｇ

３）トウモロコシデンプン　１５ｇ

４）カルメロースカルシウム　４４ｇ

５）ステアリン酸マグネシウム　１ｇ

１）、２）、３）の全量及び３０ｇの４）を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に１４ｇの４）及び１ｇの５）を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、１錠あたり実施例１の化合物１０ｍｇを含有する錠剤１０００錠を得る。

[0551] 次に、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物のヒトＰＨＤ阻害活性及びヒトＥＰＯ産生誘導活性の評価方法について説明する。

[0552] 試験例１　ヒトＰＨＤ阻害活性の測定

ｉ）ヒトＰＨＤ２の発現・精製

ヒトＰＨＤ２の発現は、昆虫細胞（Ｓｆ９細胞）にて行った。ヒトＰＨＤ２登録配列（ＮＭ＿０２２０５１）の翻訳領域Ｎ末端にＦＬＡＧ－ｔａｇを挿入してからｐＶＬ１３９３ベクターに導入し、配列を確認した。該ベクターおよびバキュロウィルスをＳｆ９に共発現し、Ｓｆ９にてヒトＰＨＤ２発現バキュロウィルスを単離した。このウィルスを用いて、ヒトＰＨＤ２発現細胞を調製した。細胞を２７℃で７２時間培養後、各種プロテアーゼ阻害剤を含んだ細胞溶解用液を加え、超音波処理（Ｓｏｎｉｃａｔｉｏｎ）により破砕した。ＡＮＴＩ－ＦＬＡＧ　Ｍ２　Ａｆｆｉｎｉｔｙ　Ｇｅｌ　Ｆｒｅｅｚｅｒ　Ｓａｆｅ（ＳＩＧＭＡ）を充填したカラムに該細胞溶解液を結合させ、洗浄後、Ｎ末端ＦＬＡＧ－ｔａｇ付加ヒトＰＨＤ２を溶出させて回収した。抗ＦＬＡＧ抗体及び抗ＰＨＤ２抗体を用いたＷｅｓｔｅｒｎ－Ｂｌｏｔｔｉｎｇ法にて、精製物がヒトＰＨＤ２酵素であることを確認した。

[0553] ｉｉ）ＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘの発現・精製

ＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘ（ＶＨＬ／Ｅｌｏｎｇｉｎ　Ｂ／Ｅｌｏｎｇｉｎ Ｃ）の発現は、大腸菌（ＢＬ２１（ＤＥ３））にて行った。ヒトＶＨＬ登録配列（ＮＭ＿０００５５１）の翻訳領域Ｎ末端にはＧＳＴ－ｆｕｓｉｏｎ

を、ヒトＥｌｏｎｇｉｎ　Ｂ登録配列（ＮＭ＿２０７０１３）の翻訳領域Ｎ末端にはＦＬＡＧ－ｔａｇを挿入してからｐＥＴＤｕｅｔ－１ベクターに導入し、配列を確認した。ヒトＥｌｏｎｇｉｎ　Ｃ登録配列（ＮＭ＿００５６４８）の翻訳領域Ｎ末端にはＨｉｓ－ｔａｇを挿入してからｐＲＳＦＤｕｅｔ－１ベクターに導入し、配列を確認した。これらの発現ベクターを大腸菌（ＢＬ２１（ＤＥ３））に遺伝子導入後、大腸菌を３７℃でＩＰＴＧ含有培地で培養した。回収した大腸菌を超音波処理（Ｓｏｎｉｃａｔｉｏｎ）により破砕した後、Ｎｉ－ＮＴＡ　ｓｕｐｅｒｆｌｏｗ（ＱＩＡＧＥＮ）を充填したカラムに結合させ、洗浄後に溶出させて回収した。溶出液をＧｌｕｔａｔｈｉｏｎｅ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　４Ｂを充填したカラムに結合させ、洗浄後に溶出させて回収した。抗ＧＳＴ抗体・抗ＦＬＡＧ抗体及び抗Ｈｉｓ抗体を用いたＷｅｓｔｅｒｎ－Ｂｌｏｔｔｉｎｇ法にて、精製物がヒトＶＨＬ・ヒトＥｌｏｎｇｉｎ　Ｂ及びヒトＥｌｏｎｇｉｎ　Ｃであることを確認した。

