

明 細 書

発明の名称：縮環ラクタム誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、セロトニン5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性およびセロトニン5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を有する縮環ラクタム誘導体またはその製薬学的に許容される塩、および該誘導体を有効成分とする精神神経疾患の治療剤に関する。

背景技術

[0002] 中枢神経系における主要な神経伝達物質の一つとして知られるセロトニン(5-hydroxytryptamine) (以下、「5-HT」と称することがある。)は、情動反応、認知機能をはじめとする様々な脳機能に関与することが知られている。

[0003] 5-HT受容体のサブタイプの一つである5-HT_{1A}受容体は、Gi/o蛋白共役型受容体であり、大脳皮質、海馬、縫線核、扁桃体などに発現している。5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を有する化合物としては、例えば、タンドスピロン、ブスピロンなどが挙げられる。そして、タンドスピロンは、神経症における抑うつ、恐怖、心身症(自律神経失調症、本態性高血圧症、消化性潰瘍)における身体症候ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害の治療薬として用いられている。また、ブスピロンは、全般性不安障害の治療薬として用いられている(非特許文献1)。

[0004] 5-HT_{2A}受容体は、Gq/11蛋白共役型受容体であり、大脳皮質、海馬、縫線核などに高発現している。5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性を有する薬剤としては、抗うつ薬であるミアンセリンやミルタザピンが挙げられる。また、非定型抗精神病薬はいずれも5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性を有し、統合失調症、双極性障害、大うつ病、自閉症スペクトラム障害などの治療薬として使用されている(非特許文献2、非特許文献3)。

[0005] 上述の通り、5-HT_{1A}受容体に対するアゴニストおよび5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニストはそれぞれ単独で精神神経疾患において有用であることが示されているが、選択的な5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性と5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性を同時に、かつ、強力に示す薬剤の報告例はない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 非特許文献1: D. P. Taylor著、Neuropeptides. 19 Suppl:15-9, 1991 Jul
非特許文献2: P. Seeman著、Can. J. Psychiatry. 4:27-38, 2002
非特許文献3: C. J. Schmidt著、Life Science. 56(25):2209-2222, 1995

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、セロトニン5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性およびセロトニン5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を併せ持ち、精神神経疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供することにある。

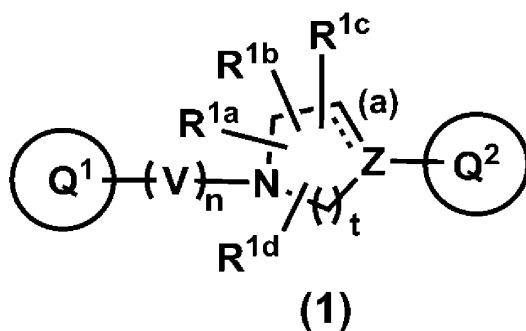
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究した結果、下記式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩(以下、「本発明化合物」と称することがある。)がセロトニン5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性およびセロトニン5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を併せ持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち本発明は、以下の通りである。

[項1] 式(1) :

[化1]



[式中、

Vは、 $\text{C}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ を表し；

nは、1または2を表し；

Zは、窒素原子、炭素原子または $-\text{C}^{\text{J}}-$ を表し；

tは、1、2または3を表し；

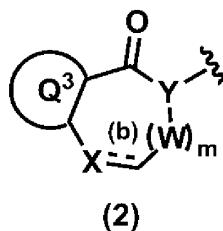
破線を含む結合（a）は、単結合または二重結合を表し；

R^{A} および R^{B} は、それぞれ独立して、また、 R^{A} または R^{B} が複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-10} シクロアルキル（該アルキル、該アルコキシおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し；

$\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $\text{R}^{1\text{b}}$ 、 $\text{R}^{1\text{c}}$ および $\text{R}^{1\text{d}}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたは同一もしくは異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し；

環 Q^1 は、下記式（2）：

[化2]



{式中、

環 Q^3 は、置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環を表し；

Wは、 $CR^C R^D$ を表し；

mは、0または1を表し；

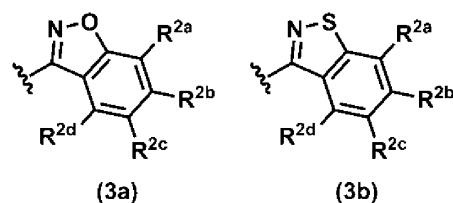
Xは、 $-CR^E-$ または $-CR^F R^G-$ を表し；

Yは、窒素原子または $-CR^H-$ を表し；

破線を含む結合（b）は、単結合または二重結合を表す} で表される基を表し；

環 Q^2 は、下記式（3a）または（3b）：

[化3]



{式中、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）または同一もしくは異なる1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノを表す} で表される基を表し；

R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H および R^J は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-10} シクロアルキル（該アルキル、該アルコキシおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し、ここにおいて、 R^F および R^G が C_{1-6} アルキルである場合、これらが結合している炭素原子と一緒に3～6員の飽和炭素環を形成していてもよい；

ここにおいて、

（1）環 Q^3 が置換されていてもよい5員の芳香族複素環であるとき、 R^{2a} 、

R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} は、ともに水素原子であり；

(I I) 環 Q^3 が置換されていてもよい6員の芳香族複素環であるとき、 m は0であり；

(I I I) 破線を含む結合(a)が二重結合であるとき、 Z は炭素原子であり；

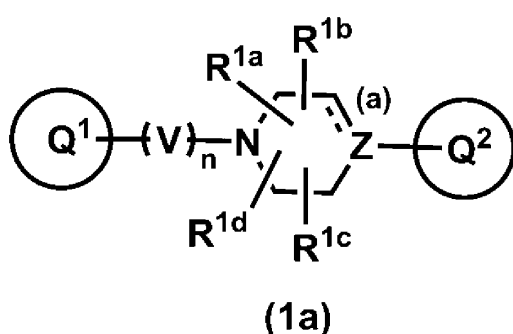
(I V) 破線を含む結合(b)が単結合であるとき、 X は $-CR^FR^G-$ であり；

(V) 破線を含む結合(b)が二重結合であるとき、 X は $-CR^E-$ である]で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0010] [項2] 環 Q^3 が、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル（該アルキルおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）、および C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、同一もしくは異なる1～3個のハロゲンまたは4～8員の飽和複素環基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1～3個の同一または異なる置換基で置換されていてもよい、5または6員の芳香族複素環である、項1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0011] [項3] 式(1)が、式(1a)：

[化4]



[式中、 Q^1 、 Q^2 、 V 、 Z 、 n 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および破線を含む結合(a)は、前記と同義である]である、項1または項2に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0012] [項4] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、ともに水素原子である、項1から項3のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

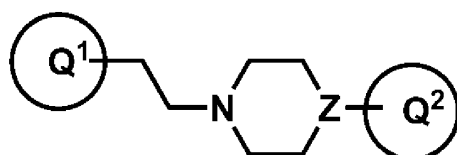
[0013] [項5] R^A および R^B が、ともに水素原子である、項1から項4のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0014] [項6] n が2である、項1から項5のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0015] [項7] 破線を含む結合(a)が単結合である、項1から項6のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0016] [項8] 式(1)が下記式(1b)：

[化5]



(1b)

[式中、 Q^1 、 Q^2 および Z が、前記と同義である]で表される、項1または項2に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0017] [項9] Z が窒素原子である、項1から項8のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

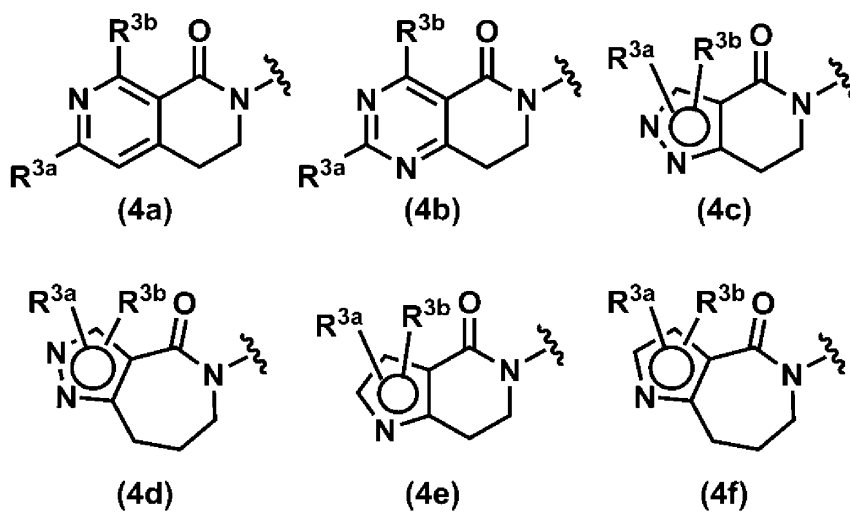
[0018] [項10] Z が $-CH-$ である、項1から項8のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0019] [項11] Y が窒素原子である、項1から項10のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0020] [項12] 破線を含む結合(b)が単結合であり、 X が $-CH_2-$ である、項1から項11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0021] [項13] 環 Q^1 が、下記式(4a)、(4b)、(4c)、(4d)、(4e)または(4f)：

[化6]

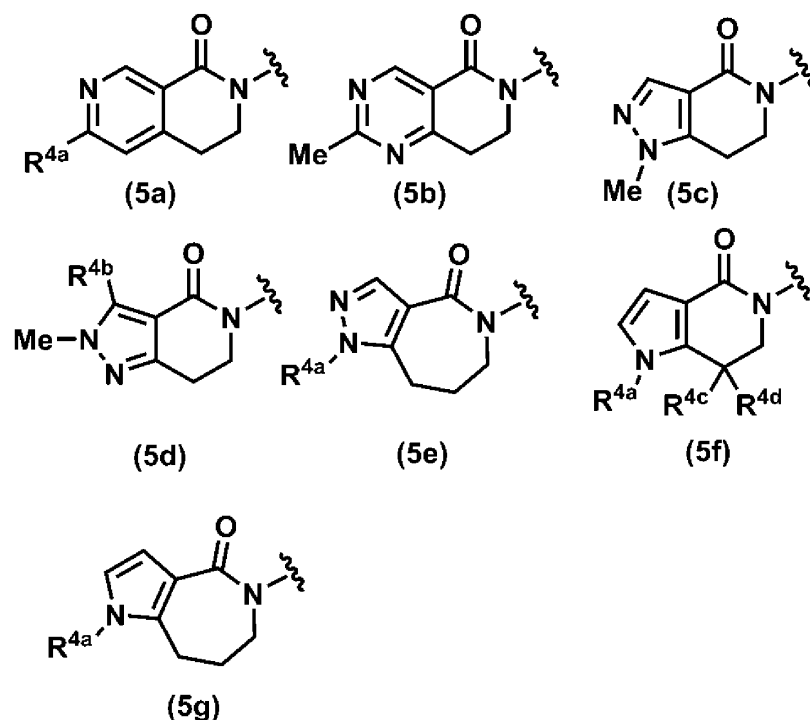


[式中、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）、または同一もしくは異なる1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノを表す]である、項1から項12のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0022] [項14] 環Q'が、下記式(5a)、(5b)、(5c)、(5d)、(5e)、(5f)または(5g)：

[化7]



[式中、

R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシを表し、

R^{4b} は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、

R^{4c} および R^{4d} は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、ここにおいて、 R^{4c} または R^{4d} のいずれかが水素原子のとき、もう一方は C_{1-6} アルキルを表し、また、 R^{4c} および R^{4d} はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって3～6員の飽和炭素環を形成していてもよい]である、項1から項12のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0023] [項15] 環 Q^2 が、式(3a)である、項1から項14のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

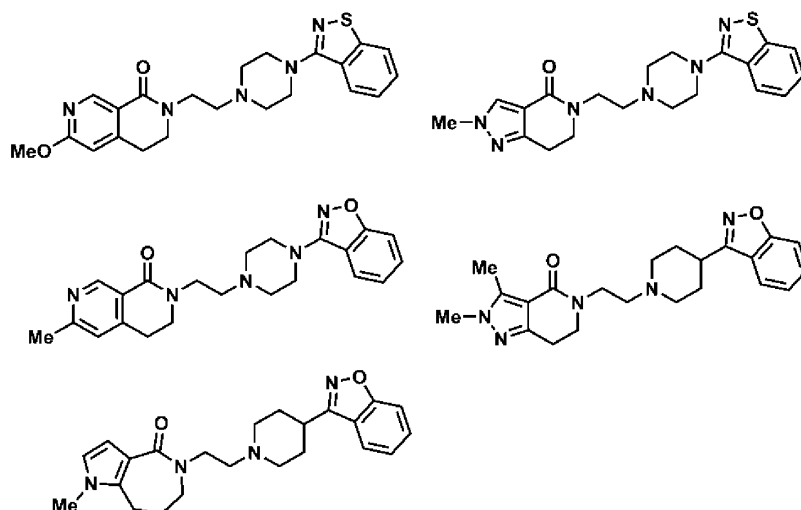
[0024] [項16] 環 Q^2 が、式(3b)である、項1から項14のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0025] [項17] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} が、ともに水素原子である、項1か

ら項 16 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0026] [項 18] 下記式のいずれかで表される、項 1 に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[化8]



[0027] [項 19] 項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0028] [項 20] 項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[0029] [項 21] 精神疾患または中枢神経系疾患が、症状性を含む器質性精神障害；精神作用物質使用による精神および行動の障害；統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害；気分[感情]障害；神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害；非器質性睡眠障害；性機能不全、器質性障害または疾病によらないもの；広汎性発達障害；小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害；錐体外路障害および異常運動；神経系のその他の変性疾患；または睡眠障害である、項 20 に記載の治療剤。

[0030] [項 22] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性の特徴を伴う双極性障害、精神病

性の特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、項20に記載の治療剤。

[0031] [項23] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦燥、興奮もしくは攻撃性である、項20に記載の治療剤。

[0032] [項24] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の項1から項18のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための方法。

[0033] [項25] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤を製造するための、項1から項18のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩の使用。

[0034] [項26] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療に使用するための、項1から項18のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0035] [項27] 項1から項18のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤を組み合わせる、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[0036] [項28] 抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる

る群から選択される少なくとも一つの薬剤と併用して、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための、項1から項18のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する治療剤。

発明の効果

[0037] 本発明化合物は、5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性および5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を有する。また、好ましい態様においては、代謝安定性に優れ、ヒトにおける消失半減期（T_{1/2}）が長く、かつ他のGPCRであるドパミンD₂受容体（以下、「D₂受容体」と称することがある。）やhERGチャネルへの阻害作用との選択性が高い。したがって、本発明化合物のうち好ましいものは、ヒトの生体内において長い持続性を有し、かつ安全性の高い精神神経疾患の治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]実施例37の化合物のMK-801誘発運動亢進抑制試験（試験例7）の結果を示す図である。

[図2]実施例103の化合物のMK-801誘発運動亢進抑制試験（試験例7）の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0039] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。

[0040] 「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

[0041] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が1～6の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチルなどが挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1、1-

ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピルなどが挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

[0042] 「C₃₋₁₀シクロアルキル」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するものおよび架橋された構造のものも含まれる。「C₃₋₁₀シクロアルキル」として、好ましくは「C₃₋₇シクロアルキル」が挙げられる。「C₃₋₇シクロアルキル」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。「C₃₋₁₀シクロアルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₃₋₇シクロアルキル」の具体例として挙げたものに加え、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチルなどが挙げられる。

[0043] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシなどが挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシなどが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシなどが挙げられる。

- [0044] 「4～8員の飽和複素環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子を含む、4～8個の原子で構成される飽和環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものを含む。「4～8員の飽和複素環基」として、好ましくは、「4～6員の単環式の飽和複素環基」であり、より好ましくは、「5又は6員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。
- 「4～6員の単環式の飽和複素環基」としては、例えば、前記「5員又は6員の単環式の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、オキセタニル、アゼチジニルなどが挙げられる。「4～8員の飽和複素環」としては、例えば、前記「4～8員の単環式の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、アゼピニル、オキセパニルなどが挙げられる。
- [0045] 「3～6員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～6の環状の飽和炭化水素を意味し、一部不飽和結合を有するものおよび架橋された構造のものを含む。「3～6員の飽和炭素環」として、好ましくは「5または6員の単環式の飽和炭素環」が挙げられる。「5または6員の単環式の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。
- 「3～6員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、前記「5または6員の単環式の飽和炭素環」の具体例として挙げたものに加え、シクロプロパン、シクロブタンなどが挙げられる。
- [0046] 「5または6員の芳香族複素環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～3個の原子を含む、5または6員の単環式の芳香族複素環を意味する。好ましくは、ピロール、イミダゾール、

ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジンおよびピリミジンが挙げられる。より好ましくは、ピロール、ピラゾールおよびピリジンが挙げられる。「5または6員の芳香族複素環」の具体例としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。

[0047] 「置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環」として、好ましくは、

(a) ハロゲン、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一または異なる1〜3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(e) 同一または異なる1〜3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、および

(f) 同一または異なる1〜2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ、

からなる群から選択される、同一または異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環が挙げられる。

より好ましくは、ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一または異なる1〜3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；同一または異なる1〜3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびにハロゲンからなる群から選択される、同一または異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環が挙げられる。さらに好ましくは、1〜4個のフッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは1〜4個のフッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環が挙げられる。とくに好ましくは、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい5

または6員の芳香族複素環が挙げられる。

- [0048] 式(1)で表される本発明化合物の中でも、 n 、 t 、 Z 、破線を含む結合(a)、 R^A 、 R^B 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 Q^3 、 m 、 X 、 Y 、破線を含む結合(b)、 Q^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H および R^J で好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。
- [0049] n として好ましくは、2である。
- [0050] Z の1態様としては、窒素原子が挙げられる。また、 Z の別の1態様としては、 $-CH-$ が挙げられる。
- [0051] t として好ましくは、2である。
- [0052] 破線を含む結合(a)として好ましくは、単結合である。。
- [0053] R^A および R^B として好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキルが挙げられる。より好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキルが挙げられる。更に好ましくは、水素原子、メチルまたはエチルが挙げられる。最も好ましくは、水素原子である。
- [0054] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} として好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキルが挙げられる。より好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキルが挙げられる。更に好ましくは、水素原子、メチルまたはエチルが挙げられる。最も好ましくは、水素原子である。
- [0055] Q^3 の1態様としては、置換されていてもよい5員の芳香族複素環が挙げられる。 Q^3 の別の1態様としては、置換されていてもよい5員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。 Q^3 の別の1態様としては、同種または異種の1～3個のハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；同種または異種の1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；およびハロゲンからなる群から選択される、同一または異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい5員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。 Q^3 の別の1態様としては、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一または異なる1～2個の置換基で置換されていても

よい5員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。

Q^3 の1態様としては、置換されていてもよい6員の芳香族複素環が挙げられる。 Q^3 の別の1態様としては、置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。 Q^3 の別の1態様としては、同種または異種の1～3個のハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；同種または異種の1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；およびハロゲンからなる群から選択される、同一または異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。

Q^3 の別の1態様としては、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一または異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい6員の含窒素芳香族複素環が挙げられる。

[0056] m の1態様としては、0が挙げられる。また、 m の別の1態様としては、1が挙げられる。

[0057] Y として好ましくは、窒素原子である。

[0058] 破線を含む結合(b)として好ましくは、単結合である。

[0059] Q^2 の1態様としては、式(3a)が挙げられる。また、 Q^2 の別の1態様としては、式(3b)が挙げられる。

[0060] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} として好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキルが挙げられる。より好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキルが挙げられる。更に好ましくは、水素原子、メチルまたはエチルが挙げられる。最も好ましくは、水素原子である。

[0061] R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H および R^J として好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキルが挙げられる。より好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキルが挙げられる。更に好ましくは、水素原子、メチルまたはエチルが挙げられる。最も好ましくは、水素原子である。

[0062] 式(1)で表される本発明化合物の1つの態様としては、以下の(A)が挙げられる。

(A)

式 (1) が、式 (1 b) であり、
Z が、 $-CH-$ であり、
環 Q^2 が、式 (3 a) であり、
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} が、ともに水素原子であり、
環 Q^1 が、式 (4 c) または式 (4 f) であり、
 R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキルまたは
 C_{1-6} アルコキシである、
化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0063] 式 (1) で表される本発明化合物の別の 1 態様としては、以下の (B) が
挙げられる。

(B)

式 (1) が、式 (1 b) であり、
Z が、窒素原子であり、
環 Q^2 が、式 (3 a) であり、
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} が、ともに水素原子であり、
環 Q^1 が、式 (4 a) であり、
 R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキルまたは
 C_{1-6} アルコキシである、
化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0064] 式 (1) で表される本発明化合物の別の 1 態様としては、以下の (C) が
挙げられる。

(C)

式 (1) が、式 (1 b) であり、
Z が、窒素原子であり、
環 Q^2 が、式 (3 b) であり、
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} が、ともに水素原子であり、
環 Q^1 が、式 (4 a) または式 (4 c) であり、
 R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキルまたは

C₁₋₆アルコキシである、

化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0065] 式(1)で表される化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式(1)で表される化合物の互変異性体も包含する。

[0066] 式(1)で表される化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式(1)で表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。式(1)で表される化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明化合物は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物も包含する。

[0067] また、式(1)で表される化合物のいずれか1つまたは2つ以上の¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体も式(1)で表される化合物に包含される。

[0068] 式(1)で表される化合物およびその製薬学的に許容される塩は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒和物などの溶媒和物も本発明化合物に含まれる。さらに、本発明化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