[0554] iii）ＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘの結合活性

前記ii）で得たＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘを用いて、ＨＩＦ－１αの配列を基にした１９残基のＢｉｏｔｉｎ標識部分ペプチド（ＨＩＦ－１α－Ｃ１９）又は同配列でプロリン残基を水酸化させたＢｉｏｔｉｎ標識部分ペプチド（ＨＩＦ－１α－Ｃ１９（Ｈｙｐ））を結合させたＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｃｏａｔｅｄ　Ｐｌａｔｅに対する結合活性を測定した。検出は抗ＧＳＴ抗体を用いたＥＬＩＳＡ法にて行い、ＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘが、水酸化されたＨＩＦ－１α部分ペプチドに対してのみ結合することを確認した。

[0555] iv）ヒトＰＨＤ阻害活性の測定

ヒトＰＨＤ２酵素活性は、ＨＩＦ－１αの配列を基にした１９残基の部分ペプチドを基質として、ペプチド中に含まれるプロリン残基の水酸化をＴＲ－ＦＲＥＴ（Ｔｉｍｅ－Ｒｅｓｏｌｖｅｄ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ　Ｅｎｅｒｇｙ　Ｔｒａｎｓｆｅｒ）法にて測定した。

酵素及び基質は、５０μＭ　硫酸鉄、１２０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１％

ＢＳＡ、０．１ｍＭ　アスコルビン酸、１０μＭ　２－オキソグルタル酸、０．２ｍＭ　ＣＨＡＰＳを含む５０ｍＭ　トリス－塩酸緩衝液（ｐＨ７．５）で希釈し、試験化合物はジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で希釈した。

試験化合物及び基質溶液を９６ウェルプレートに添加した。反応は、ヒトＰＨＤ２酵素溶液を反応系に添加（終濃度１ｎＭ）することにより開始した。２５℃で３０分間インキュベーションした後、ＥＤＴＡを含む停止液を添加し、ユーロピウム（Ｅｕ）及びＸｌｅｎｔを含むＶＢＣ　ｃｏｍｐｌｅｘ溶液を添加・結合させて、水酸化されたプロリン残基の量を時間分解蛍光測定法により定量した。各ウェルの時間分解蛍光を測定し、各ウェルの試験化合物のヒトＰＨＤ阻害活性（%）を、酵素無添加ウェル及び試験化合物無添加ウェルの値に基づいて計算した。各化合物のヒトＰＨＤ阻害活性を、IC_{50}（μＭ）又は３０μＭのときのヒトＰＨＤ阻害活性（%）として、以下の表２５乃至２９に示す。これらの表において、数値のみで表された値はIC_{50}（μＭ）を示し、%を含めて表された値は３０μＭのときのヒトＰＨＤ阻害活性（%）を示す。

[0556]

[表25]

実施例番号	in vitro IC_{50}（μM）又は30μMでの阻害活性(%)
1	0.42
2	0.22
3	0.45
4	7.15
5	1.17
6	0.87
7	1.59
8	0.49
9	1.57
10	1.33
11	0.29
12	0.82
13	1.31
14	0.23
15	1.80
16	0.32
17	0.29
18	0.48
19	0.26
20	0.59
21	0.25
22	0.21
23	0.19
24	0.57
25	0.25
26	0.33
27	0.74
28	1.38
29	0.92

[0557]

[表26]

実施例番号	in vitro IC_{50} (μM) 又は 30μMでの阻害活性(%)
30	0.98
31	0.80
32	0.38
33	0.46
34	0.43
35	0.88
36	0.72
37	0.20
38	0.59
39	1.25
40	0.87
41	0.26
42	0.24
43	0.93
44	0.20
45	0.92
46	0.29
47	0.56
48	0.59
49	0.24
50	0.18
51	0.26
52	0.89
53	0.50
54	0.44
55	0.23
56	0.19
57	0.20
58	0.55

[0558]

[表27]

実施例番号	in vitro IC_{50}（μM）又は30μMでの阻害活性(%)
59	0.26
60	0.74
61	0.22
62	0.28
63	0.36
64	6.88
65	0.72
66	1.50
67	0.90
68	5.94
69	1.62
70	38%
71	2.47
72	0.40
73	7.09
74	0.85
75	0.21
76	0.22
77	0.24
78	0.15
79	0.23
80	0.71
81	6.09
82	0.15
83	0.19
84	0.11
85	0.16
86	0.83
87	0.37