製薬学的に許容される塩としては、式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩などの無機金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノ酸などの有機塩基塩などが挙げられる。

式(1)で表される化合物が塩基性基を有する場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸塩；および酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩などの有機酸塩などが挙げ

られる。

[0069] 以下に、本発明化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

[0070] 製造法

本発明化合物は、下記に示す製造法および公知の合成方法を組み合わせた方法により合成される。

反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、式(1)で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本発明化合物を製造することもできる。

[0071] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。

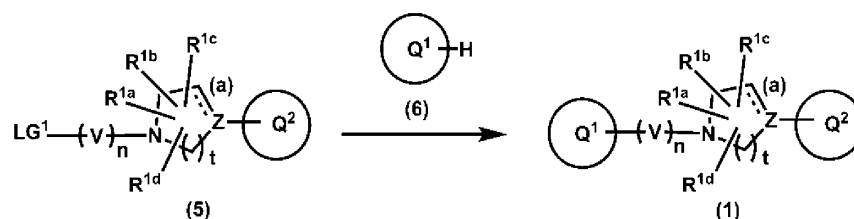
[0072] 保護基としては、文献(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1999))などに記載されている通常の保護基を用いることができる。より具体的には、アミノの保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジルなどが挙げられる。また、ヒドロキシの保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジルなどが挙げられる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1999)に記載されている方法など)またはそれに準じた方法により行うことができる。

[0073] 製造法 1

式(1)で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化9]



〔式中、V、n、Z、t、破線を含む結合(a)、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、環Q¹および環Q²は、項1と同義であり、LG¹は、脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など）を表す。〕

[0074] 化合物(5)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、European Journal of Medicinal Chemistry 2002, 37(9), 721-730等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0075] 化合物(6)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、European Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 58-66等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0076] 化合物(1)は、適当な不活性溶媒中で適当な塩基の存在下、化合物(5)と化合物(6)とを反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じ適当な相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0077] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムt

tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

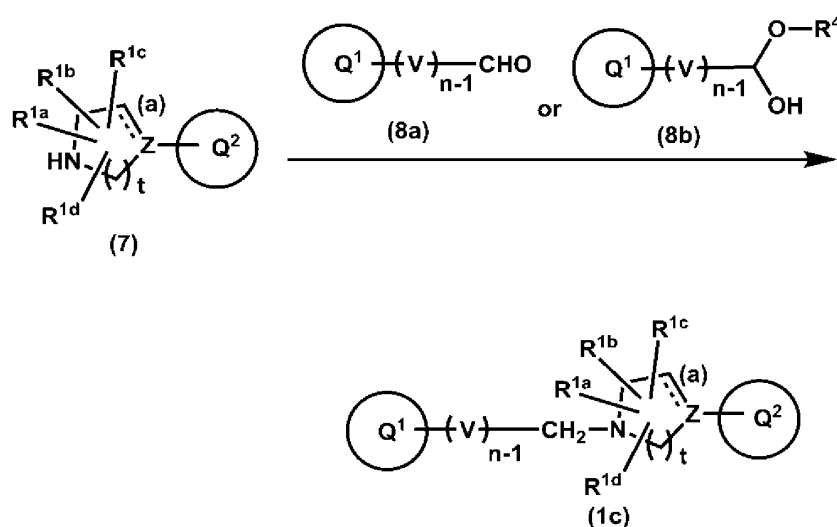
相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0078] 製造法 2

式（1）で表される化合物のうち、式（1c）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化10]



〔式中、V、n、Z、t、破線を含む結合（a）、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、環Q¹および環Q²は、項1と同義であり、R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表す。〕

[0079] 化合物（7）は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例え

ば、Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28(6), 761-769等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0080] 化合物(1c)は、化合物(7)と式(8a)で表されるアルデヒドまたは式(8b)で表されるヘミアセタールおよび適当な還元剤を用い、適当な不活性溶媒中で還元的アミノ化反応することにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な塩基または酸の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される還元剤、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0081] 還元剤の具体例としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物；ボラン錯体（ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体など）などが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸などの無機酸などが挙げられる。

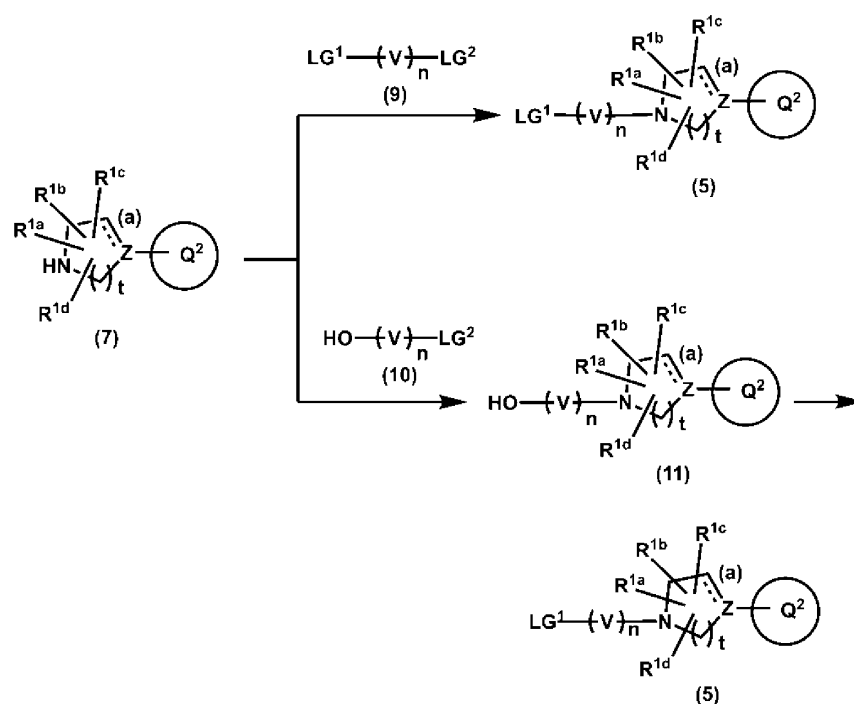
不活性溶媒の具体例としては、例えば、水、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-

ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0082] 製造法 3

式（５）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化11]



〔式中、V、n、Z、t、破線を含む結合（a）、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、および環 Q^2 は、項1と同義であり、 LG^1 および LG^2 は、脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など）を表す。〕

[0083] 化合物（9）は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Organic Process Research & Development 2005, 9(6), 774-781等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0084] 化合物（10）は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 2001, 10

, 1204-1211等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0085] 化合物(5)は、適当な不活性溶媒中で化合物(7)を式(9)で表されるアルキル化剤と反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な塩基の存在下、さらには適当な相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間~48時間である。

[0086] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0087] 化合物(5)は、適当な不活性溶媒中で化合物(11)の水酸基を常法によりハロゲンまたはp-トルエンスルホニルオキシもしくはメタンスルホニルオキシなどの置換スルホニルオキシに変換することにより製造される。

具体的には、例えば、LG¹がハロゲンである化合物(5)は、化合物(11)を適当な不活性溶媒中でトリフェニルホスフィン存在下、四塩化炭素や

四臭化炭素と反応させることによって製造される。

また、LG¹が置換スルホニルオキシである化合物(5)は、化合物(11)を、不活性溶媒中で適当な塩基の存在下、例えばp-トルエンスルホニルクロライドまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることにより製造される。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0088] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。

[0089] また、LG¹がハロゲンである化合物(5)は、LG¹が置換スルホニルオキシである化合物(5)を、適当な不活性溶媒中で、例えば臭化リチウムまたは塩化リチウムなどと反応させることによっても製造される。

[0090] 化合物(11)は、適当な不活性溶媒中で化合物(7)を式(10)で表されるアルキル化剤と反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な塩基の存在下、さらには適当な相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0091] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン

酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

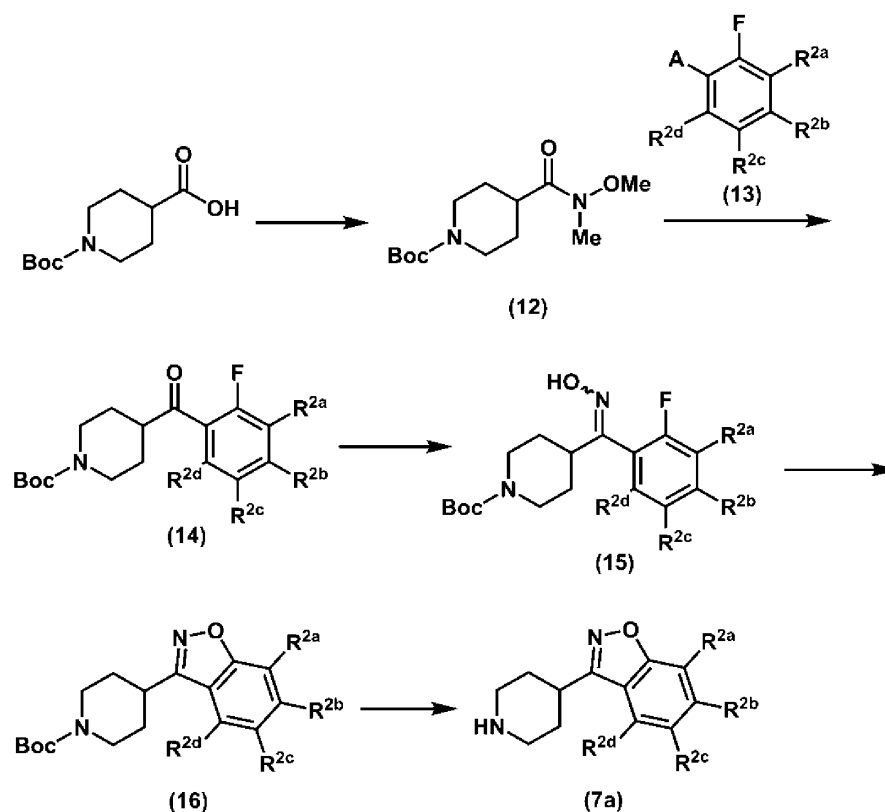
相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0092] 製造法4

式（7）で表される化合物のうち、式（7a）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化12]



〔式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}は、項1と同義であり、Aはヨウ素、臭素、塩素などのハロゲンを表す。〕

[0093] 化合物(13)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Chemical Communications 2016, 52(5), 958-961等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0094] 化合物(7a)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(16)を適当な酸で処理することにより製造される。処理温度は通常-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0095] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメト

キシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0096] 化合物（16）は、適当な不活性溶媒中で化合物（15）を適当な塩基で処理することにより製造される。処理温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0097] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0098] 化合物（15）は、適当な不活性溶媒中で化合物（14）をヒドロキシルアミンまたはその塩と、必要に応じて、適当な塩基存在下で反応させることにより製造される。処理温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの

範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0099] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド；酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒；水、およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0100] 化合物（14）は、適当な不活性溶媒中で化合物（13）を *n*-ブチルリチウムなどの有機リチウムで処理することで発生されるリチオ化物と化合物（12）を反応させることにより製造される。処理温度は通常約-78℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0101] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0102] 化合物（12）は、1-（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボキシリックアシッドを、適当な縮合剤の存在下、適当な不活性溶

媒中、N，O－ジメチルヒドロキシアミンまたはその塩酸塩と反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な塩基の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される縮合剤、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

化合物(12)は、N，O－ジメチルヒドロキシアミンまたはその塩を、適当な塩基の存在下、適当な不活性溶媒中、1－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－4－カルボキシリックアシッドから誘導される酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることによっても製造される。反応温度は通常約－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される縮合剤、原料溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0103] 縮合剤の具体例としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソピルカルボジイミド(DIPC)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)－カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール－1－イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N，N－カルボニルジミイダゾール(CDI)、ベンゾトリアゾール－1－イル－N，N'，N'－テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(HBTU)などが挙げられる。必要に応じて、例えば、N－ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3－ヒドロキシ－4－オキソ－3，4－ジヒドロ－1，2，3－ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を加えて当該反応を行うことができる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン

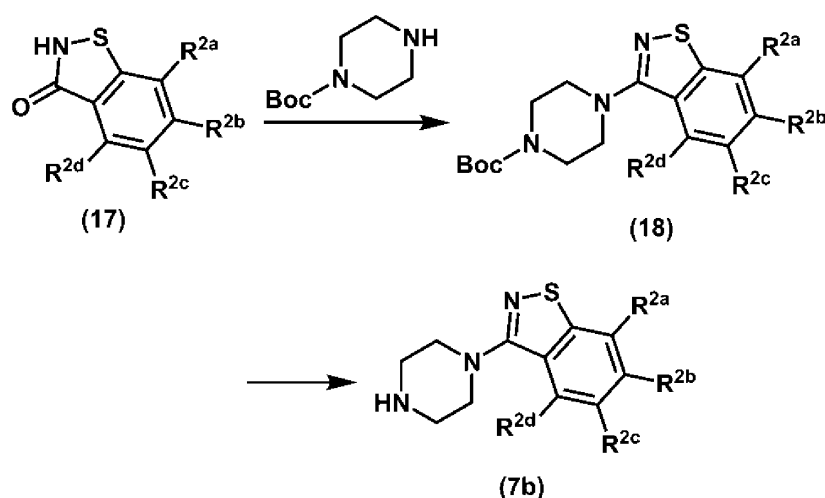
酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；ピリジンなどの塩基性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0104] 製造法 5

式（7）で表される化合物のうち、式（7b）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化13]



[式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、項1と同義である。]

[0105] 化合物（17）は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、European Journal of Organic Chemistry 2018, 40, 5520-5523等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0106] 化合物（7b）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（18）を適当な酸で

処理することにより製造される。処理温度は通常 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

- [0107] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

- [0108] 化合物（18）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（17）を塩化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリルや塩化メタンスルホニルなどのスルホニル化剤やブロモトリ（ピロリジン-1-イル）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト（V）などの試薬と反応させ活性化した後に、適当な塩基存在下、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートと反応させることにより製造される。反応温度は通常約 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

- [0109] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

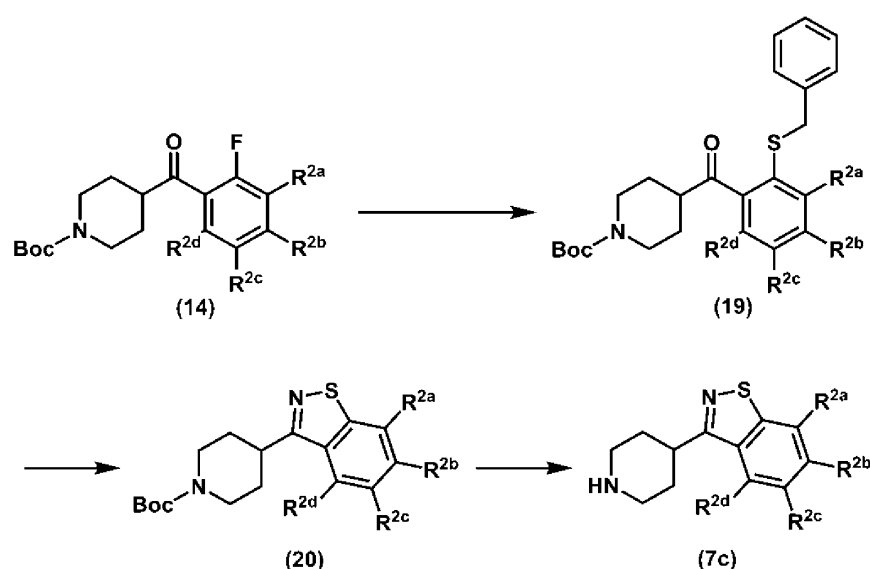
不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンな

どのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0110] 製造法 6

式（7）で表される化合物のうち、式（7c）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化14]



〔式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、項1と同義である。〕

[0111] 化合物（7c）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（20）を適当な酸で処理することにより製造される。処理温度は通常－20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0112] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，

2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0113] 化合物（20）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（19）を塩化スルフルで処理した後、アンモニアと反応させることにより製造される。反応温度は通常-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0114] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0115] 化合物（19）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（14）と硫化ナトリウムを反応させた後、適当な塩基存在下、臭化ベンジルなどのハロゲン化ベンジルで処理することで製造される。また、化合物（19）は、適当な不活性溶媒中で、化合物（14）とベンジルメルカプタンを適当な塩基存在下で反応させることによっても製造される。反応温度は通常-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0116] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン

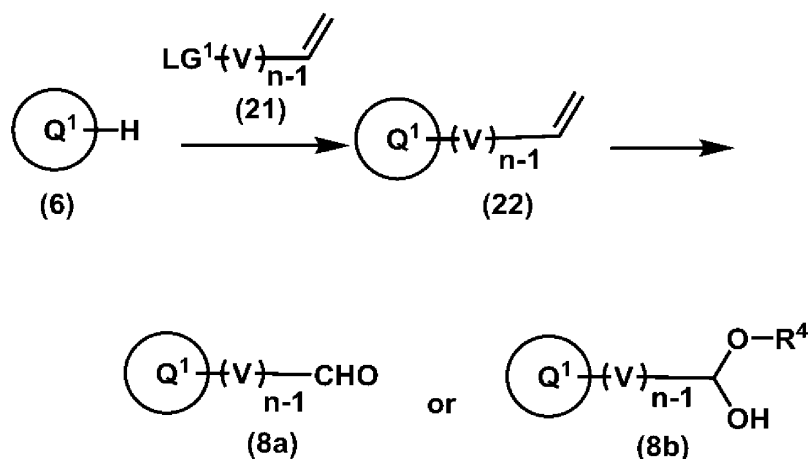
酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0117] 製造法 7

式(8a)または式(8b)で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化15]



〔式中、V、nおよび環Q¹は、項1と同義であり、R⁴は、置換されていてもよいC₁-₆アルキルを表し、LG¹は、脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など）を表す。〕

[0118] 化合物(21)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Organic & Biomolecular Chemistry 2018, 16(41), 7753-7759等に記

載されている方法に準じて製造することができる。

[0119] 化合物(8a)または化合物(8b)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(22)を過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤存在下、触媒量の四酸化オスミウムと反応させることにより製造される。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間~48時間である。

[0120] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒；水、およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0121] 化合物(22)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(6)を適当な塩基存在下、式(21)で表されるアルキル化剤と反応させることにより製造される。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間~48時間である。

[0122] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

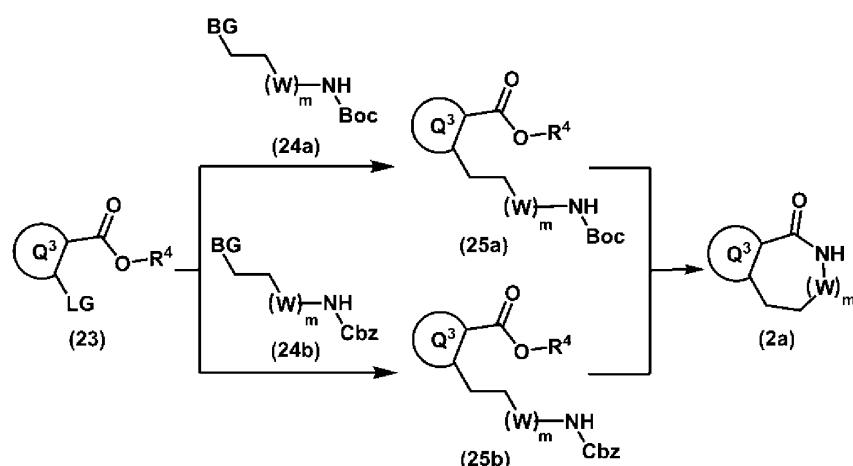
不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド

、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0123] 製造法 8

式(2)で表される化合物のうち、化合物(2a)は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化16]



〔式中、W、mおよび環Q³は、項1と同義であり、R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、LGは、脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など）を表し、BGは、ボロン酸（-B(OH)₂）、ボロン酸エステル（例えば、ピナコールボロン酸エステルなど）、トリフルオロボレートを表す。〕

[0124] 化合物(23)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54(2), 635-654等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0125] 化合物(24a)及び(24b)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Tetrahedron Letters 2004, 45(11), 2467-2471等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0126] 化合物(2a)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(25a)を適当な酸

で処理した後、必要に応じて適当な塩基の存在下、分子内環化することにより製造される。処理温度は通常 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0127] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0128] 化合物(2a)は、適当な不活性溶媒中で、常圧もしくは加圧水素雰囲気下、化合物(25b)を加水素分解した後、必要に応じて適当な塩基の存在下、分子内環化することによっても製造される。この加水素分解反応に用いる触媒の具体例としては、パラジウム-炭素や水酸化パラジウム-炭素などのパラジウム系の触媒などが挙げられる。反応温度は通常 0°C から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される触媒、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0129] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、酢酸エチルなどのエステル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

[0130] 化合物（25a）は、適当な遷移金属触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で、化合物（23）と化合物（24a）をカップリング反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な配位子、適当な塩基、適当な添加剤などの存在下で行うことができる。反応温度は通常-10℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される遷移金属触媒、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0131] 遷移金属触媒の具体例としては、例えば、酢酸パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（II）、ジクロロビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などが挙げられる。

配位子の具体例としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルアルシン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルなどが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどの無機塩基などが挙げられる。