[0559]

[表28]

実施例番号	in vitro IC_{50}（μM）又は30μMでの阻害活性(%)
88	0.16
89	0.12
90	0.29
91	1.53
92	0.69
93	0.51
94	0.11
95	0.12
96	0.29
97	0.13
98	1.13
99	0.87
100	0.82
101	0.37
102	0.51
103	0.18
104	0.19
105	0.10
106	0.23
107	0.65
108	0.16
109	0.17
110	0.15
111	1.10
112	3.09
113	0.56
114	1.20
115	1.80

[0560]

[表29]

実施例番号	in vitro IC_{50}(μM)又は30μMでの阻害活性(%)
116	0.18
117	0.39
118	0.64
119	0.64
120	0.12
121	0.33
122	0.96

[0561] 試験例２　ヒトＥＰＯ産生誘導活性

ヒトＥＰＯ産生に対する試験化合物の誘導活性は、ヒトから樹立された肝臓由来の細胞株であるＨｅｐ３Ｂ（ＡＴＣＣ）を用いて測定した。

Ｈｅｐ３Ｂ細胞は、１０％ウシ胎児血清を含むＥａｇｌｅ－ＭＥＭ培地で培養し、試験化合物はジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で希釈した。

Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレートにて培養し、２４時間後に試験化合物を各濃度で添加した。３７℃で２４時間インキュベーションした後、培養上清を回収した。培養上清中に産生されたヒトＥＰＯ濃度は、ヒトＥＰＯ－ＥＬＩＳＡキット（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社製，０１６３０）を用いて、製造業者の説明に従って測定し、試験化合物のヒトＥＰＯ産生誘導活性（％）は、この条件で最大に産生された際の値及び試験化合物無添加の値に基づいて計算した。各化合物のヒトＥＰＯ産生誘導活性を、$ＥＣ_{50}$（μＭ）又は３０μＭのときのヒトＥＰＯ産生誘導活性（％）として、以下の表３０乃至３４に示す。これらの表において、数値のみで表された値は$ＥＣ_{50}$（μＭ）を示し、％を含めて表された値は３０μＭのときのヒトＥＰＯ産生誘導活性（％）を示す。

[0562]

[表30]

実施例番号	in vitro EC_{50}（μM）又は30μMでの誘導活性(%)
1	9.9
2	10.9
3	12.4
4	38%
5	11.5
6	20.8
7	18.4
8	13.4
9	1%
10	0%
11	1%
12	5%
13	1%
14	5.1
15	29.1
16	7.0
17	8.8
18	6.1
19	6.6
20	6.6
21	12.0
22	13.7
23	7.8
24	5.4
25	14.1
26	7.5
27	7.7
28	13.9
29	11.3

[0563] [表31]

実施例番号	in vitro EC_{50} (μM) 又は 30μMでの誘導活性(%)
30	15.4
31	12.1
32	15.6
33	10.1
34	15.0
35	43%
36	10.5
37	11%
38	8.7
39	22.3
40	17.7
41	9.1
42	14.2
43	23.6
44	10.4
45	9.9
46	4.8
47	12.0
48	4.5
49	11.7
50	5.6
51	9.1
52	10.4
53	8.9
54	4.5
55	8.9
56	8.4
57	4.7
58	4.7

[0564]

[表32]

実施例番号	in vitro EC_{50}（μM）又は30μMでの誘導活性(%)
59	49%
60	8.4
61	28.8
62	10.1
63	19.7
64	0%
65	49%
66	21.1
67	14.3
68	0%
69	12.0
70	1%
71	15.8
72	4.0
73	34%
74	8.3
75	23.7
76	18.0
77	18.7
78	6.6
79	7.8
80	23.3
81	33%
82	5.4
83	20.7
84	11.0
85	20.6
86	6%
87	18.5

[0565]

[表33]

実施例番号	in vitro EC_{50}（μM）又は30μMでの誘導活性(%)
88	14%
89	4.2
90	16.6
91	43%
92	18.5
93	16.0
94	9.7
95	4.3
96	5.9
97	3.5
98	25.6
99	20.2
100	18.0
101	6%
102	16.0
103	6.9
104	6.3
105	5.9
106	6.0
107	4%
108	8.9
109	13.7
110	6.5
111	0%
112	0%
113	0%
114	0%
115	0%