添加剤の具体例としては、例えば、塩化リチウム、フッ化セシウム、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)などの無機塩が挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、水、アセトニトリルや、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒、またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0132] 化合物(25b)は、適当な遷移金属触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で、化合物(23)と化合物(24b)をカップリング反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な配位子、適当な塩基、適当な添加剤などの存在下で行うことができる。反応温度は通常-10℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される遷移金属触媒、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0133] 遷移金属触媒の具体例としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0

）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（11）、ジクロロビス（トリオートリルホスフィン）パラジウム（11）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（11）などが挙げられる。

配位子の具体例としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリオートリルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルアルシン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルなどが挙げられる。

塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどの無機塩基などが挙げられる。

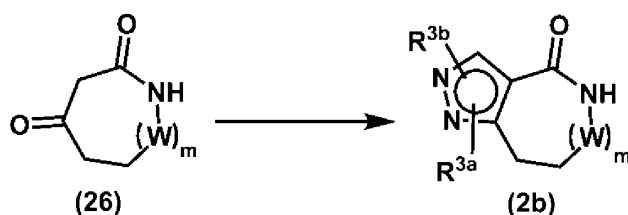
添加剤の具体例としては、例えば、塩化リチウム、フッ化セシウム、ヨウ化銅（I）、臭化銅（I）などの無機塩が挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、水、アセトニトリルや、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒、またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0134] 製造法9

式（2）で表される化合物のうち、式（2b）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化17]



〔式中、Wおよびmは、項1と同義であり、 R^{3a} および R^{3b} は、項13と同義である。〕

[0135] 化合物(26)は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Organic Letters 2009, 11(10), 2133-2136等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0136] 化合物(2b)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(26)とヒドラジンやメチルヒドラジンなどのアルキルヒドラジンと、必要に応じて、適当な酸存在下、反応させた後、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールやジメチルアセトアミドジメチルアセタールなどのアミドアセタールと反応させることにより製造される。あるいは、化合物(2b)は、化合物(26)とジメチルホルムアミドジメチルアセタールやジメチルアセトアミドジメチルアセタールなどのアミドアセタールと反応させた後、ヒドラジンやメチルヒドラジンなどのアルキルヒドラジンと反応させることによっても製造される。反応温度は通常約 -20°C から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

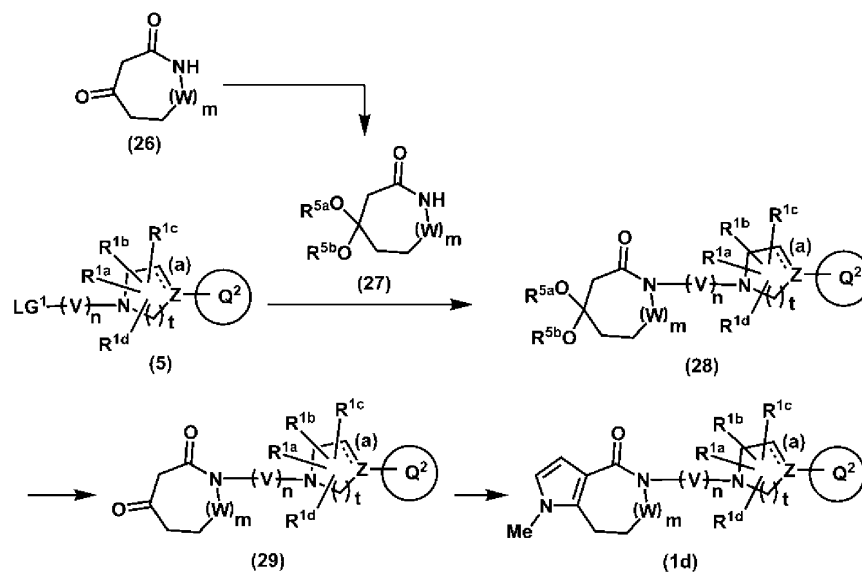
[0137] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0138] 製造法 1 O

式 (1) で表される化合物のうち、式 (1 d) で表される化合物は、例えば、下記に示す方法によって製造される。

[化18]



[式中、V、W、m、n、Z、t、破線を含む結合 (a)、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}および環 Q²は、項 1 と同義であり、L G¹は、脱離基（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、置換スルホニル（例えば、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）など）を表し、R^{5a}およびR^{5b}は、置換されていてもよい C₁₋₆アルキルを表し、これらが一緒になって5～7員の環状アセタールを形成していてもよい。]

[0139] 化合物 (1 d) は、適当な不活性溶媒中で、化合物 (2 9)、適当な脱水剤および適当な酸の存在下、2, 2-ジメトキシ-N-メチルエタン-1-アミンと反応させることで製造される。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

[0140] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

脱水剤の具体例としては、例えば、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など有機酸が挙げられる。

[0141] 化合物(29)は、適当な不活性溶媒中で、化合物(28)を適当な酸で処理することにより製造される。処理温度は通常-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される酸、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0142] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、塩酸や硫酸などの無機酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

[0143] 化合物(28)は、適当な不活性溶媒中で適当な塩基の存在下、化合物(5)を化合物(27)と反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、適当な相関移動触媒の存在下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、

通常10分間～48時間である。

- [0144] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。

相関移動触媒の具体例としては、例えば、硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

- [0145] 化合物（27）は、適当な不活性溶媒中で適当な酸の存在下、化合物（26）を適当なアルコールと反応させることにより製造される。当該反応は、必要に応じて、Dean-Stark装置を用いた共沸脱水条件下で行ってもよい。反応温度は通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲の温度である。反応時間は、反応温度、使用される塩基、原料、および溶媒などの条件によって異なるが、通常10分間～48時間である。

- [0146] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの低級アルコール；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

ムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

酸の具体例としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

アルコールの具体例としては、例えば、メタノール、エタノール、エタン-1, 2-ジオールなどの低級アルコールが挙げられる。

[0147] 上記の製造法を適宜組み合わせることにより、所望の位置に所望の置換基を有する本発明化合物を得ることができる。上記製造法における中間体および生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えばろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィーなどを適宜組み合わせることができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

[0148] 上記の製造法における原料化合物または中間体は、反応条件などにより、例えば塩酸塩などの塩の形態で存在し得るものもあるが、そのまま、または遊離の形で使用することができる。原料化合物または中間体が塩の形態で得られ、原料化合物または中間体を遊離の形で使用または取得したい場合には、これらを適当な溶媒に溶解または懸濁し、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液などの塩基などで中和することにより遊離の形へ変換できる。

[0149] 式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の中には、ケトエノール体のような互変異性体、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明に包含される。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

[0150] 式(1)で表される化合物の塩を取得したい場合は、式(1)で表される化合物の塩が得られる場合はそのまま精製すればよく、また式(1)で表さ

れる化合物が遊離の形で得られる場合は、式（１）で表される化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

[0151] 本発明化合物は、 $5-HT_{1A}$ 受容体に対するアゴニスト活性と $5-HT_{2A}$ 受容体に対するアンタゴニスト活性を併せ持ち、既存の精神疾患治療薬とは異なる作用機序を有することから、種々の精神疾患において薬物治療の新たな選択肢を提供することができる。すなわち、本発明化合物は精神疾患の治療に有効である。また、本発明化合物は中枢神経系疾患にも有効である。

[0152] 有効性が期待される精神疾患または中枢神経系疾患としては、例えば、国際疾病分類第10版（ICD-10）における、F00-F09：症状性を含む器質性精神障害、F10-F19：精神作用物質使用による精神および行動の障害、F20-F29：統合失調症，統合失調症型障害および妄想性障害、F30-F39：気分[感情]障害、F40-F48：神経症性障害，ストレス関連障害および身体表現性障害、F51：非器質性睡眠障害、F52：性機能不全，器質性障害または疾病によらないもの、F84：広汎性発達障害、F90-F98：小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害、G20-G26：錐体外路障害および異常運動、G30-G32：神経系のその他の変性疾患、G47：睡眠障害などが挙げられる。

[0153] F00-F09：症状性を含む器質性精神障害の具体例としては、例えば、アルツハイマー病の認知症血管性認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病の認知症、脳損傷などの疾患に伴う精神障害、脳機能不全および身体疾患による他の精神障害などが挙げられる。

F10-F19：精神作用物質使用による精神および行動の障害の具体例としては、例えば、種々の物質使用による振戦せん妄、精神病性障害、健忘症候群などが挙げられる。

F20-F29：統合失調症，統合失調症型障害および妄想性障害の具体例としては、例えば、妄想型統合失調症、単純統合失調症、妄想性障害などが挙げられる。

F30-F39：気分[感情]障害の具体例としては、例えば、躁病エピソード

ード、双極性感情障害、うつ病エピソードなどが挙げられる。

F 4 0 – F 4 8 : 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害の具体例としては、例えば、恐怖症性不安障害、強迫性障害、身体表現性障害などが挙げられる。

F 5 1 : 非器質性睡眠障害の具体例としては、例えば、非器質性不眠症、睡眠性遊行症、悪夢などが挙げられる。

F 5 2 : 性機能不全、器質性障害または疾病によらないものの具体例としては、例えば、性欲欠如、または性欲喪失、詳細不明の性機能障害などが挙げられる。

F 8 4 : 広汎性発達障害の具体例としては、例えば、自閉症、精神遅滞および常同運動に関連した過動性障害などが挙げられる。

F 9 0 – F 9 8 : 多動性障害小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害の具体例としては、例えば、多動性障害、行為障害、行為および情緒の混合性障害などが挙げられる。

G 2 0 – G 2 6 : 錐体外路障害および異常運動の具体例としては、例えば、パーキンソン病、続発性パーキンソン症候群、ジスキネジア、脊髄小脳変性症などが挙げられる。

G 3 0 – G 3 2 : 神経系のその他の変性疾患の具体例としては、例えば、アルツハイマー病、前頭側頭葉型認知症、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、老人性脳変性、進行性核上性麻痺などが挙げられる。

G 4 7 : 睡眠障害の具体例としては、例えば、睡眠の導入および維持の障害[不眠症]、睡眠・覚醒スケジュール障害、ナルコレプシー、およびカタプレキシーなどが挙げられる。

本発明化合物は、これらの疾患に伴う種々の症状（精神病症状、不穏、攻撃性、易刺激性および易怒性、睡眠障害、うつ症状、不安症状、認知機能障害など）の治療または再発予防にも有用である。

[0154] 有効性が期待される精神疾患または中枢神経系疾患としては、好ましくは、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性の

特徴を伴う双極性障害、精神病性の特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦躁、興奮もしくは攻撃性が挙げられ、より好ましくは、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦躁、興奮もしくは攻撃性が挙げられる。

[0155] 本発明化合物は、 $5-HT_{1A}$ 受容体と $5-HT_{2A}$ 受容体に対して強い結合親和性を示し（試験例1）、 $5-HT_{1A}$ 受容体に対してアゴニスト活性を、 $5-HT_{2A}$ 受容体に対してアンタゴニスト活性を有する。本発明化合物の好ましい態様においては、 $5-HT_{1A}$ 受容体および $5-HT_{2A}$ 受容体への結合親和性が、 D_2 受容体の結合親和性と比較して100倍以上強いものが挙げられる。このため、 D_2 受容体アンタゴニスト活性に起因すると考えられる錐体外路症状や高プロラクチン血症といった副作用が発現しない血中濃度において、 $5-HT_{1A}$ 受容体アゴニスト活性および $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト活性に基づく薬理作用を発揮することができる。すなわち、薬理作用の発現濃度と副作用の発現濃度が乖離している。

[0156] また、本発明化合物の好ましい態様においては、QT延長による不整脈の発現指標であるhERGチャネル阻害濃度と、 $5-HT_{1A}$ 受容体アゴニスト活性および $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト活性に基づく薬理作用の発現濃度とが乖離しているため（試験例5）、心血管系に対する影響が小さいことが期待できる。すなわち、薬理作用の発現濃度と副作用の発現濃度が乖離している。

[0157] 薬剤における消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」と称することもある。）は、その効果を持続させるための服薬回数を決定する要素である。 $T_{1/2}$ が短い場合、1日複数回の投薬が必要となり、飲み忘れや飲み残しに繋がり、適切な薬物治療の妨げになる。また、投薬回数が増えることで、副作用発現率の上昇または高用量投与への制限に伴って、忍容性が低下することが懸念

される。以上の観点から、長い $T_{1/2}$ を達成することで、上記懸念の小さい長時間作用型薬剤を創出し、服薬する患者の負担軽減に繋がることが期待できる。

本発明化合物の好ましい態様においては、予測ヒト消失半減期（以下、「予測ヒト $T_{1/2}$ 」と称することがある。）が8時間以上と長い（試験例4）。すなわち、本発明化合物の好ましい態様においては、ヒトの生体内において、薬効が長時間持続することにより、薬物治療患者の服薬アドヒアランスを改善させ、投薬時に高い忍容性を示すことが期待される。

[0158] 本発明化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤などの形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、坐剤、液剤などが挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液などが挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）などが挙げられる。

[0159] 上記の剤形は、通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤などが挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバターなどが挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

- [0160] 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。例えば、水溶液、水－プロピレングリコール溶液などが挙げられる。液剤は、水を含んでもよいポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤などを必要に応じて加え製造することができる。また、経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘稠にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤などが挙げられる。
- [0161] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路などにより変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本発明化合物を、0.1～1000mg／日、好ましくは1～300mg／日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。
- [0162] 本発明化合物は、その効果の増強および／または副作用の軽減を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を、併用薬剤と略記する。
- [0163] 併用薬剤の具体例としては、例えば、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、片頭痛治療薬、アドレナリンβ受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などが挙げられる。併用薬剤として、好ましくは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤などの抗不安薬が挙げられる。
- [0164] 本発明化合物および併用薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明

化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01～100 重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。

実施例

[0165] 以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、更に具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。また、化合物の同定は、プロトン核磁気共鳴吸収スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)、LC-MS などを用いて行った。

[0166] LC-MS は、以下の条件を用いて測定を行った。リテンションタイム (R.T.) は、LC-MS 測定におけるマススペクトルピークが現れた時間を表す。

条件 A

分析装置：島津 LCMS-2020

カラム：Phenomenex Kinetex 1.7 μm C18 (50 mm $\times$ 2.10 mm)

溶出溶媒：A 液：MeOH、B 液：0.05% TFA/H₂O

グラジエント条件：

0.0 min ; A/B = 30 : 70

0.0 – 1.90 min ; A/B = 99 : 1

1.91 – 3.00 min ; A/B = 30 : 70

流速：0.5 mL/min

波長：220 nm

カラム温度：40°C

[0167] 本明細書において以下の略号を使用することもある。

Me：メチル

DMF：N、N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

tert- : ターシャリー

CDCl₃ : 重クロロホルム

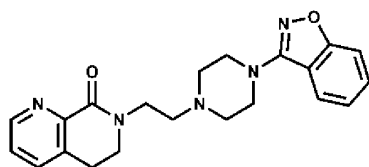
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

[0168] プロトン核磁気共鳴スペクトルは、J E O L 社製 F T - N M R 測定装置 (3 0 0 M H z または 4 0 0 M H z) を用いて測定した。ケミカルシフト値は δ 値 (p p m) にて記載した。NMR に用いられる記号としては、s は一重線、d は二重線、dd は二重の二重線、dt は二重の三重線、t は三重線、q は四重線、m は多重線、br は幅広い、brs は幅広い一重線、および J は結合定数を意味する。

[0169] 実施例 1

7 - { 2 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 (5 H) - オン

[化19]



6 , 7 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 (5 H) - オン (2 4 0 m g) のトルエン溶液 (5 . 0 m L) に、室温で参考例 1 の化合物 (4 5 2 m g) 、水酸化カリウム (1 3 6 m g) 、テトラブチルアンモニウムブロミド (1 7 2 m g) を加えた。1.5 時間の還流加熱攪拌後、室温にて反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) にて精製し、表題化合物 (3 7 7 m g) を得た。

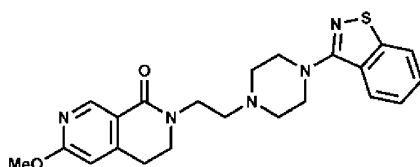
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.71 (6H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.

3 Hz), 7.19 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz).

[0170] 実施例 2

2 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル} - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 1 (2H) - オン

[化20]



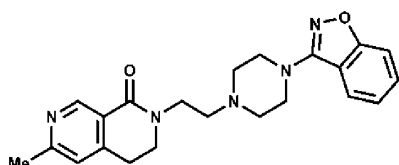
参考例 10 の化合物 (99.0 mg) のトルエン溶液 (3.7 mL) に、室温で参考例 2 の化合物 (164 mg)、水酸化カリウム (46.8 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (59.1 mg) を加えた。15 時間の還流加熱撹拌後、室温にて反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、さらに、2 - プロパノールで再結晶することにより、表題化合物 (160 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.95 (3H, s), 6.49 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.80 (1H, s).

[0171] 実施例 3

2 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソキサゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル} - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 1 (2H) - オン

[化21]



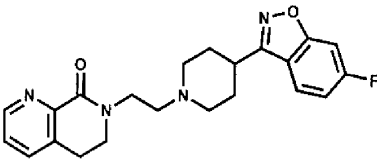
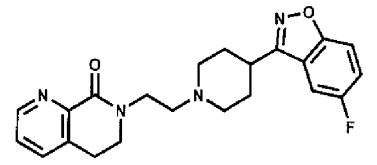
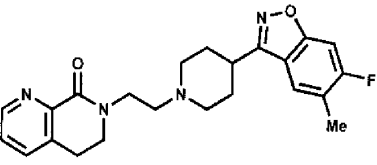
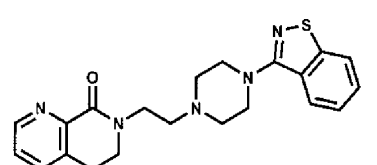
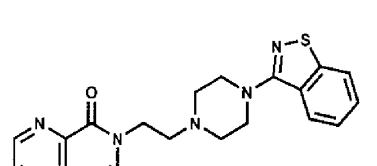
参考例 19 の化合物 (684 mg) のトルエン溶液 (8.4 mL) に、室温で参考例 1 の化合物 (1.18 g)、水酸化カリウム (355 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (449 mg) を加えた。2 時間の還流加熱攪拌後、室温にて反応混合物に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (1.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 2.65–2.85 (6H, m), 2.96 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.60–3.66 (4H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.70–3.85 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.42–7.49 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.05 (1H, s).

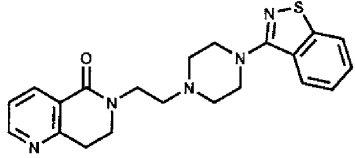
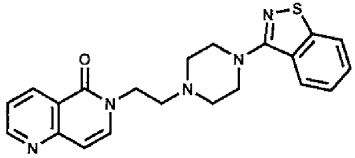
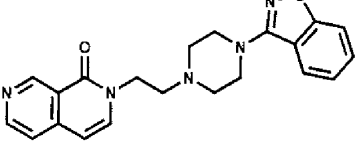
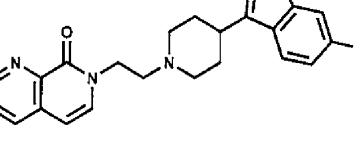
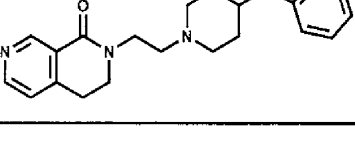
[0172] 実施例 4 ～ 21

実施例 3 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 4 ～ 21 の化合物を得た。

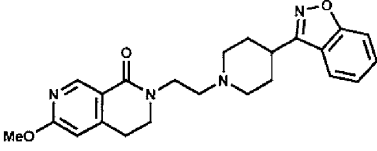
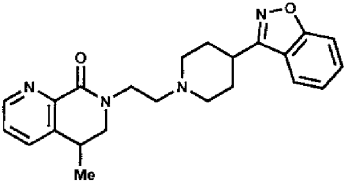
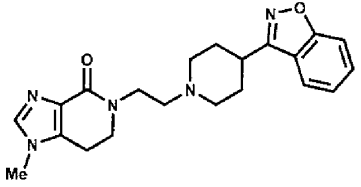
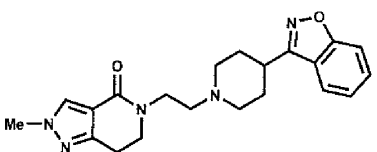
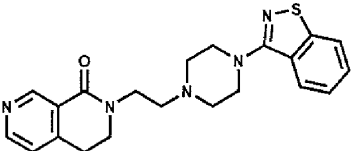
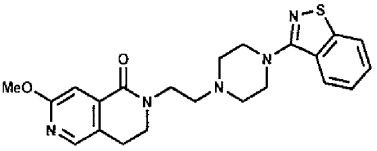
[表1-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.93–2.14 (4H, m), 2.20–2.34 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.00–3.19 (5H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.05 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 4.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz).
5		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.95–2.13 (4H, m), 2.26 (2H, td, J = 11.7, 2.4 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.95–3.19 (5H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.29–7.39 (4H, m), 7.46–7.62 (2H, m), 8.71 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz).
6		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.91–2.14 (4H, m), 2.25 (2H, td, J = 11.4, 3.0 Hz), 2.36 (3H, d, J = 2.4 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.96–3.19 (5H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 4.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz).
7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.70–2.79 (6H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.50 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.29–7.36 (2H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz).
8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.74 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.50 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30–7.35 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 4.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86–7.90 (2H, m), 8.88 (1H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz).

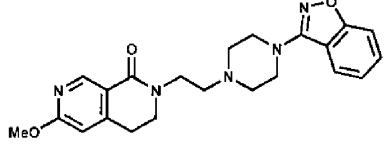
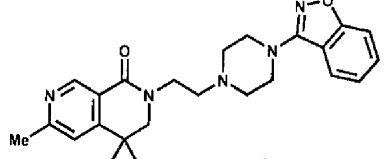
[表1-2]

9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.19 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.70–3.78 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz).
10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.30–7.35 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz).
11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.51 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30–7.36 (3H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.60 (1H, d, J = 0.7 Hz).
12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.92–2.10 (4H, m), 2.29 (2H, td, J = 11.5, 2.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.99–3.10 (3H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.03 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.2 Hz), 7.20–7.24 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz).
13		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.94–2.20 (4H, m), 2.28 (2H, td, J = 11.3, 3.1 Hz), 2.70 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.95–3.20 (5H, m), 3.64–3.78 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.49–7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.21 (1H, s).

[表1-3]

14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.86–2.10 (4H, m), 2.18–2.24 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.99–3.11 (4H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.19–7.24 (1H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.75 (1H, s).
15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.90–2.07 (4H, m), 2.16–2.28 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97–3.16 (4H, m), 3.40 (1H, d, J = 12.4, 6.4 Hz), 3.60–3.82 (3H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.42–7.54 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 4.6, 0.9 Hz).
16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97–2.16 (4H, m), 2.17–2.32 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.00–3.23 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.25–7.34 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.49–7.61 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz).
17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.04–2.15 (4H, m), 2.22–2.36 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.06–3.20 (3H, m), 3.64–3.74 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.27–7.32 (1H, m), 7.51–7.58 (2H, m), 7.72–7.77 (2H, m).
18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.74 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.20 (1H, s).
19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.69–2.81 (6H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.50–3.57 (4H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.94 (3H, s), 7.33–7.39 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, s).

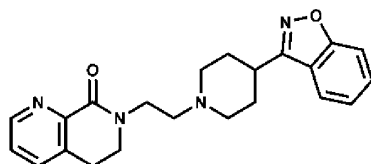
[表1-4]

20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.72 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.95 (3H, s), 6.50 (1H, s), 7.17-7.22 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (1H, s).
21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.07 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.13 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.54 (3H, s), 2.67-2.73 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.57 (1H, s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.09 (1H, s).

[0173] 実施例 2 2

7 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} - 6, 7-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8 (5 H) - オン

[化22]



3 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] イソキサゾール (1.44 g) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に参考例 2 2 の化合物 (1.58 g) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.96 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (2.30 g) を得た。

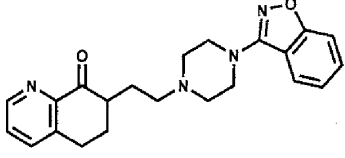
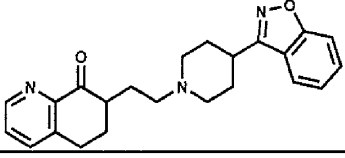
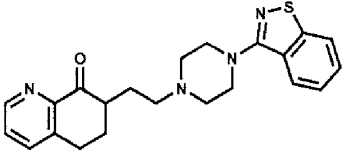
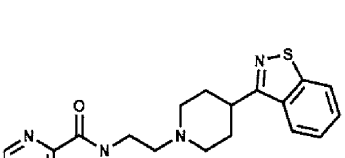
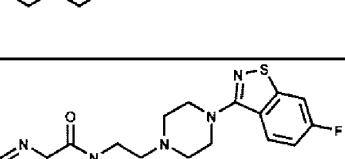
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.96-2.16 (4H, m), 2.27 (2H, td, J = 11.4, 2.9 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.00-3.17 (5H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.49-7.60 (3

H, m), 7.69–7.74 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz).

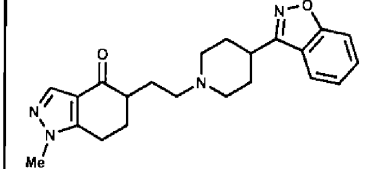
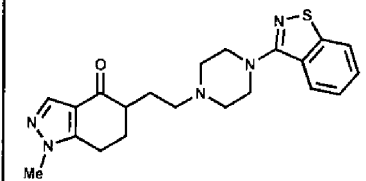
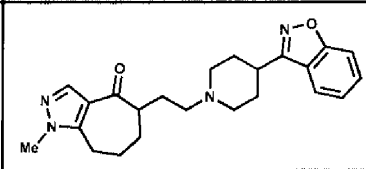
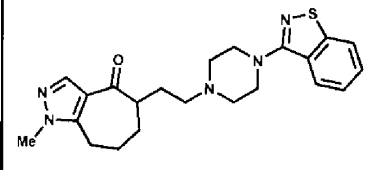
[0174] 実施例 23～31

実施例 22 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 23～31 の化合物を得た。

[表2-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.76 (1H, td, J = 13.8, 6.9 Hz), 1.88–1.98 (1H, m), 2.16–2.27 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.59–2.73 (5H, m), 2.93–3.06 (2H, m), 3.41–3.54 (4H, m), 7.14 (1H, ddd, J = 7.3, 7.3, 1.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.8, 4.6 Hz), 7.35–7.43 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.0 Hz).
24		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.16–1.38 (2H, m), 1.90–2.70 (8H, m), 2.72–3.59 (8H, m), 7.21–7.36 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 7.6, 4.7 Hz), 7.50–7.60 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 4.2 Hz).
25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.70–1.82 (2H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.55–2.76 (7H, m), 2.94–3.09 (2H, m), 3.42–3.56 (4H, m), 7.30 (2H, ddd, J = 11.6, 4.0, 4.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.61–8.65 (1H, m).
26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97–2.10 (4H, m), 2.19–2.31 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.07–3.14 (2H, m), 3.17–3.28 (1H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.37–7.42 (1H, m), 7.46–7.51 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz).
27		LC-MS: R.T. = 1.32 min ObsMS = 412 [M+1]

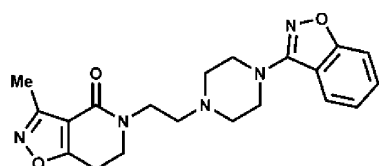
[表2-2]

28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.63–1.70 (1H, m), 1.94–2.27 (8H, m), 2.28–2.36 (1H, m), 2.44–2.58 (3H, m), 2.76–2.94 (2H, m), 3.05–3.16 (3H, m), 3.82 (3H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, s).
29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.61–1.69 (1H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.17–2.28 (1H, m), 2.28–2.37 (1H, m), 2.46–2.55 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.71 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.77–2.95 (2H, m), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz).
30		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.67–1.77 (2H, m), 1.97–2.22 (10H, m), 2.41–2.53 (2H, m), 2.65–2.73 (1H, m), 2.85–2.92 (2H, m), 3.05–3.13 (3H, m), 3.81 (3H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, s).
31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.67–1.78 (2H, m), 1.97–2.11 (3H, m), 2.11–2.22 (1H, m), 2.44–2.57 (2H, m), 2.65–2.75 (5H, m), 2.85–2.92 (2H, m), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.80 (3H, s), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89–7.92 (2H, m).

[0175] 実施例 3 2

5 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル} - 3 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン

[化23]



参考例 1 の化合物 (40.0 mg)、3 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン (22.9 mg)、炭酸セシウム (98.0 mg)、ヨウ化カリウム (12.0 mg) とアセトニトリル (2.0 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、15

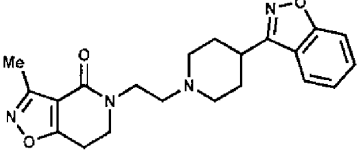
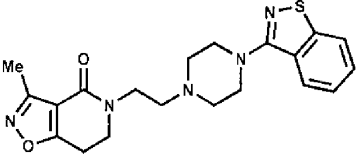
0℃で2時間撹拌した。その後、反応混合物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した後、さらに分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（10.0 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.73 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0176] 実施例 33～34

実施例 32 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 33～34 の化合物を得た。

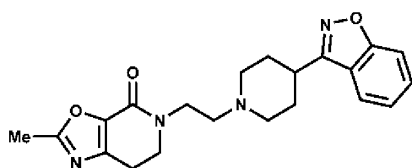
[表3]

実施例	化学構造式	機器分析データ
33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02–2.16 (4H, m), 2.23–2.34 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.05–3.17 (5H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).
34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.76 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.54 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0177] 実施例 35

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2-メチル-6, 7-ジヒドロ [1, 3] オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-4 (5H) -オン

[化24]



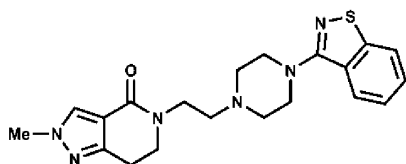
55%水素化ナトリウム (34.4 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (1.0 mL) に氷冷下、参考例26の化合物 (100 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、参考例3の化合物 (209 mg) とヨウ化カリウム (54.6 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製後、さらに、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (160 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.97-2.11 (4H, m), 2.19-2.28 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.03-3.13 (3H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0178] 実施例36

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジーン-1-イル] エチル} -2-メチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化25]



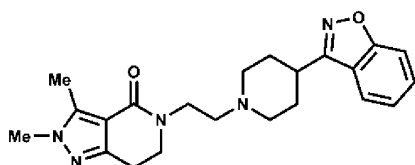
55%水素化ナトリウム (61.9 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (8.0 mL) に氷冷下、参考例13の化合物 (156 mg) を

加えた。室温で30分間攪拌後、参考例2の化合物(349 mg)とヨウ化カリウム(86.0 mg)を加え、50℃で16時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で分離精製し、表題化合物(205 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.77 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.85–2.87 (4H, br m), 2.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.59–3.60 (4H, m), 3.66–3.73 (4H, m), 3.89 (3H, s), 7.36 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.8 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0179] 実施例37

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2, 3-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン
[化26]



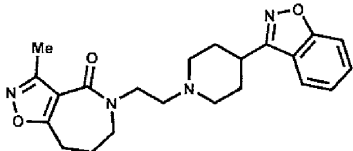
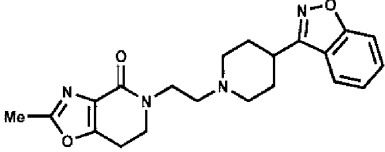
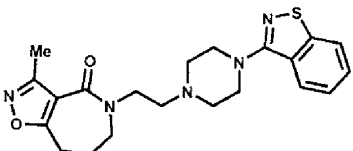
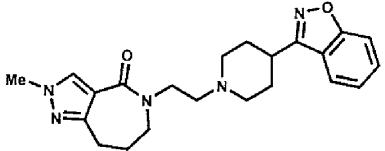
55%水素化ナトリウム(23.2 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液(1.6 mL)に氷冷下、参考例38の化合物(80.0 mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、参考例3の化合物(141 mg)とヨウ化カリウム(40.2 mg)を加え、50℃で15時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、さらに、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で分離精製し、表題化合物(87.0 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.04–2.10 (4H, m), 2.22–2.29 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.04–3.16 (3H, m), 3.61–3.67 (4H, m), 3.75 (3H, s), 7.26–7.29 (1H, m), 7.50–7.57 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

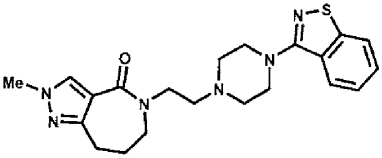
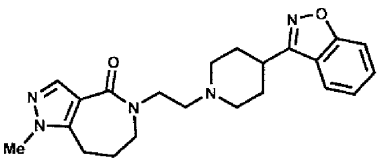
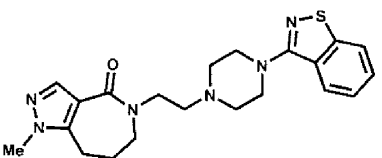
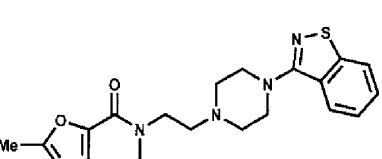
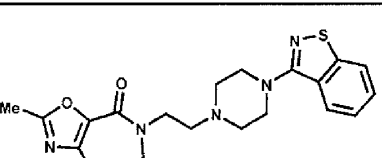
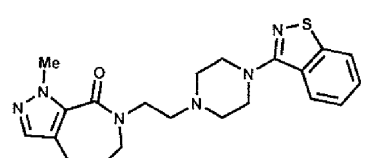
[0180] 実施例 38～87

実施例 37 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 38～87 の化合物を得た。

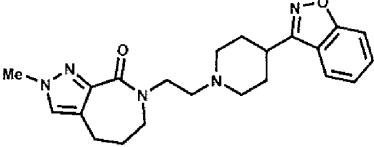
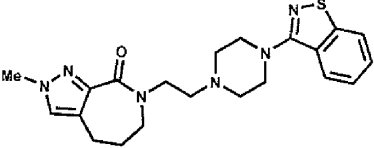
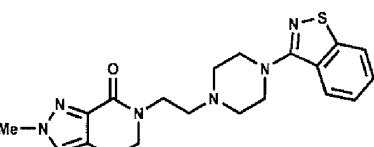
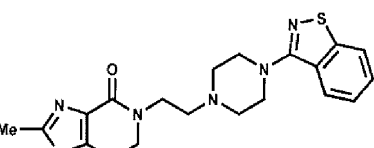
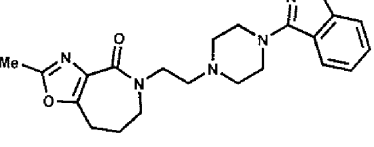
[表4-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.31 (8H, m), 2.49 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.07–3.15 (3H, m), 3.52 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).
39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.93–2.07 (4H, m), 2.17 (2H, td, $J = 11.5, 2.9$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.99–3.04 (3H, m), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.22 (2H, dq, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.48 (2H, tdd, $J = 10.2, 5.4, 3.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz).
40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15–2.24 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.76 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49–3.58 (6H, m), 3.71 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).
41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.17 (6H, m), 2.22–2.31 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.06–3.16 (3H, m), 3.48–3.52 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.86 (3H, s), 7.26–7.30 (1H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (1H, s).

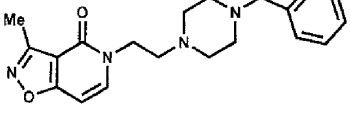
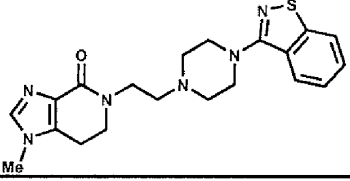
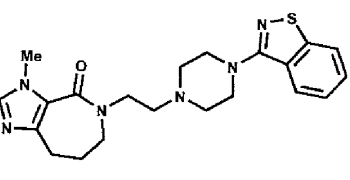
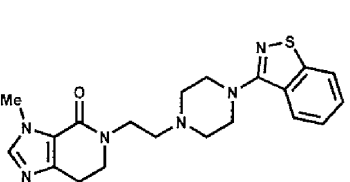
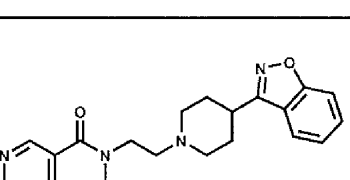
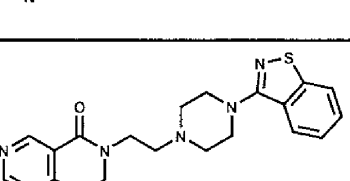
[表4-2]

42		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.09–2.17 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.48–3.52 (2H, m), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.86 (3H, s), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.14 (4H, m), 2.17–2.31 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05–3.15 (3H, m), 3.51 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (3H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.51–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, s).
44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.17–2.25 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.76 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.49–3.57 (6H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 7.33–7.39 (1H, m), 7.45–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (1H, s).
45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.54 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.90 (2H, dd, J = 9.4, 4.8 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.736 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz).
46		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.07–2.13 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.71–2.75 (4H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.49–3.52 (6H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.43–7.47 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz).
47		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.03–2.13 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.74–2.81 (6H, m), 3.42 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.09 (3H, s), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz).

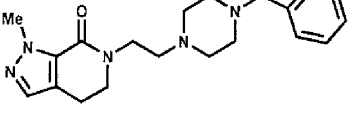
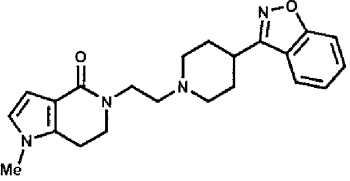
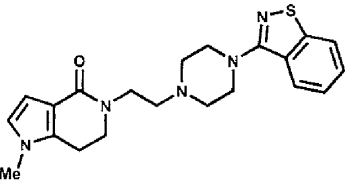
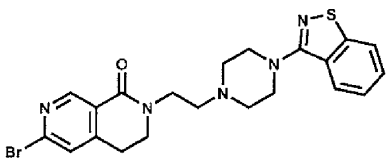
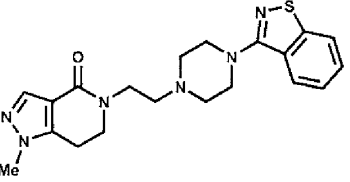
[表4-3]

48		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.99–2.13 (6H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.04–3.17 (3H, m), 3.44 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz).
49		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.01–2.10 (2H, m), 2.68–2.81 (8H, m), 3.44 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.92 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
50		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.94 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz).
51		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.42 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.67 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.43–3.47 (4H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.26–7.30 (1H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz).
52		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.06–2.12 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.65–2.69 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.43–3.47 (6H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.27–7.31 (1H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz).

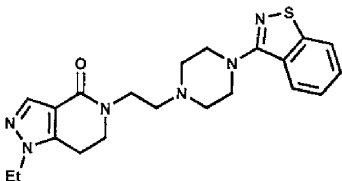
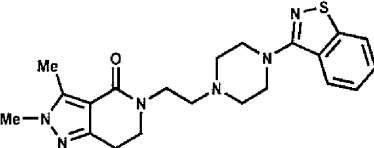
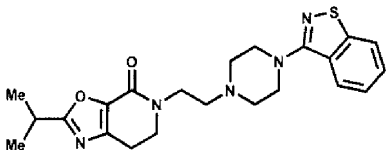
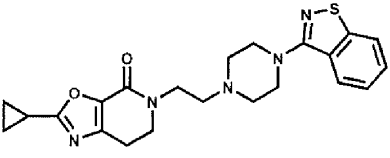
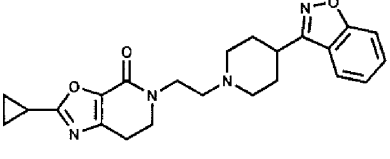
[表4-4]

53		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.64 (3H, s), 2.76–2.80 (6H, m), 3.53 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.14–4.15 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 8.1, 8.3, 0.9 Hz), 7.45–7.48 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz).
54		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66–2.80 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.47–3.64 (7H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.32–7.39 (1H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz).
55		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.08–2.16 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.46–3.52 (2H, m), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.87 (3H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.42–7.51 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
56		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.67 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.77 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.60–3.70 (4H, m), 3.91 (3H, s), 7.35 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz).
57		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.01–2.25 (4H, m), 2.28 (2H, td, J = 11.8, 2.4 Hz), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.06–3.17 (3H, m), 3.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.27–7.33 (1H, m), 7.50–7.60 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.20 (1H, s), 9.25 (1H, s).
58		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.67–2.84 (6H, m), 3.20 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.48–3.66 (4H, m), 3.73–3.83 (4H, m), 7.32–7.40 (1H, m), 7.43–7.51 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.19 (1H, s), 9.25 (1H, s).

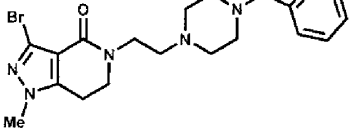
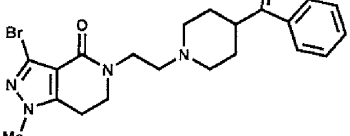
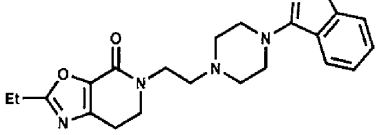
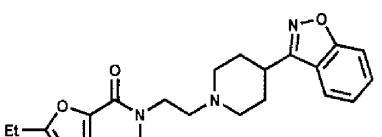
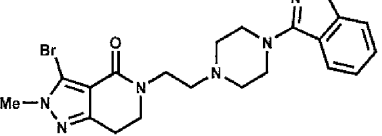
[表4-5]

59		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.64–3.71 (4H, m), 4.18 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.32–7.39 (1H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz).
60		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.14 (4H, m), 2.20–2.32 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05–3.18 (3H, m), 3.55 (3H, s), 3.61–3.75 (4H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.25–7.32 (1H, m), 7.49–7.59 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).
61		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.74 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.48–3.55 (7H, m), 3.62–3.70 (4H, m), 6.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz).
62		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.72–2.75 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.49–3.53 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.43–7.47 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.92 (1H, s).
63		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.81 (3H, s), 7.36 (1H, ddd, J = 7.8, 7.6, 0.9 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 7.8, 7.6, 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz).