[0566]

[表34]

実施例番号	in vitro EC_{50}(μM)又は30μMでの誘導活性(%)
116	5.6
117	7.7

[0567] 上記の結果から明らかな様に、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物はヒトＰＨＤ阻害活性及びヒトＥＰＯ産生誘導活性を有する。

産業上の利用可能性

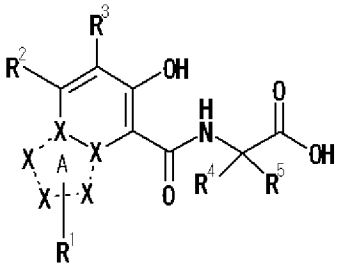
[0568] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、そのＰＨＤ阻害活性により、ＨＩＦとＰＨＤとの結合を阻害してＨＩＦを安定化させることで、ＥＰＯの産生を促進することができる。

このため、本発明化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、ＥＰＯの産生低下に起因する各種疾患や病態（障害）の予防若しくは治療に有効な薬剤となり得、貧血の治療に有効に使用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[化1]

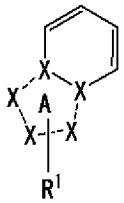


[I]

[式中、

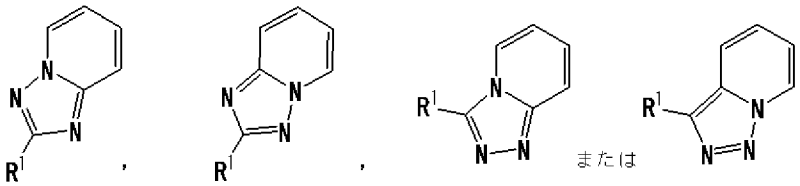
部分構造式：

[化2]



は、下記式：

[化3]



で表される基のいずれかであり；

Ｒ[1]は、

（１）水素原子、

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

（３）Ｃ$_{6-14}$アリール基、

（４）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、

（５）Ｃ$_{6-14}$アリールーＣ$_{1-6}$アルキル基、又は、

（６）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルーＣ$_{1-6}$アルキル基であり；

R^2は、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基、

（３）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{6-14}アリール基、

（４）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

（５）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-8}シクロアルケニル基、

（６）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基（ここで、該ヘテロアリールは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる１乃至６個のヘテロ原子を有する）、

（７）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基（該C_{6-14}アリールは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（８）C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基（該C_{3-8}シクロアルキルは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）であり；

R^3は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）C_{1-6}アルキル基、

（４）C_{6-14}アリール基、

（５）C_{3-8}シクロアルキル基、又は、

（６）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルキル基であり；

R^4及びR^5は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基である。

グループＢ：

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

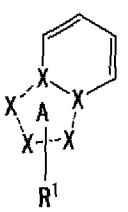
（ｃ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル基。]。

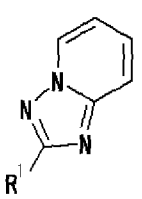
[請求項2] 部分構造式：

[化4]



が、下記式

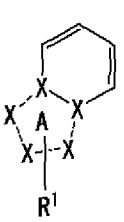
[化5]



で表される基である、請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

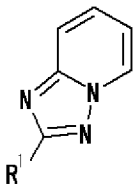
[請求項3] 部分構造式：

[化6]



が、下記式

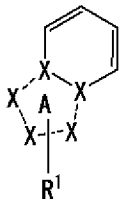
[化7]



で表される基である、請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

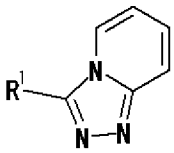
[請求項4] 部分構造式：

[化8]



が、下記式

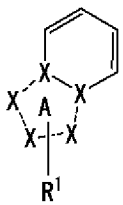
[化9]



で表される基である、請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

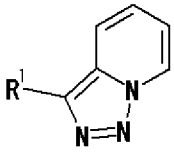
[請求項5] 部分構造式：

[化10]



が、下記式

[化11]



で表される基である、請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項6] Ｒ[4]及びＲ[5]がともに水素原子である、請求項１乃至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、或いはその溶媒和物。

[請求項7] Ｒ[3]が水素原子である、請求項１乃至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、或いはその溶媒和物。