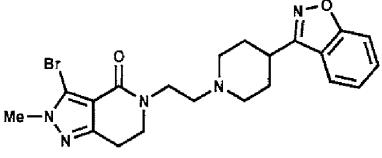
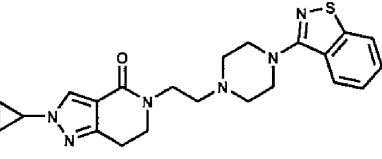
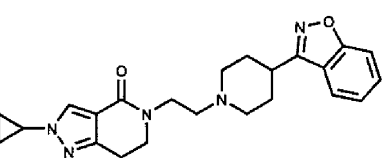
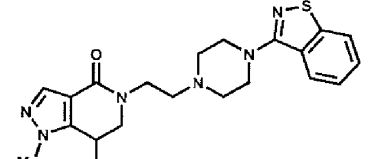
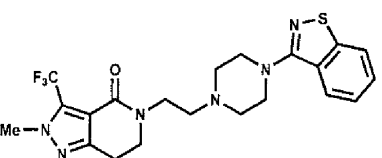
[表4-6]

64		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (4H, dt, J = 23.2, 6.8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 0.8 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 0.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz).
65		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.68–2.73 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.44–3.50 (4H, m), 3.56–3.62 (4H, m), 3.68 (3H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz).
66		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.12–3.19 (1H, m), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz).
67		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.09–1.26 (4H, m), 2.12–2.14 (1H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
68		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.09–1.25 (4H, m), 2.04–2.17 (5H, m), 2.26 (2H, td, J = 10.9, 3.2 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.07–3.11 (3H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.0, 7.8, 0.9 Hz), 7.51–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[表4-7]

69		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.50 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76 (3H, s), 7.34 (1H, ddd, J = 8.3, 7.6, 0.9 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 0.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz).
70		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.94–2.07 (4H, m), 2.19 (2H, td, J = 11.6, 2.6 Hz), 2.57 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.97–3.07 (3H, m), 3.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (3H, s), 7.23 (1H, dt, J = 8.3, 3.2 Hz), 7.44–7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz).
71		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 8.9 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.75 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.86–2.90 (4H, m), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
72		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.04–2.11 (4H, m), 2.27 (2H, td, J = 10.9, 2.9 Hz), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.87–2.90 (4H, m), 3.08–3.11 (3H, m), 3.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.75 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.29 (1H, m), 7.52–7.56 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz).
73		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.14 (4H, br m), 2.20–2.32 (2H, br m), 2.58–2.60 (2H, br m), 2.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.02–3.08 (2H, m), 3.65 (4H, t, J = 6.4 Hz), 3.85 (3H, s), 7.26–7.29 (1H, m), 7.49–7.55 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz).

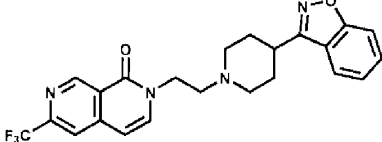
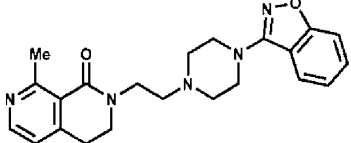
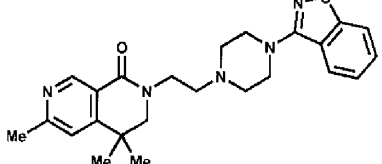
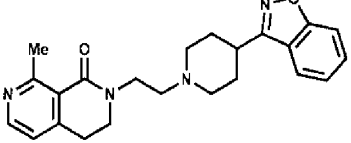
[表4-8]

74		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.73-2.77 (4H, s), 2.92 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.49-3.53 (4H, m), 3.63-3.68 (4H, m), 3.84 (3H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz).
75		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.02-1.14 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.91-2.97 (2H, m), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.58-3.60 (1H, m), 3.68 (4H, td, J = 6.8, 3.1 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
76		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.02-1.14 (4H, m), 2.01-2.10 (4H, m), 2.24-2.28 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.07-3.12 (3H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.66-3.68 (4H, m), 7.28 (1H, ddd, J = 8.4, 8.0, 1.0 Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, s).
77		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.69 (2H, td, J = 6.3, 3.8 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.07-3.10 (1H, m), 3.42-3.52 (6H, m), 3.83 (3H, s), 3.87-3.93 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.81-7.82 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
78		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.70 (4H, q, J = 26.6 Hz), 4.03 (3H, d, J = 1.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[表4-9]

79		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (4H, d, J = 6.9 Hz), 2.67–2.69 (2H, m), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.95–2.98 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J = 12.4, 1.8 Hz), 3.42–3.49 (1H, m), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.57 (3H, s), 3.87–3.94 (2H, m), 6.50–6.51 (2H, m), 7.36 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 0.9 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 0.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz).
80		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.16–2.24 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.73 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.50 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.56 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 7.19–7.24 (1H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (1H, s).
81		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.74 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.56 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.67 (4H, q, J = 6.3 Hz), 3.89 (3H, s), 7.21 (1H, ddd, J = 8.0, 7.8, 1.2 Hz), 7.45–7.47 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, s).
82		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (4H, d, J = 4.8 Hz), 2.06–2.10 (4H, m), 2.24–2.28 (2H, m), 2.64–2.66 (2H, m), 2.95–2.98 (1H, m), 3.09–3.13 (3H, m), 3.35 (1H, dt, J = 12.4, 1.8 Hz), 3.46 (1H, dt, J = 17.4, 5.0 Hz), 3.57 (3H, s), 3.82–3.96 (2H, m), 6.51 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.51–7.57 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).
83		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (3H, d, J = 10.0 Hz), 2.66 (2H, dd, J = 10.3, 6.2 Hz), 2.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.97 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 12.4, 1.8 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 13.8, 6.9 Hz), 3.57 (3H, s), 3.86–3.93 (2H, m), 6.50–6.51 (2H, m), 7.21 (1H, ddd, J = 8.0, 7.8, 1.2 Hz), 7.45–7.48 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz).

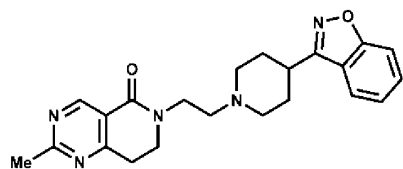
[表4-10]

84		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97-2.14 (4H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.01-3.14 (3H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 9.67 (1H, s).
85		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.88 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.0 Hz).
86		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.71-2.74 (6H, m), 3.40 (2H, s), 3.56 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.22 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.45-7.49 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.09 (1H, s).
87		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.06-2.21 (4H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.10-3.22 (3H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.45 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0181] 実施例 88

6 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} - 2-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

[化27]



参考例 3 の化合物 (852 mg)、参考例 42 の化合物 (500 mg)、55%水素化ナトリウム (134 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド

(15 mL) の混合物を 60℃ で 3.5 時間攪拌した。その後、反応混合物に水 (5.0 mL) を加え、クロロホルム／メタノール (90/10) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残留した N, N-ジメチルホルムアミドをトルエンにより共沸除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製し、さらに、エタノール (12 mL) で再結晶することにより、表題化合物 (710 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.15 (4H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.78 (3H, s), 3.05-3.17 (5H, m), 3.70-3.79 (4H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.15 (1H, s).

[0182] 実施例 89～92

実施例 88 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 89～92 の化合物を得た。

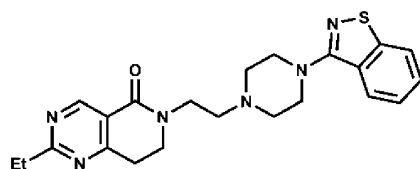
[表5]

実施例	化学構造式	機器分析データ
89		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.96–2.12 (4H, m), 2.19–2.32 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.67–2.75 (2H, m), 2.97–3.17 (5H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.29–7.36 (2H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.69 (1H, m).
90		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71–2.81 (9H, m), 3.13 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.50–3.59 (4H, m), 3.72–3.79 (4H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.14 (1H, s).
91		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.19 (6H, m), 2.22–2.34 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.03–3.20 (3H, m), 3.41–3.45 (2H, m), 3.65–3.72 (5H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz).
92		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.10–2.16 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.64–2.75 (2H, m), 2.76–2.86 (6H, m), 3.42–3.47 (2H, m), 3.54–3.65 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.70–3.78 (2H, m), 7.18–7.22 (1H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0183] 実施例 93

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -2-エチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

[化28]



参考例43の化合物 (100 mg) のジメチルスルホキシド溶液 (1.0 mL) に水酸化カリウム (38.0 mg) と参考例2の化合物 (159 mg) を順に加え、室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、さらに、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（92.7 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.69–2.80 (6H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.72–3.79 (4H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 0.7 Hz), 9.17 (1H, s).

[0184] 実施例 94～95

実施例 93 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 94～95 の化合物を得た。

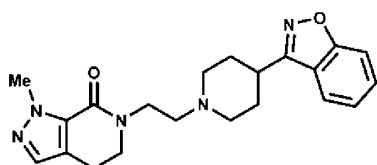
[表6]

実施例	化学構造式	機器分析データ
94		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10–1.16 (2H, m), 1.19–1.24 (2H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.68–2.81 (6H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.50–3.57 (4H, m), 3.70–3.77 (4H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.44–7.50 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.05 (1H, s).
95		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.78–2.83 (5H, m), 3.51 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31–7.36 (1H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.54 (1H, s).

[0185] 実施例 96

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-7 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-オン

[化29]



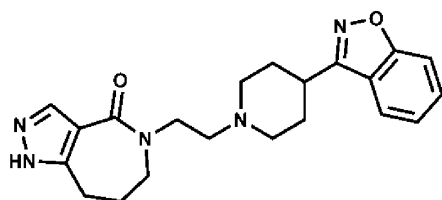
参考例45の化合物（100 mg）のジクロロメタン懸濁液（2.1 mL）にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.110 mL）を加え、室温で5分間攪拌した。その後、参考例46の化合物（38.3 mg）と酢酸（0.0241 mL）を加えた後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（89.0 mg）を加え、室温で24時間攪拌した。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（4.60 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.01-2.15 (4H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.05-3.16 (3H, m), 3.64-3.71 (4H, m), 4.18 (3H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0186] 実施例97

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] アゼピン-4 (1H) -オン

[化30]



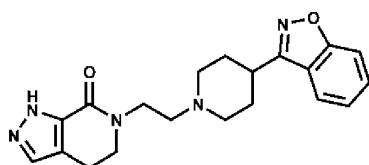
参考例47の化合物（0.102 g）、トリエチルアミン（0.145 mL）、N，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（0.0700 mL）

mL) とジクロロメタン (5.0 mL) の混合物を室温で 60 時間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.100 mL) を加え、3 時間加熱還流後、さらに、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.250 mL) を加え、2.5 時間加熱還流した。反応混合物にトルエン (30 mL) を加え、減圧濃縮した。濃縮残渣のエタノール溶液 (10 mL) にヒドラジン-水和物 (14.3 mg) を加えた。24 時間加熱還流後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (13.0 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.01-2.20 (6H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05-3.20 (3H, m), 3.52 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 8.07 (1H, s).

[0187] 実施例 98

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-オン
[化31]



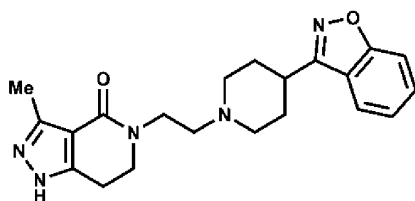
参考例 50 の化合物 (9.00 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (1.0 mL) を 2 時間加熱還流した。その後、反応混合物を濃縮し、テトラヒドロフラン (1.0 mL) とトリエチルアミン (0.50 mL) を加えた。78 時間加熱還流後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、さらに、分取薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (2.30 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.16 (4H, m), 2.20–2.34 (2H, m), 2.62–2.73 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.03–3.19 (3H, m), 3.67–3.75 (4H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.51–7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0188] 実施例 99

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -3-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化32]



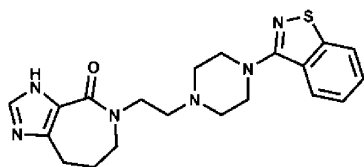
参考例 48 の化合物 (103 mg) に、室温で 48% 臭化水素酸 (1.50 mL) を加えた。室温にて 2 時間攪拌後、反応混合物に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応混合物を pH 7 に調整後、クロロホルム/メタノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣 (84.7 mg) の塩化メチレン溶液 (1.2 mL) に、室温でピリジン (0.0401 mL)、塩化マグネシウム (23.6 mg)、無水酢酸 (0.0257 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣 (81.7 mg) のエタノール溶液 (0.71 mL) に、室温でヒドラジン (10.7 mg) の水溶液 (0.355 mL) を加えた。室温で 48 時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、表題化合物 (1.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.01–2.14 (4H, m), 2.22–2.32 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.61–2.69 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.05–3.18 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.26–7.31 (1H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0189] 実施例 100

5 – {2 – [4 – (1, 2 – ベンゾイソチアゾール – 3 – イル) ピペラジン – 1 – イル] エチル} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロイミダゾ [4, 5 – c] アゼピン – 4 (3H) – オン

[化33]



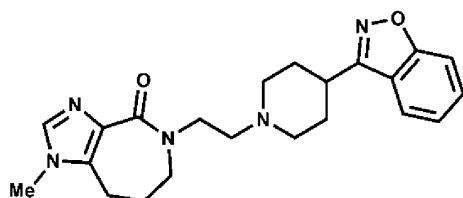
参考例 51 の化合物 (401 mg)、20%水酸化パラジウム–炭素 (1.25 g) とメタノール (4.5 mL) の混合物を水素雰囲気化 (1 気圧)、60℃で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣 (283 mg)、トリエチルアミン (915 mg) とエタノール (4.5 mL) の混合物を80℃で72時間攪拌した。濃縮後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製した。得られた精製物 (10.5 mg) のN, N – ジメチルホルムアミド溶液 (0.37 mL) に、氷冷下55%水素化ナトリウム (2.98 mg) を加えた。氷冷下、30分攪拌後、参考例 2 の化合物 (11.0 mg) とヨウ化カリウム (3.10 mg) を加え、室温で12時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製した。得られた精製物をジクロロメタン (0.37 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.37 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。その後、反応混合物を逆相液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル) で分離精製し、表題化合物 (0.87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.11–2.18 (2H, m), 2.63–2.84 (6H, m), 2.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.40–3.62 (6H, m), 3.73 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0190] 実施例 101

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-4 (1H) -オン

[化34]



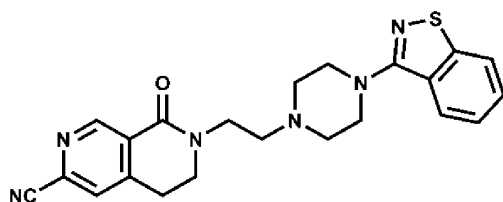
参考例 51 の化合物 (697 mg)、20%水酸化パラジウム-炭素 (310 mg) とメタノール (7.9 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧)、60℃で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣 (492 mg)、トリエチルアミン (2.18 mL) とエタノール (7.9 mL) の混合物を72時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製した。得られた精製物 (5.9 mg) をジクロロメタン (0.42 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.42 mL) を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (0.42 mL) に溶解し、0℃にて8 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (2.88 μL)、ヨードメタン (3.27 mg) を加えた。この混合物を0℃で3時間攪拌後、濃縮した。得られた残渣 (3.47 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.21 mL) に、氷冷下55%水素化ナトリウム (1.68 mg) を加えた。氷冷下、30分攪拌後、参考例 3 の化合物 (5.84 mg) とヨウ化カリウム (1.

7.4 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（0.64 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.00–2.14 (2H, m), 2.20–2.34 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.05–3.19 (2H, m), 3.33–3.45 (2H, m), 3.54–3.74 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.26–7.32 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49–7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0191] 実施例 102

7- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボニトリル
[化35]

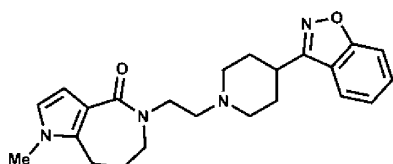


実施例 62 の化合物（24.0 mg）の N, N-ジメチルホルムアミド溶液（0.25 mL）に、室温でシアノ化亜鉛（25.1 mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（11.7 mg）を加えた。100℃にて 1.5 時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物（9.5 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.66–2.71 (6H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.44–3.48 (4H, m), 3.65–3.74 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.49 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.19 (1H, s).

[0192] 実施例 103

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4 (1H) -オン
[化36]



参考例47の化合物 (75.0 mg) のN-メチルピロリドン溶液 (0.53 mL) に、2, 2-ジメトキシ-N-メチルエタン-1-アミン (251 mg)、メタンスルホン酸 (27.4 μ L) と硫酸マグネシウム (152 mg) を加え、110°Cで1時間攪拌した。その後、150°Cで2時間攪拌し、反応混合物に10%水酸化ナトリウム水溶液を反応混合物pHが9以上になるまで加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣に酢酸エチル/ヘキサン (2/1) を加え、水で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル/ヘキサン (2/1) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた固体に酢酸エチル (0.91 mL) を加え、70°Cですべて溶解したことを確認後、徐々に室温に冷却し、固体の析出を確認後、氷冷下で2時間攪拌後、ろ取し、0°Cで冷却した酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物 (46.0 mg) を得た。

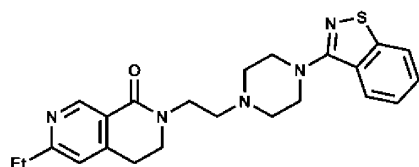
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98-2.18 (6H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.01-3.14 (3H, m), 3.43-3.51 (5H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0193] 実施例104

2- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン

－１－イル〕エチル}－６－エチル－３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－１（２Ｈ）－オン

[化37]



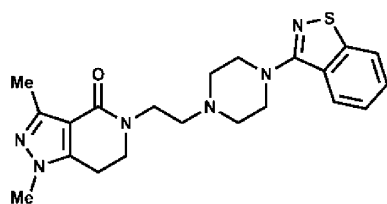
実施例 62 の化合物（114 mg）のテトラヒドロフラン溶液（6.0 mL）に、室温で 1.1 mol/L ジエチル亜鉛－ヘキサン溶液（0.329 mL）、[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物（17.7 mg）を加えた。70℃にて 2 時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製し、表題化合物（62.3 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.66 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.67–2.71 (4H, m), 2.77 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.44–3.47 (4H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.04 (1H, s).

[0194] 実施例 105

5－{2－[4－（1，2－ベンゾイソチアゾール－３－イル）ピペラジン－１－イル〕エチル}－１，３－ジメチル－１，５，６，７－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ[４，３－c]ピリジン－４－オン

[化38]



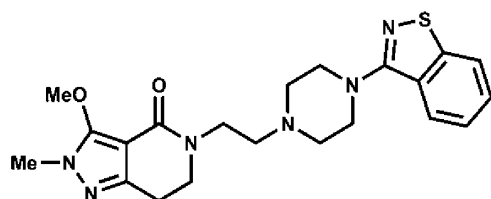
実施例69の化合物（62.0 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド溶液（0.50 mL）に、室温で炭酸カリウム（54.1 mg）、トリメチルボロキシシン（0.0500 mL）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（15.1 mg）を加えた。マイクロウェーブ照射下150℃にて攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相液体クロマトグラフィー（アセトニトリル／水、0.05%トリフルオロ酢酸含）にて精製し、表題化合物（12.3 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.74 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.51 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.70 (3H, s), 7.31-7.35 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.8, 0.9$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0195] 実施例106

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -3-メトキシ-2-メチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化39]



実施例73の化合物（14.0 mg）のメタノール溶液（1.0 mL）に、室温でナトリウムメトキシド（15.9 mg）を加えた。120℃にて

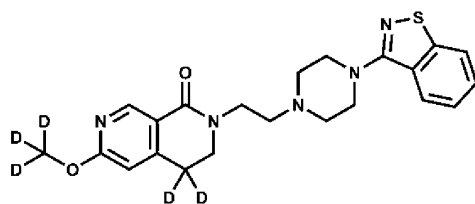
5時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物（2.1 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.76 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.54 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.62 (2H, $J = 6.6$ Hz), 3.67 (2H, $J = 6.6$ Hz), 4.34 (3H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0196] 実施例 107

2- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -6- [($^2\text{H}_3$) メチルオキシ] (4, 4- $^2\text{H}_2$) -3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H) -オン

[化40]



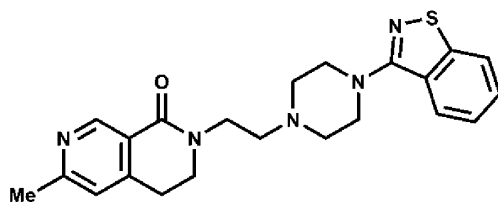
実施例62の化合物（60.0 mg）の重メタノール溶液（0.50 mL）に、氷冷下55%水素化ナトリウム（16.6 mg）を加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物（32.2 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.75 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.51 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.71 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, s), 7.33 (1H, 1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.79 (1H, s).

[0197] 実施例 108

2- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H) -オン

[化41]



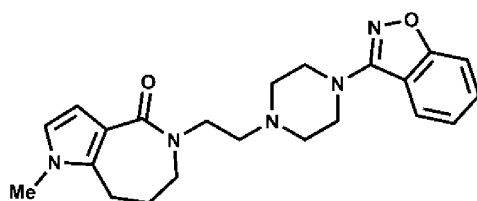
実施例 62 の化合物 (84.0 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン溶液 (1.6 mL) に、室温で炭酸カリウム (98.0 mg)、トリメチルボロキシン (0.0820 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (41.1 mg) を加えた。マイクロウェーブ照射下 100℃ にて 3 時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、表題化合物 (7.0 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.56 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.96 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.06 (1H, s).

[0198] 実施例 109

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4 (1H) -オン

[化42]



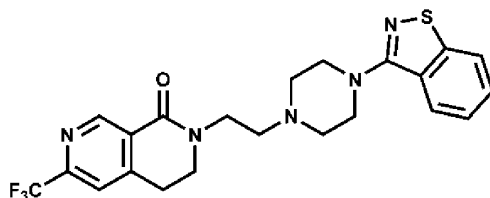
参考例49の化合物（0.790 g）、硫酸ナトリウム（8.00 g）とp-トルエンスルホン酸一水和物（0.422 g）を2,2-ジメトキシ-N-メチルエタナミン（25 mL）に溶解させ、150℃で12時間攪拌した。その後、反応混合液をセライトろ過しクロロホルムで洗浄した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、逆相精製を行うことで、表題化合物（0.161 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15–2.16 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.74 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.48–3.49 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.56 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.0, 0.9$ Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0199] 実施例110

2- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -6- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H) -オン

[化43]



参考例53の化合物（70.0 mg）、参考例52の化合物（86.0

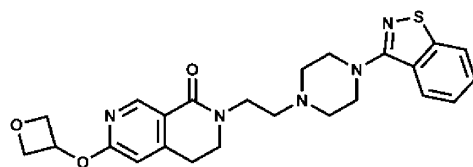
mg)、トリエチルアミン(0.082 mL)とジクロロメタン(2.0 mL)の混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(78.0 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(2.20 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.72-2.81 (6H, m), 3.11 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.72-3.81 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.29 (1H, s).

[0200] 実施例 1 1 1

2 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジーン-1-イル] エチル} - 6 - [(オキセタン-3-イル) オキシ] - 3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H) -オン

[化44]



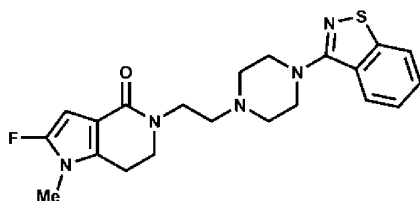
オキセタン-3-オール(83.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.21 mL)に、氷冷下55%水素化ナトリウム(36.9 mg)を加えた。室温で15分間攪拌後、反応混合物に実施例62の化合物(50.0 mg)を加えた。80℃にて1時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表題化合物(11.4 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.71 (2H, dd, J = 8.0, 5.

3 Hz), 5.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.63–5.69 (1H, m), 6.58 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.71 (1H, s).

[0201] 実施例 1 1 2

5- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -2-フルオロ-1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-オン
[化45]



実施例 61 の化合物 (286 mg) のメタノール溶液 (3.6 mL) に
フマル酸 (84.0 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。その後、析出した固体をろ取することで、固体 (300 mg) を得た。得られた固体 (300 mg)、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (370 mg) とアセトニトリル (2.9 mL) の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、さらに、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製することで、表題化合物 (3.7 mg) を得た。

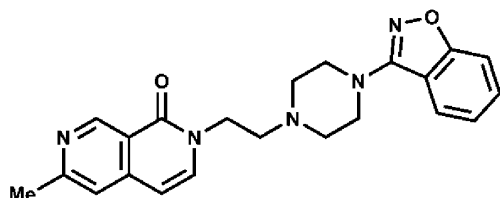
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.72–2.79 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.61–3.74 (4H, m), 5.86 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0202] 実施例 1 1 3

2- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -6-メチル-2, 7-ナフチリジン-1 (2H)

—オン

[化,46]



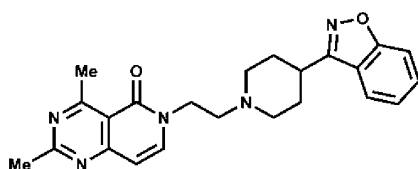
実施例3の化合物（104 mg）の1，4-ジオキサン溶液（1.0 mL）に、2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノ（60.3 mg）を加えた。100℃で1時間攪拌後、反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ろ過した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、さらに、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で分離精製し、表題化合物（10.5 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.64 (3H, s), 2.73 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, s), 7.17–7.22 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41–7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.49 (1H, s).

[0203] 实施例 1 1 4

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2, 4-ジメチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

[化47]



実施例 1 と同様の手法により、参考例 3 の化合物と 2, 4 - ジメチルーピ

リド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オンより表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.95-2.08 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.98 (3H, s), 2.99-3.10 (3H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz).

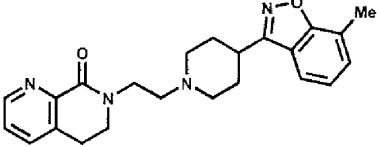
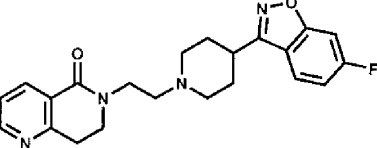
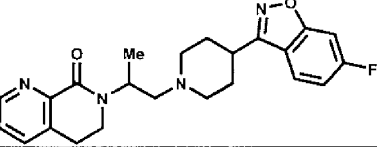
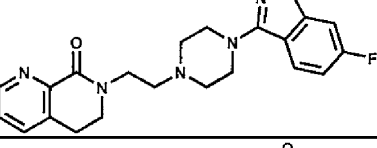
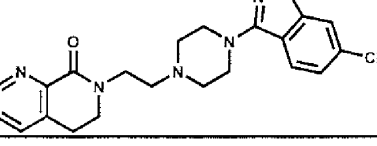
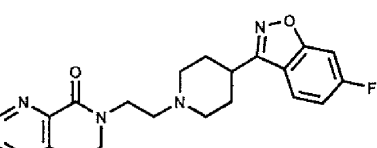
[0204] 実施例 1 1 5 ~ 1 3 9

実施例 3 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 1 1 5 ~ 1 3 9 の化合物を得た。

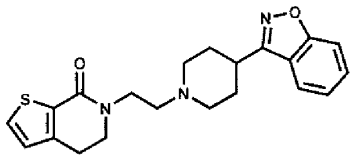
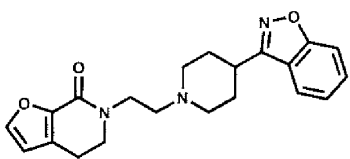
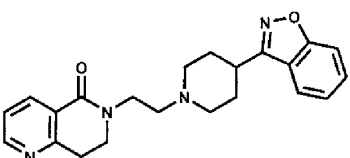
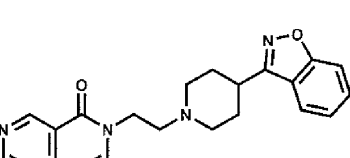
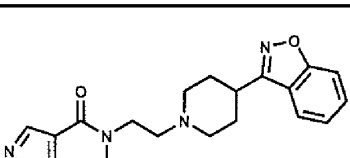
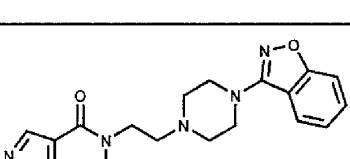
[表7-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
115		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.73 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16–7.21 (1H, m), 7.33–7.48 (4H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz).
116		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.72 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.28–7.34 (2H, m), 7.39–7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.59 (1H, s).
117		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16–7.23 (2H, m), 7.40–7.48 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.3, 1.6 Hz).
118		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.93–2.11 (4H, m), 2.17–2.27 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.99–3.13 (5H, m), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.74 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28–7.33 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).
119		LC - MS : R.T. = 1.33 min, ObsMS = 423 [M+1]

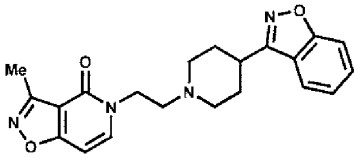
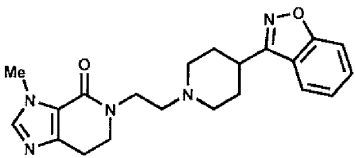
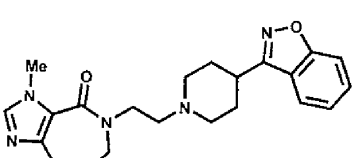
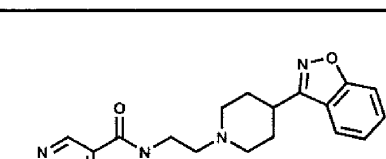
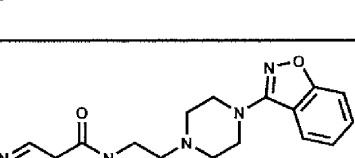
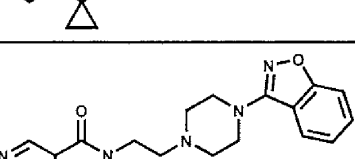
[表7-2]

120		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.96-2.13 (4H, m), 2.26 (2H, td, J = 11.2, 3.3 Hz), 2.55 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.01-3.18 (5H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 8.70 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz).
121		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.93-2.12 (4H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99-3.16 (3H, m), 3.20 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.72 (4H, t, J = 6.6 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.5, 2.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz).
122		LC - MS : R.T. = 1.30 min, ObsMS = 409 [M+1]
123		LC - MS : R.T. = 1.38 min, ObsMS = 396 [M+1]
124		LC - MS : R.T. = 1.33 min, ObsMS = 412 [M+1]
125		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 1.93-2.13 (4H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.00-3.17 (5H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.2 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 4.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 5.0 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz).

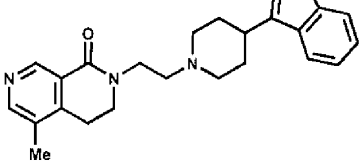
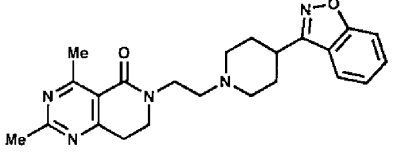
[表7-3]

126		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.15 (4H, m), 2.22–2.31 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.05–3.18 (3H, m), 3.66–3.74 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.26–7.31 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz).
127		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.98–2.10 (4H, m), 2.17–2.33 (2H, m), 2.59–2.66 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99–3.13 (3H, m), 3.58–3.67 (4H, m), 6.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44–7.51 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz).
128		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.03–2.14 (4H, m), 2.28 (2H, td, J = 11.0, 3.7 Hz), 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.06–3.17 (3H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72–3.78 (4H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).
129		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.98–2.15 (4H, m), 2.33 (2H, td, J = 11.2, 3.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.02–3.15 (3H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.68–7.71 (1H, m), 9.35 (1H, s), 9.66 (1H, s).
130		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 2.00–2.16 (4H, m), 2.27 (2H, td, J = 11.6, 3.4 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.04–3.16 (3H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.82 (3H, s), 7.27–7.32 (1H, m), 7.50–7.59 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, s).
131		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.64–3.75 (4H, m), 3.81 (3H, s), 7.18–7.25 (1H, m), 7.42–7.52 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s).

[表7-4]

132		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.06–2.22 (4H, m), 2.38–2.50 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.07–3.22 (3H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.29–7.33 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.53–7.60 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).
133		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 2.03–2.14 (2H, m), 2.20–2.34 (2H, m), 2.59–2.68 (2H, m), 2.87–2.99 (4H, m), 3.04–3.22 (2H, m), 3.55–3.77 (5H, m), 3.92 (3H, s), 7.27–7.32 (1H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.49–7.59 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz).
134		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.04–2.15 (4H, m), 2.23–2.35 (2H, m), 2.59–2.67 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.04–3.17 (3H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.65 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.87 (3H, s), 7.28–7.32 (1H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.71–7.76 (1H, m).
135		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.99–2.16 (4H, m), 2.23–2.32 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.05–3.16 (3H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.09 (1H, s).
136		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.06–1.16 (4H, m), 2.66–2.74 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.53 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17–7.23 (1H, m), 7.41–7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.19 (1H, s).
137		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.22 (3H, s), 2.62–2.71 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.12–7.17 (1H, m), 7.35–7.44 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s), 9.00 (1H, s).

[表7-5]

138		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.91–2.09 (4H, m), 2.16–2.26 (5H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.97–3.10 (3H, m), 3.59–3.69 (4H, m), 7.19–7.25 (1H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, s), 9.01 (1H, s).
139		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.92–2.08 (4H, m), 2.16–2.26 (2H, m), 2.58–2.65 (5H, m), 2.80 (3H, s), 2.98–3.09 (5H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 7.43–7.52 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz).

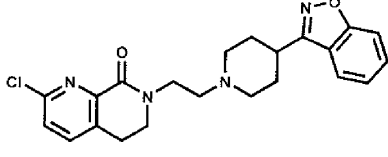
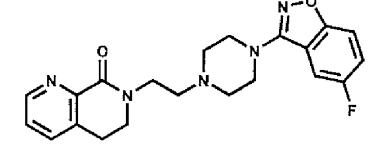
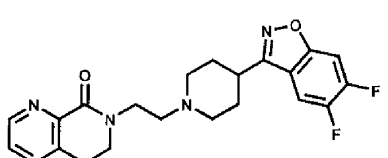
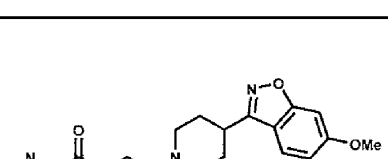
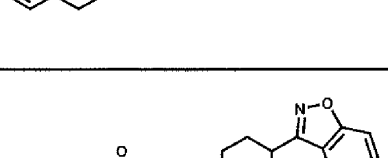
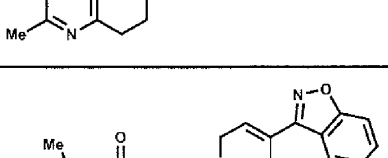
[0205] 実施例 140～152

実施例 22 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 140～152 の化合物を得た。

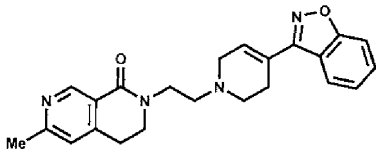
[表8-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
140		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.14 (4H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.01–3.18 (5H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.18–7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 4.7 Hz), 7.45–7.50 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz).
141		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.90–2.16 (4H, m), 2.20–2.32 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.00–3.22 (5H, m), 3.69–3.81 (4H, m), 6.94 (1H, dd, J = 9.4, 7.6 Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.44–7.53 (1H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz).
142		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.88–2.09 (4H, m), 2.16–2.28 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.91–3.02 (3H, m), 3.02–3.11 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.80 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz).
143		LC - MS : R.T. = 1.15 min, ObsMS = 395 [M+1]
144		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70–2.90 (6H, m), 3.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.55–3.65 (4H, m), 3.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.78–3.85 (2H, m), 7.19–7.23 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42–7.48 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz).
145		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, s), 1.68–1.77 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.01–2.16 (2H, m), 2.33–2.46 (2H, m), 2.47–2.62 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31–3.50 (4H, m), 7.11–7.16 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.34–7.43 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 4.1, 1.4 Hz).

[表8-2]

146		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.01–2.19 (4H, m), 2.23–2.45 (1H, m), 2.71–2.85 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.10–3.23 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77–3.87 (2H, m), 7.26–7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49–7.57 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).
147		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.68–2.75 (6H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.44–3.53 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.18–7.24 (1H, m), 7.28–7.34 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 9.0, 4.1 Hz), 7.52–7.56 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J = 5.0, 1.1 Hz).
148		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.88–2.01 (2H, m), 2.03–2.11 (2H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.05–3.16 (3H, m), 3.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 2.5 Hz), 7.17 (1H, ddd, J = 9.1, 9.1, 3.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 4.6 Hz), 7.52–7.56 (1H, m), 8.67 (1H, dd, J = 5.0, 1.1 Hz).
149		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.93–2.09 (4H, m), 2.18–2.28 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.95–3.06 (3H, m), 3.06–3.13 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.86 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53–7.57 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J = 5.0, 1.3 Hz).
150		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.58–1.70 (1H, m), 1.82–1.94 (1H, m), 1.94–2.05 (4H, m), 2.09–2.23 (3H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.55–2.65 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.96–3.08 (5H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 9.05 (1H, s).
151		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.50 (3H, s), 2.73–2.82 (4H, m), 2.85–2.92 (4H, m), 3.40–3.44 (2H, m), 3.66–3.77 (7H, m), 6.82–6.87 (1H, m), 7.37–7.42 (1H, m), 7.58–7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz).

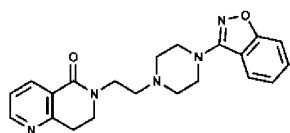
[表8-3]

152		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 2.55 (3H, s), 2.75-2.86 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.41-3.46 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.82-6.87 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.36-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.86 (1H, s).
-----	---	--

[0206] 実施例 1 5 3

6 - { 2 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペラジーン - 1 - イル] エチル } - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン

[化48]



実施例 3 2 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、表題化合物を得た。

LC-MS: R.T. = 1.22 min, ObsMS = 379 [M+1]

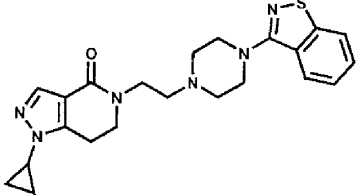
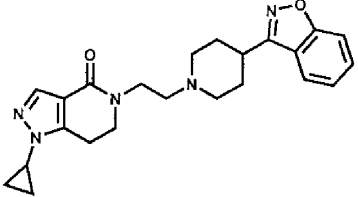
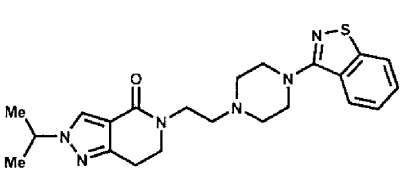
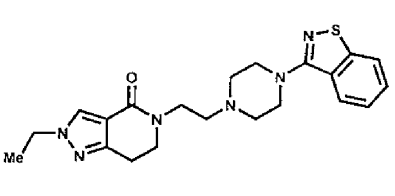
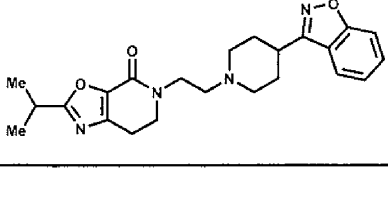
[0207] 実施例 1 5 4 ~ 1 7 5

実施例 3 7 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 1 5 4 ~ 1 7 5 の化合物を得た。

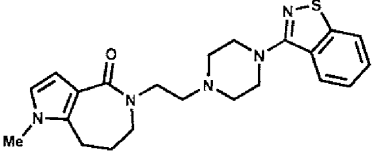
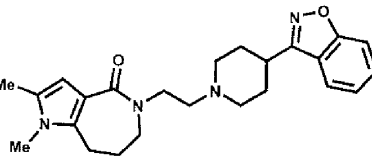
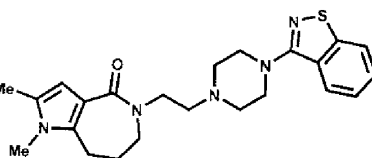
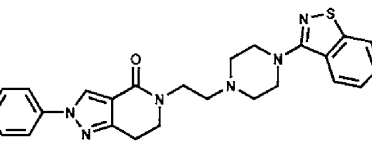
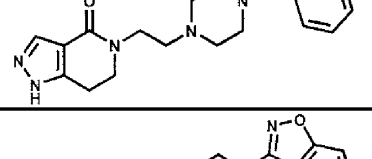
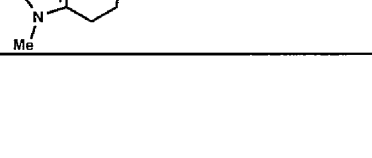
[表9-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
154		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.92-2.10 (6H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.98-3.07 (3H, m), 3.46 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m).
155		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.01-2.16 (6H, m), 2.23-2.34 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.06-3.18 (3H, m), 3.42 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.10 (3H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz).
156		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.99-2.14 (4H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.04-3.16 (3H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.95 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).
157		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.91-2.13 (6H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.57 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.96-3.09 (3H, m), 3.46 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m).
158		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.51 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.35-4.44 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz).
159		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.52 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.00-2.14 (4H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05-3.17 (3H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.36-4.46 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.88 (1H, s).

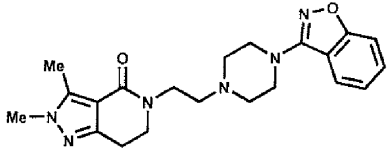
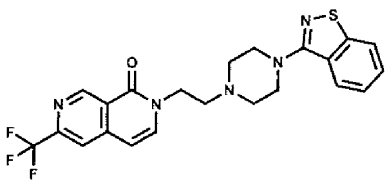
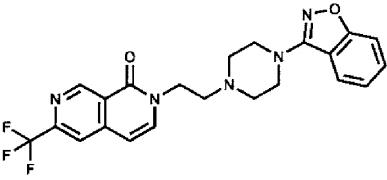
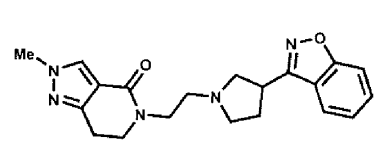
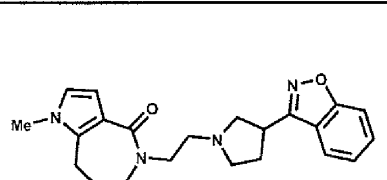
[表9-2]

160		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.03-1.20 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.36-3.43 (1H, m), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80-7.83 (1H, m), 7.89-7.92 (1H, m).
161		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.04-1.21 (4H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.06-3.16 (3H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.80 (1H, s).
162		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.51 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.69 (4H, t, J = 6.6 Hz), 4.42-4.51 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
163		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.95 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.69 (4H, t, J = 6.6 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m).
164		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.00-2.14 (4H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.04-3.22 (4H, m), 3.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.75 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[表9-3]

165		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.12–2.20 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.74–2.81 (6H, m), 3.47–3.52 (5H, m), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.1, 7.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
166		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.03–2.18 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.22–2.32 (2H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.03–3.16 (3H, m), 3.36 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).
167		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.11–2.19 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.73–2.80 (6H, m), 3.36 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.51–3.57 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.42 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz).
168		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.78 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.70–3.79 (4H, m), 7.30–7.38 (2H, m), 7.44–7.50 (3H, m), 7.65–7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, s).
169		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.87–2.97 (4H, m), 3.51–3.64 (6H, m), 4.28 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.84 (1H, s), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1H, s).
170		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.73 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.52–3.59 (7H, m), 3.63–3.71 (4H, m), 6.50–6.55 (2H, m), 7.18–7.25 (1H, m), 7.42–7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz).