[請求項8] Ｒ[1]が水素原子である、請求項１乃至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、或いはその溶媒和物。

[請求項9] Ｒ[2]が

（１）Ｃ$_{1-10}$アルキル基、

（２）前記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいＣ$_{6-14}$アリール基、

（３）Ｃ$_{6-14}$アリールーＣ$_{1-6}$アルキル基（該Ｃ$_{6-14}$アリールは、前記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（４）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルーＣ$_{1-6}$アルキル基（該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルは、前記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）

である、請求項１乃至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、或いはその溶媒和物。

[請求項10] Ｒ[4]及びＲ[5]がともに水素原子である、請求項２に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項11] Ｒ[3]が水素原子である、請求項１０に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項12] Ｒ[1]が水素原子である、請求項１１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項13] Ｒ[2]が

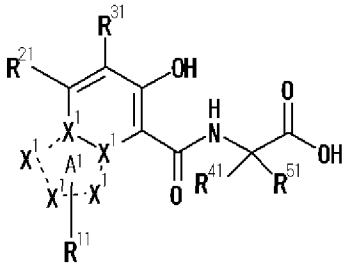
（１）Ｃ$_{1-10}$アルキル基、又は、

（２）Ｃ$_{6-14}$アリールーＣ$_{1-6}$アルキル基（該Ｃ$_{6-14}$アリールは、前記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）

である、請求項１２に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項14] 下記一般式［Ｉ－１］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[化12]

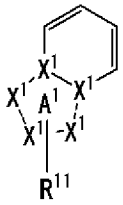


[I-1]

[式中、

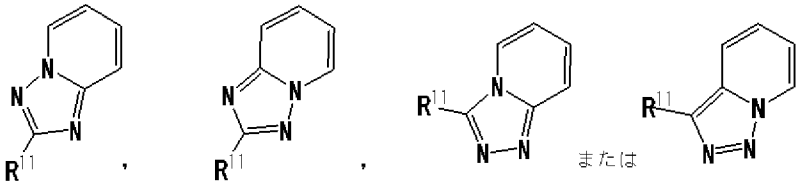
部分構造式：

[化13]



は、下記式：

[化14]



で表される基のいずれかであり；

Ｒ^{11}は、

（１）水素原子、

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

（３）フェニル基、

（４）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、

（５）フェニルーＣ$_{1-6}$アルキル基、又は、

（６）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルーＣ$_{1-6}$アルキル基であり；

Ｒ^{21}は、

（１）水素原子、

（２）Ｃ$_{1-10}$アルキル基、

（３）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

（４）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、

（５）Ｃ$_{3-8}$シクロアルケニル基、

（６）下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいチエニル基、

（７）フェニルーＣ$_{1-6}$アルキル基（該フェニルは、下記グループＢから選ばれる同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよい）、又は、

（８）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルーＣ$_{1-6}$アルキル基であり；

Ｒ^{31}は、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

（４）フェニル基、

（５）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、又は、

（６）フェニルーＣ$_{1-6}$アルキル基であり；

Ｒ^{41}及びＲ^{51}は、それぞれ独立して、

（１）水素原子、又は、

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基である。

グループＢ：

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基、

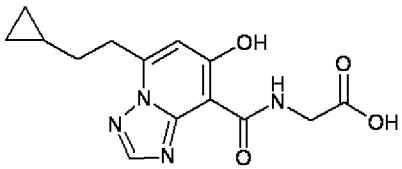
（ｃ）C_{3-8}シクロアルキル基、

（ｄ）シアノ基、及び

（ｅ）ハローC_{1-6}アルキル基。]。

[請求項15] 下記式：

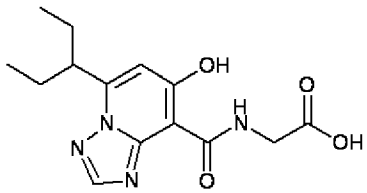
[化15]



で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項16] 下記式：

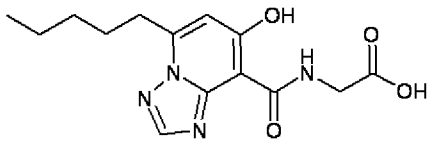
[化16]