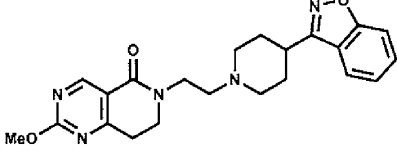
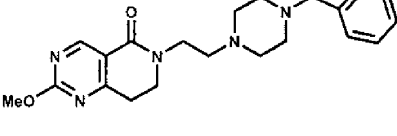
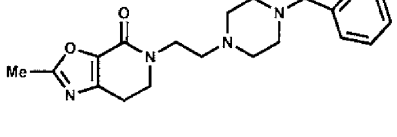
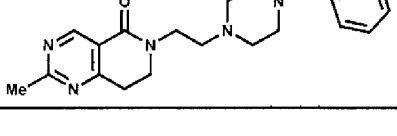
[表9-4]

171		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.51 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.71 (4H, t, J = 5.2 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.58–3.67 (4H, m), 3.73 (3H, s), 7.16–7.22 (1H, m), 7.40–7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz).
172		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.67 (1H, s).
173		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.54 (4H, t, J = 5.0 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19–7.24 (1H, m), 7.42–7.51 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 9.67 (1H, s).
174		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.14–2.26 (1H, m), 2.33–2.43 (1H, m), 2.71–2.80 (3H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.95–3.09 (3H, m), 3.55–3.67 (3H, m), 3.74–3.86 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.08–7.13 (1H, m), 7.45–7.53 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz).
175		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.05–2.14 (2H, m), 2.18–2.29 (1H, m), 2.35–2.46 (1H, m), 2.71–2.85 (4H, m), 2.96–3.04 (2H, m), 3.09–3.15 (1H, m), 3.45–3.49 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.58–3.68 (2H, m), 3.79–3.91 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11–7.16 (1H, m), 7.46–7.55 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0208] 実施例 176～179

実施例 88 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 176～179 の化合物を得た。

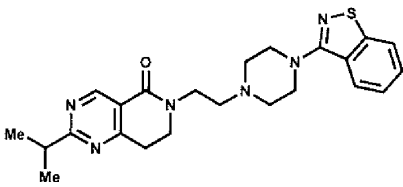
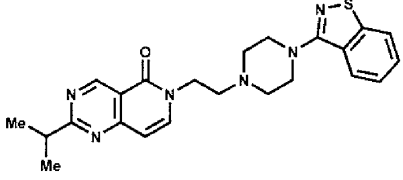
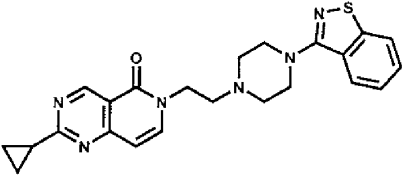
[表10]

実施例	化学構造式	機器分析データ
176		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.99-2.15 (4H, m), 2.28 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.06-3.16 (5H, m), 3.69-3.77 (4H, m), 4.07 (3H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.05 (1H, s).
177		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.72 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.73 (4H, t, J = 6.6 Hz), 4.07 (3H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.04 (1H, s).
178		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.51 (3H, s), 2.63 (2H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 2.70 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.53 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz).
179		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.65-2.77 (9H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.50-3.59 (4H, m), 3.72 (4H, t, J = 6.7 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.12 (1H, s).

[0209] 実施例 180～182

実施例 93 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より、実施例 180～182 の化合物を得た。

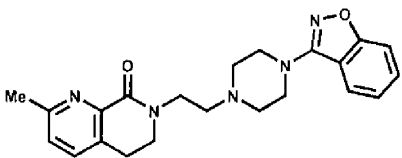
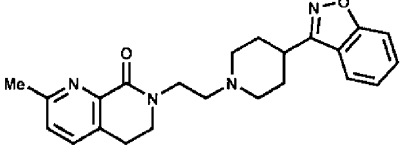
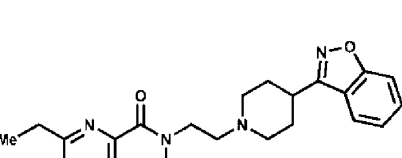
[表11]

実施例	化学構造式	機器分析データ
180		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.70-2.82 (6H, m), 3.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.71-3.82 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 7.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.17 (1H, s).
181		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.76 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.26-3.36 (1H, m), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 7.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, s).
182		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.11-1.21 (2H, m), 1.22-1.32 (2H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 2.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.47 (1H, s).

[0210] 実施例 183～185

実施例 108 に記載の方法に準じ、対応する実施例 144 または実施例 146 の化合物より、実施例 183～185 の化合物を得た。

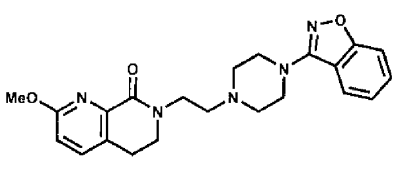
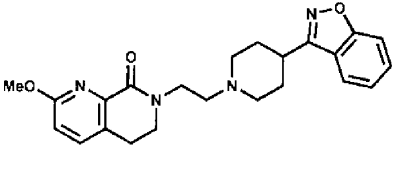
[表12]

実施例	化学構造式	機器分析データ
183		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.64–2.77 (6H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.46–3.53 (4H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28–7.39 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).
184		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99–2.16 (4H, m), 2.24–2.34 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.05–3.19 (3H, m), 3.70 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28–7.32 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.51–7.59 (2H, m), 7.71–7.74 (1H, m).
185		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.99–2.14 (4H, m), 2.27 (2H, td, $J = 11.3, 2.9$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.04–3.17 (3H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27–7.31 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.51–7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0211] 実施例 186～187

実施例 106 に記載の方法に準じ、対応する実施例 144 または実施例 146 の化合物より、実施例 186～187 の化合物を得た。

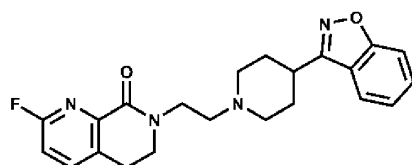
[表13]

実施例	化学構造式	機器分析データ
186		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70–2.80 (6H, m), 2.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.56 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.05 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.41–7.51 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).
187		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.15 (4H, m), 2.24–2.33 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.06–3.18 (3H, m), 3.67 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.05 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51–7.59 (2H, m), 7.70–7.74 (1H, m).

[0212] 実施例 188

7- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8 (5H) -オン

[化49]



実施例 146 の化合物 (10.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.5 mL) にフッ化セシウム (18.5 mg) を加えた。マイクロウェーブ照射下、200℃で2時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を濃縮した。濃縮残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (1.6 mg) を得た。

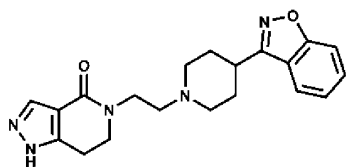
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99–2.16 (4H, m), 2.29 (2H, t, $J = 11.5$ Hz)

z), 2.73 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.09-3.18 (3H, m), 3.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3, 3.2 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m).

[0213] 実施例 189

5 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化50]



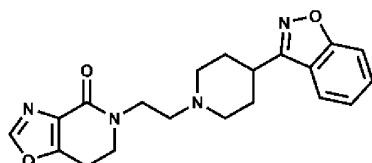
参考例54の化合物 (210 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (6.0 mL) に 5 mol/L 塩酸 (1.2 mL) を加え、室温で6時間攪拌した。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製後、さらに、逆相液体クロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.05%トリフルオロ酢酸含) にて精製し、表題化合物 (96.0 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.99-2.12 (4H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.04-3.18 (3H, m), 3.64-3.73 (4H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, s).

[0214] 実施例 190

5 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} - 6, 7-ジヒドロ [1, 3] オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オン

[化51]



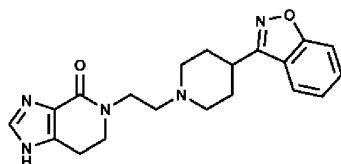
実施例 110 および参考例 52 と同様の手法により、3-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ[d] イソオキサゾール塩酸塩から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92-2.09 (4H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.98-3.09 (5H, m), 3.61 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (1H, s).

[0215] 実施例 191

5-{2-[4-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル}-6,7-ジヒドロ[1,3]イミダゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン

[化52]



6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン (78.5 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) にジ-tert-ブチルジカーボネイト (187 mg) を加えた。室温で24時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製した。得られた固体 (17.0 mg) と参考例3の化合物 (19.9 mg) のトルエン溶液 (0.4 mL) にテトラブチルアンモニウムブロマイド (7.62 mg) と水酸化カリウム (6.03 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。その後、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (0.5 mL) を加えた。室温で24時間攪拌後、反

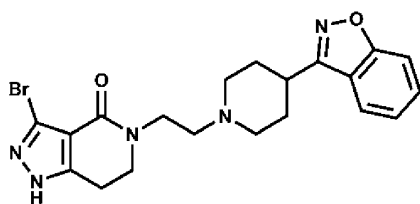
応混合物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（14.4 mg）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.01-2.13 (4H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00-3.16 (3H, m), 3.61 (2H, td, J = 7.1, 2.6 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.23 (1H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0216] 実施例 192

5 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} - 3-ブロモ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化53]



55%水素化ナトリウム（31.6 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液（1.3 mL）に、3-ブロモ-1 - (4-メトキシベンジル) - 6, 7-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4 (5 H) - オン（177 mg）を氷冷下で加えた。氷冷下1時間攪拌後、ヨウ化カリウム（43.7 mg）と参考例3の化合物（146 mg）を加え、室温で72時間攪拌した。その後、反応混合物に水（30 mL）を加え、クロロホルム（30 mL × 2）で抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製した。得られた生成物にトリフルオロ酢酸（1.0 mL）を加え、75℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（

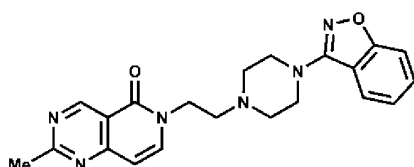
47.8 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.99–2.14 (4H, m), 2.24–2.32 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.06–3.14 (1H, m), 3.14–3.21 (2H, m), 3.65–3.73 (4H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0217] 実施例 193

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} -2-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

[化54]



実施例 179 の化合物 (100 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.7 mL) にジメチルジオキシラン (37.8 mg) を加えた。100℃で2時間攪拌後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、クロロホルム (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製後、さらに、分取薄層カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (8.10 mg) を得た。

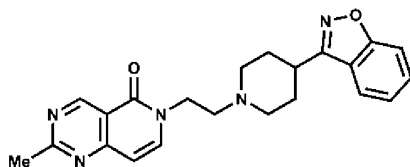
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.67 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.77 (3H, s), 3.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12–7.17 (1H, m), 7.36–7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.49 (1H, s).

[0218] 実施例 194

6- {2- [4- (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5

(6 H) -オン

[化55]



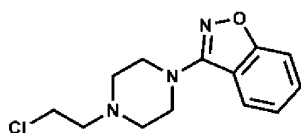
実施例 193 と同様の手法により、実施例 150 の化合物から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.91–2.08 (4H, m), 2.22–2.32 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.95–3.08 (3H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.44–7.52 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.49 (1H, s).

[0219] 参考例 1

3- [4- (2-クロロエチル) ピペラジン-1-イル] -1, 2-ベンゾイソオキサゾール

[化56]



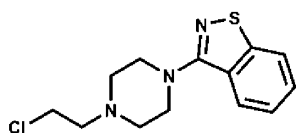
3- (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール塩酸塩 (5.44 g)、水酸化カリウム (3.82 g)、1-ブロモ-2-クロロエタン (9.41 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) と水 (100 mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (3.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56–2.92 (6H, m), 3.42–3.76 (6H, m), 7.17–7.23 (1H, m), 7.42–7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0220] 参考例 2

3-[4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル]-1,2-ベンゾ
イソチアゾール

[化57]



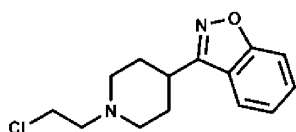
3-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール(25.0 g)、水酸化カリウム(12.8 g)、テトラヒドロフラン(60 mL)と水(7.5 mL)の混合物に、1-ブロモ-2-クロロエタン(37.8 mL)を加え、室温で72時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(22.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.76 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.58 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m).

[0221] 参考例3

3-[1-(2-クロロエチル)ピペリジン-4-イル]-1,2-ベンゾ
イソオキサゾール

[化58]



3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール塩酸塩(2.01 g)、テトラヒドロフラン(4.0 mL)と水(2.4 mL)の混合物に水酸化カリウム(1.42 g)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、1-ブロモ-2-クロロエタン(2.79 mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

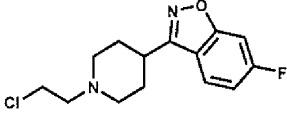
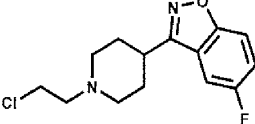
ラフィー（酢酸エチル／メタノール）で分離精製し、表題化合物（1.10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.04–2.20 (4H, m), 2.27–2.36 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.04–3.15 (3H, m), 3.64 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.74–7.78 (1H, m).

[0222] 参考例4～5

参考例3に記載の方法に準じ、対応する出発原料を用い、参考例4～5の化合物を得た。

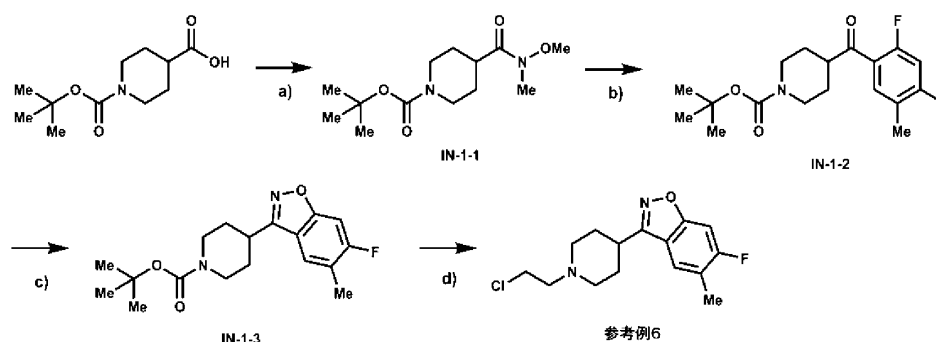
[表14]

参考例	化学構造式	機器分析データ
4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02–2.18 (4H, m), 2.24–2.39 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.01–3.15 (3H, m), 3.64 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.8, 8.8, 2.1$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz).
5		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.03–2.13 (4H, m), 2.25–2.37 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.00–3.13 (3H, m), 3.63 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.8, 8.8, 2.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz).

[0223] 参考例6

3-[1-(2-クロロエチル)ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-5-メチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール

[化59]



[0224] a) *tert*-ブチル 4-〔メトキシ(メチル)カルバモイル〕ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物 I N-1-1)の製造

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(5.00 g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(3.19 g)、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(5.02 g)、トリエチルアミン(4.41 g)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮し、表題化合物(4.52 g)を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.63-1.76 (4H, m), 2.70-2.86 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.03-4.24 (2H, m).

[0225] b) *tert*-ブチル 4-(2,4-ジフルオロ-5-メチルベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物 I N-1-2)の製造

1-ブロモ-2,4-ジフルオロ-5-メチルベンゼン(2.28 g)のテトラヒドロフラン溶液(36 mL)に-78℃で1.63 mol/L *n*-ブチルリチウム/ヘキサン(7.43 mL)を3分間で滴下した。-78℃で1時間攪拌後、化合物 I N-1-1(1.50 g)を加え、-78℃で2.5時間攪拌した。その後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(2.01 g)を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m).

[0226] c) *tert*-ブチル 4-(6-フルオロ-5-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物 I N-1-3)の製造

化合物 I N-1-2 (731 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (599 mg)、酢酸ナトリウム (707 mg) とエタノール (10 mL) の混合物を 60°C で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製した。得られた生成物 (335 mg)、炭酸セシウム (615 mg) とアセトニトリル (9.0 mL) の混合物を封管中 130°C で 3.5 時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (90.8 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.87-1.99 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, d, J = 1.7 Hz), 2.89-3.03 (2H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.11-4.36 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.1 Hz).

[0227] d) 3-[1-(2-クロロエチル) ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-5-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール (参考例 6) の製造

化合物 I N-1-3 (131 mg) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に 4 mol/L 塩酸/酢酸エチル (1.0 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、固形物 (114 mg) を得た。得られた固形物 (114 mg)、炭酸カリウム (232 mg)、1-ブロモ-2-クロロエタン (301 mg)、テトラヒドロフラン (1.7 mL) と水 (0.42 mL) の混合物を室温で、終夜攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (41.8 mg) を得た。

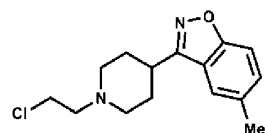
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.45 (9H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.58-3.75 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.0 Hz).

[0228] 参考例 7

3-[1-(2-クロロエチル) ピペリジン-4-イル]-5-メチル-1

, 2-ベンゾイソオキサゾール

[化60]



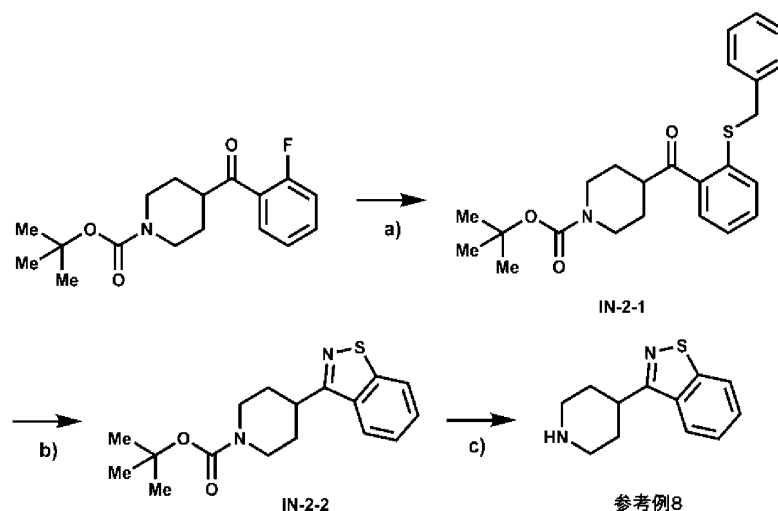
参考例6と同様の手法により、1-フルオロ-2-ヨード-4-メチルベンゼンから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.25 (4H, m), 2.27-2.42 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.71-2.97 (2H, m), 2.99-3.22 (3H, m), 3.58-3.80 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0229] 参考例8

3-(ピペリジン-4-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール

[化61]



[0230] a) tert-ブチル 4-[2-(ベンジルスルファニル)ベンゾイル]ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 IN-2-1) の製造

tert-ブチル 4-(2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (664 mg) のジメチルスルホキシド溶液 (5.0 mL) に無水硫化ナトリウム (554 mg) を加え、80℃で2時間攪拌した。その後、さらに無水硫化ナトリウム (560 mg) を加え、110℃で3時間

攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (895 mg) とベンジルブロマイド (0.270 mL) を加えた。室温で5時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (391 mg) を得た。

LC-MS: R.T. = 2.12 min ObsMS = 412 [M+1]

[0231] b) *tert*-ブチル 4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物IN-2-2) の製造

化合物IN-2-1 (391 mg) のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) に氷冷下塩化スルフル (0.081 mL) を加え、氷冷下、1時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に、2 mol/L アンモニア-エタノール (4.75 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (187 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.86-2.10 (4H, m), 2.85-3.04 (2H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz).

[0232] c) 3-(ピペリジン-4-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール (参考例8) の製造

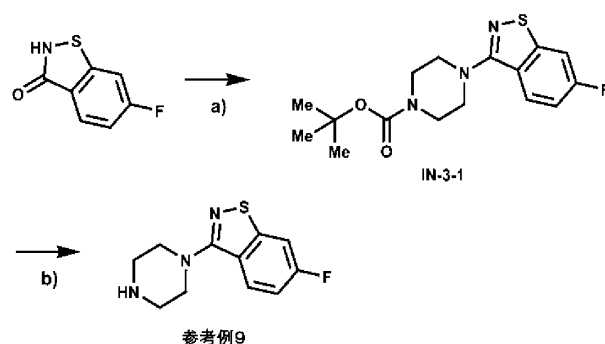
化合物IN-2-2 (173 mg) のクロロホルム溶液 (5.0 mL) に、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (5.0 mL) を加え、室温で15分間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、表題化合物 (119 mg) を得た。

LC-MS: R.T. = 1.28 min ObsMS = 219 [M+1]

[0233] 参考例 9

6-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール

[化62]



[0234] a) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 IN-3-1) の製造

6-フルオロベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン (2.00 g)、トリエチルアミン (8.22 mL) と 1,4-ジオキサン (59 mL) の混合物にプロモトリ(ピロリジン-1-イル)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(V) (6.06 g) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (6.61 g) を加え、80℃で48時間攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (0.260 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 3.46 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.65 (4H, t, J = 5.0 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 8.7, 8.7, 2.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz).