で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項17] 下記式：

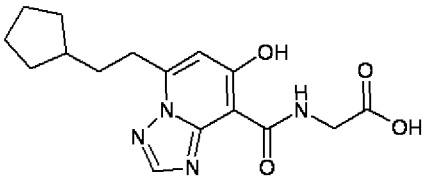
[化17]



で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項18] 下記式：

[化18]

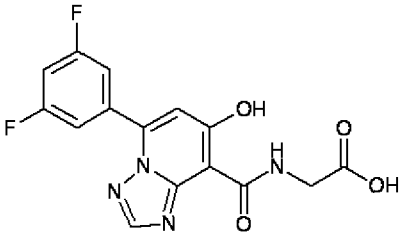


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項19] 下記式：

[化19]

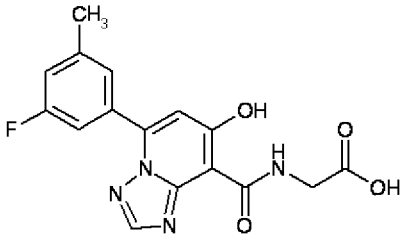


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項20] 下記式：

[化20]

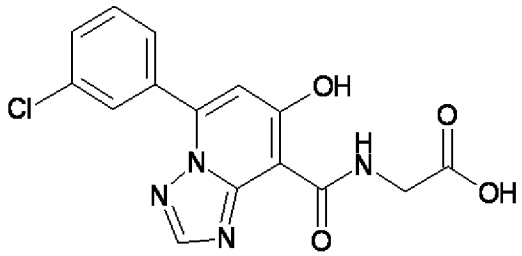


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項21] 下記式：

[化21]

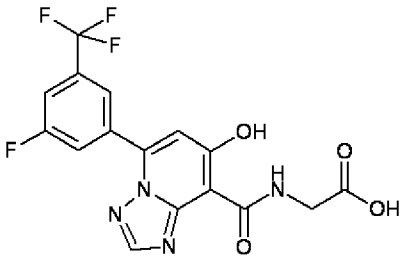


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項22] 下記式：

[化22]

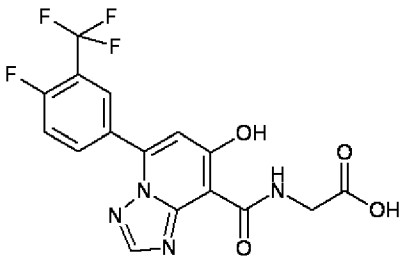


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項23] 下記式：

[化23]

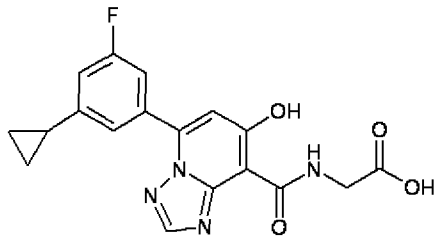


で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物

。

[請求項24] 下記式：

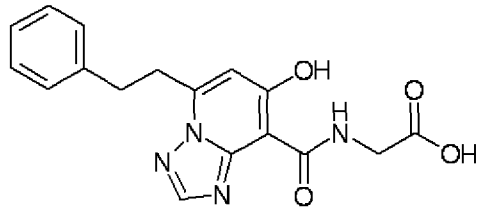
[化24]



で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項25] 下記式：

[化25]



で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項26] 請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物、及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

[請求項27] 請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を含有するプロリル水酸化酵素阻害剤。

[請求項28] 請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を含有するエリスロポエチン産生誘導剤。

[請求項29] 請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を含有する貧血治療剤。

[請求項30] 請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を含有する腎性貧血治療剤。

[請求項31] プロリル水酸化酵素阻害剤を製造するための、請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項32] エリスロポエチン産生誘導剤を製造するための、請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項33] 貧血治療剤を製造するための、請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項34] 腎性貧血治療剤を製造するための、請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項35] 有効量の請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、プロリル水酸化酵素の阻害方法。

[請求項36] 有効量の請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、エリスロポエチン産生の誘導方法。

[請求項37] 有効量の請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、貧血の治療方法。

[請求項38] 有効量の請求項１乃至２５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、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、腎性貧血の治療方法。

[請求項39] 請求項２６に記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を貧血及び腎性貧血より選ばれる疾患の治療又は予防の用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージ。

[請求項40] 請求項２６に記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を貧血及び腎性貧血より選ばれる疾患の治療又は予防の用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、キット。