[0235] b) 6-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール (参考例9) の製造

化合物 IN-3-1 (912 mg) のジクロロメタン溶液 (6.8 mL

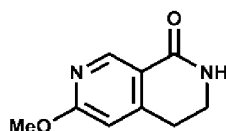
）にトリフルオロ酢酸（6.8 mL）を加え、室温で13時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物（639 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.50 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 8.7, 8.7, 2.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz).

[0236] 参考例 1 0

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H)-オン

[化63]



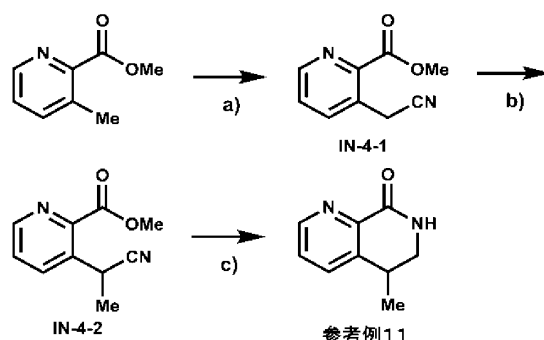
28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液（50.0 mL）に、室温下6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H)-オン（5.00 g）を加えた。70℃にて2時間攪拌後、0℃にて反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題化合物（3.68 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.53 (2H, td, $J = 6.5, 3.1$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.06 (1H, br s), 6.53 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 8.80 (1H, s).

[0237] 参考例 1 1

5-メチル-6, 7-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8 (5H)-オン

[化64]



[0238] a) メチル 3- (シアノメチル) ピリジン-2-カルボキシレート (化合物 I N-4-1) の製造

メチル 3-メチルピコリネイト (1.00 g) のクロロホルム溶液 (27 mL) に、室温で N-ブロモスクシンイミド (1.53 g)、過酸化ベンゾイル (0.214 g) を加えた。70℃にて16時間攪拌後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた生成物 (0.304 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.3 mL) に、室温でシアン化ナトリウム (0.0712 g) を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (0.0440 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.01 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J = 7.8, 4.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.73 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz).

[0239] b) メチル 3- (1-シアノエチル) ピリジン-2-カルボキシレート (化合物 I N-4-2) の製造

化合物 I N-4-1 (63.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.2 mL) に、氷冷下55%水素化ナトリウム (15.6 mg) を加えた。0

℃にて30分間攪拌後、ヨウ化メチル（0.0291 mL）のテトラヒドロフラン溶液（0.30 mL）を滴下した。0℃にて30分間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（35.0 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.66 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.00 (3H, s), 5.09 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.6, 4.4 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

[0240] c) 5-メチル-6,7-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-8(5H)-オン（参考例11）の製造

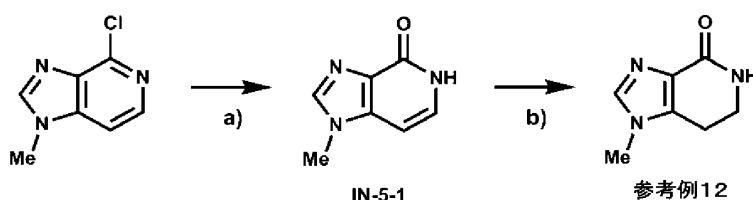
化合物IN-4-2（35.0 mg）のエタノール溶液（2.17 mL）に、氷冷下ラネーニッケル（15.8 mg）を加えた。水素雰囲気下50℃にて5時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、表題化合物（22.3 mg）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.10-3.21 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.56-7.58 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 8.64 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz).

[0241] 参考例12

1-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

[化65]



[0242] a) 1-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン (化合物 I N-5-1) の製造

4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン (100 mg) とギ酸 (1.40 mL) の混合物を5時間加熱還流した。その後、反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (127 mg) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.07 (1H, s), 9.20 (1H, s).

[0243] b) 1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン (参考例12) の製造

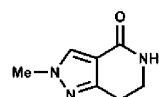
化合物 I N-5-1 (0.106 g), 20%水酸化パラジウム-炭素 (1.25 g) と酢酸 (7.1 mL) の混合物を水素雰囲気下 (1気圧)、70℃で8時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (13.9 mg) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.01-2.91 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.66-3.57 (2H, m), 7.97 (1H, s).

[0244] 参考例13

2-メチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン

[化66]



ピペリジン-2, 4-ジオン (19.0 g)、酢酸 (1.01 g) と N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) の混合物にメチルヒドラジン (7.74 g) を0℃で加え20分間した。その後、室温で1時間攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (44.0 g) を加えた。6

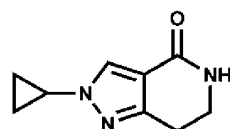
0℃で2時間攪拌後、反応混合物を室温へ冷却し、ジエチルエーテル（100 mL）を加え、0℃で30分間攪拌した。析出した固体をろ取することで、表題化合物（14.4 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.57 (2H, td, J = 6.6, 2.6 Hz), 3.90 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.78 (1H, s).

[0245] 参考例 1 4

2-シクロプロピル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン

[化67]



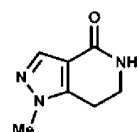
参考例 1 3と同様の手法により、シクロプロピルヒドラジン-塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03-1.15 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55-3.60 (2H, m), 5.56 (1H, brs), 7.87 (1H, s).

[0246] 参考例 1 5

1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン

[化68]



ピペリジン-2, 4-ジオン（500 mg）のエタノール溶液（9.0 mL）に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（632 mg）を加えて2時間還流させた。その後、氷冷下メチルヒドラジン（224 mg）を滴下して2時間室温で攪拌した。その後80℃で1時間攪拌した後、ジエチルエーテル（15 mL）を加えてトリチュレーションし固体をろ取す

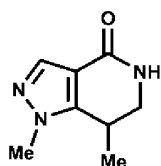
ることで、表題化合物（565 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.63 (2H, td, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 6.10 (1H, s), 7.87 (1H, s).

[0247] 参考例 1 6

1, 7-ジメチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

[化69]



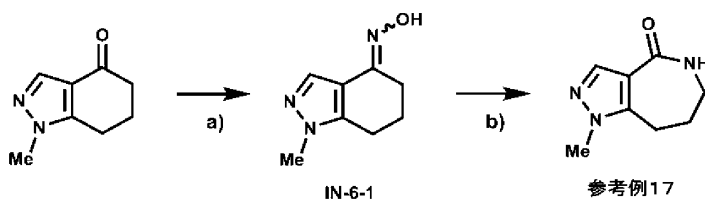
参考例 1 5 と同様の手法により、5-メチル-2, 4-ピペリジンジオンを用いて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 3.29 (1H, dq, $J = 12.5, 2.2$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 5.29 (1H, brs), 7.86 (1H, s).

[0248] 参考例 1 7

1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] アゼピン-4 (1H)-オン

[化70]



[0249] a) N-(1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-イリデン) ヒドロキシルアミン (化合物 IN-6-1) の製造

1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4 (5H)-オン (855 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (475 mg)、酢酸ナトリウム (560 mg) とエタノール (28 mL) の混合物を60℃で14時間攪

拌した。その後、反応混合物をろ過し、濃縮した。濃縮残渣をヘキサン：酢酸エチル（１：１）でトリチュレーションした後、ろ取り乾燥することで、表題化合物（６３５ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.08 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 8.19 (1H, s).

[0250] b) 1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]アゼピン-4 (1H)-オン (参考例17) の製造

化合物IN-6-1 (7.86 g)、トリエチルアミン (9.95 mL) とジクロロメタン (95 mL) の混合物にp-トルエンスルホニルクロライド (10.4 g) を加え、30分間加熱還流した。その後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣に酢酸エチル (18 mL) を加え、80℃で加熱し、固体がすべて溶解したことを確認後、室温へ徐々に冷却し、ヘキサン (18 mL) と酢酸エチル (3.0 mL) を順に加えた。室温で1時間攪拌後、析出した固体をろ取り、ヘキサン：酢酸エチル (2:3, 50 mL) とヘキサン (20 mL) で洗浄し、乾燥することで固体 (13.6 g) を得た。得られた固体 (13.6 g) とトリフルオロ酢酸 (22.9 mL) の混合物を30分間加熱還流した。その後、反応混合物を濃縮し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) で精製した。得られた固体にエタノール (60 mL) を加え、80℃で1時間攪拌後、徐々に室温へ冷却し、0℃で1時間攪拌後、ろ取した。得られた固体をエタノール：ヘキサン (1:1, 10 mL) で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 (5.52 g) を得た。

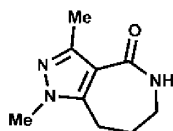
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13–2.20 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.38 (2H, td, $J = 5.0, 5.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.10 (1H, brs), 7.99 (1H, s).

[0251] 参考例18

1, 3-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]

アゼピン-4 (1 H) -オン

[化71]



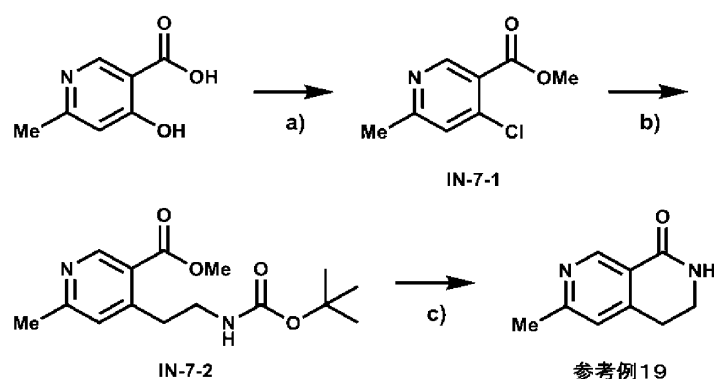
参考例 17 と同様の手法により、1,3-ジメチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-オンから表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.06-2.13 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.26-3.33 (2H, m), 3.69 (3H, s), 6.18 (1H, brs).

[0252] 参考例 19

6-メチル-3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-1 (2 H) -オン

[化72]



[0253] a) メチル 4-クロロ-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (化合物 IN-7-1) の製造

4-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸 (1.00 g) のトルエン溶液 (6.5 mL) に、室温で N,N-ジメチルホルムアミド (0.0200 mL) を加え、続いて塩化オキサリル (3.00 mL) を滴下した。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエン (3.0 mL) を加え、その後 0℃ でメタノール (10 mL) を加えた。室温で 30 分攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後

、減圧濃縮し、表題化合物（1.20 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.27 (1H, s), 8.92 (1H, s).

[0254] b) メチル 4- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } -6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (化合物 IN-7-2) の製造

化合物 IN-7-1 (5.03 g) とトルエン/水 (3:1, 54 mL) の混合物に、室温でカリウム tert-ブチル N-[2-(トリフルオロボラヌイジル) エチル] カルバメイト (10.2 g)、炭酸セシウム (22.1 g)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド ジクロロメタン付加物 (1.98 g) を加えた。窒素雰囲気下、100°Cで3時間攪拌後、反応混合物に水 (55 mL)、酢酸エチル (30 mL) を加えた後、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (7.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.57 (3H, s), 3.11-3.17 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.90 (3H, s), 7.08 (1H, s), 8.97 (1H, s).

[0255] c) 6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H)-オン (参考例 19) の製造

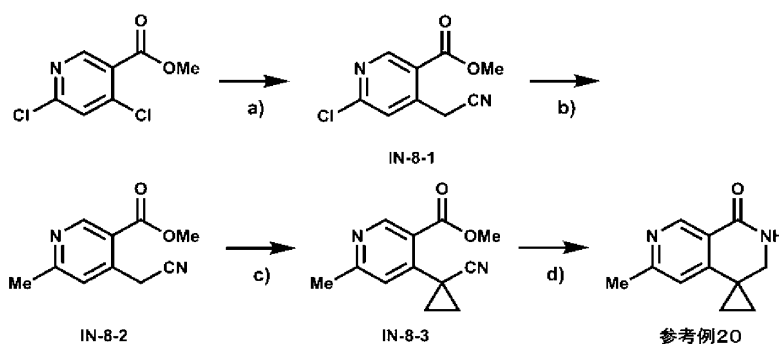
化合物 IN-7-2 (1.25 g) の酢酸エチル/メタノール溶液 (1:1, 4.2 mL) に、室温で4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (21.2 mL, 85.0 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノール (5.0 mL) に溶解させ、室温で28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (3.27 g) を加えた。室温で30分間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に2 mol/L 塩酸 (10.0 mL) を加え、酢酸エチルで水層を洗浄した。水層に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルム/メタノール (4:

1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をエタノール／ヘキサンにてトリチュレーションし、表題化合物 (519 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.59 (2H, td, $J = 6.6, 2.9$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, s), 9.08 (1H, s).

[0256] 参考例 20

6'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-[2, 7]ナフチリジン]-1'-オン
[化73]



[0257] a) メチル 6-クロロ-4-(シアノメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (化合物 IN-8-1) の製造

メチル 4, 6-ジクロロニコチネイト (5.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (49 mL) に、室温で炭酸カリウム (6.71 g) と *tert*-ブチルシアノアセテイト (3.77 g) を加えた。100℃で2時間攪拌後、反応混合物に水 (100 mL) を加えた後、2 mol/L 塩酸 (35 mL) で中和し、トルエン (100 mL × 4) で抽出した。有機層を 0.1 mol/L 塩酸 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒が 300 mL になるまで減圧濃縮し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.462 g) を加えた。100℃で1時間攪拌後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（4.35 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.65 (1H, s), 9.02 (1H, s).

[0258] b) メチル 4-（シアノメチル）-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート（化合物 I N-8-2）の製造

化合物 I N-8-1（2.55 g）の1, 2-ジメトキシエタン溶液（17 mL）に、室温で炭酸カリウム（2.51 g）、トリメチルボロキシシン（5.08 mL）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（1.40 g）を加えた。100℃で2時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（465 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.44 (1H, s), 9.11 (1H, s).

[0259] c) メチル 4-（1-シアノシクロプロピル）-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート（化合物 I N-8-3）の製造

化合物 I N-8-2（101 mg）のアセトニトリル溶液（1.8 mL）に、室温で1, 2-ジブromoエタン（0.0554 mL）、炭酸カリウム（220 mg）を加えた。70℃で48時間攪拌後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（67.1 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (2H, dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz), 1.76 (2H, t, $J = 3.7$ Hz), 2.60 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.18 (1H, s), 9.05 (1H, s).

[0260] d) 6'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[2, 7]ナフチリジン]-1'-オン（参考例20）の製

造

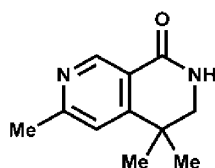
化合物 I N-8-3 (61.0 mg) のエタノール溶液 (3.3 mL) に、氷冷下 50% ラネーニッケル-水懸濁液 (0.17 mL) を加えた。水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (35.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (2H, t, $J = 2.9$ Hz), 1.12 (2H, t, $J = 2.9$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.39 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.40 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

[0261] 参考例 2 1

4, 4, 6-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1 (2H)-オン

[化74]



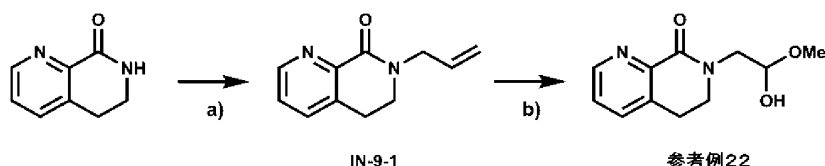
参考例 20 と同様の手法により、化合物 I N-8-2 からヨウ化メチルを用いて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.34 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.52 (1H, brs), 7.09 (1H, s), 9.09 (1H, s).

[0262] 参考例 2 2

7-(2-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8 (5H)-オン

[化75]



[0263] a) 7-(プロペ-2-エン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-8(5H)-オン(化合物I N-9-1)の製造

6,7-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-8(5H)-オン(1.29 g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20 mL)に、氷冷下55%水素化ナトリウム(0.456 g)を加え、1時間攪拌した。その後、ヨウ化アリル(0.949 mL)を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣にトルエンを加え、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で分離精製し、表題化合物(1.97 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.03 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.23-4.29 (2H, m), 5.20-5.32 (2H, m), 5.80-5.95 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 7.7, 4.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

[0264] b) 7-(2-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-8(5H)-オン(参考例22)の製造

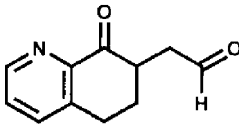
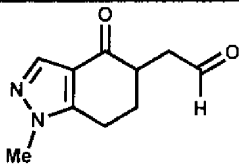
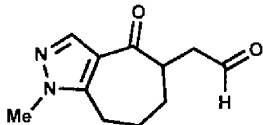
化合物I N-9-1(1.69 g)、テトラヒドロフラン(44 mL)と水(22 mL)の混合物に、氷冷下過ヨウ素酸ナトリウム(4.80 g)と四酸化オスミウム(0.183 g)を加えた。氷冷下6時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、クロロホルム/メタノール(4/1)で洗浄した。ろ液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール(4/1, 50 mL $\times$ 12回)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で分離精製し、表題化合物(1.65 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.02-3.11 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.68 (2H, dd, $J = 13.8, 5.1$ Hz), 3.75-3.89 (2H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 8.68-8.72 (1H, m).

[0265] 参考例 2 3 ~ 2 5

参考例 2 2 に記載の方法に準じ、対応する出発原料を用い、参考例 2 3 ~ 2 5 の化合物を得た。

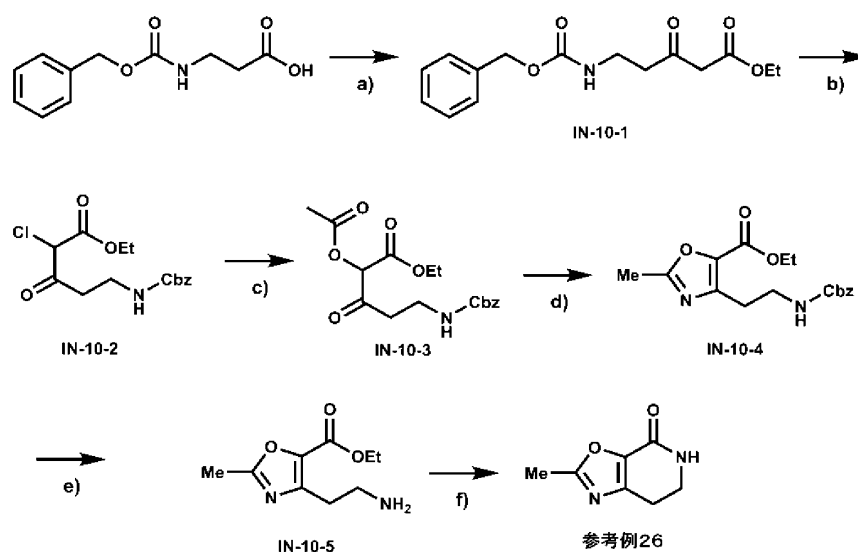
[表15]

参考例	化学構造式	機器分析データ
23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.87-2.04 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.10-3.26 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.58-7.61 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.84 (1H, t, J = 0.8 Hz).
24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.90-2.05 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J = 17.9, 6.9 Hz), 2.87-2.91 (2H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 17.9, 5.5 Hz), 3.82 (3H, s), 7.86 (1H, s), 9.90 (1H, s).
25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.68-1.80 (1H, m), 1.96-2.27 (3H, m), 2.52 (1H, ddd, J = 17.4, 5.5, 0.9 Hz), 2.83-3.00 (2H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 7.90 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 1.4 Hz).

[0266] 参考例 2 6

2-メチル-6, 7-ジヒドロ [1, 3] オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-4 (5H)-オン

[化76]



[0267] a) エチル 5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3-オキソペンタノエート (化合物 I N-10-1) の製造

3- ([(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ) プロピオン酸 (10.0 g) をテトラヒドロフラン (180 mL) に溶解し、カルボニル-1,1'-ジイミダゾール (7.99 g) を加えた。室温で1.5時間攪拌後、マロン酸エチルカリウム (9.91 g) を加えた後、塩化マグネシウム (5.54 g) をゆっくり加えた。15分間攪拌後、50℃で1.5時間加熱攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (8.58 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.08-2.20 (2H, m), 3.22-3.34 (2H, m), 3.98 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.72 (1H, s), 5.00 (2H, s), 5.25 (1H, brs), 7.27-7.37 (5H, m).

[0268] b) エチル 5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -2-クロロ-3-オキソペンタノエート (化合物 I N-10-2) の製造

化合物 I N-10-1 (8.58 g) を塩化メチレン (150 mL) に

溶解し、塩化スルフルル (2.38 mL) を 0℃ で滴下した。0℃ で 2 時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (9.47 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.96–3.03 (2H, m), 3.46–3.53 (2H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.77 (1H, s), 5.09 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 7.29–7.43 (5H, m).

- [0269] c) エチル 2- (アセチルオキシ) -5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3-オキソペンタノエート (化合物 I N-10-3) の製造
化合物 I N-10-2 (1.50 g) をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解し、酢酸 (0.786 mL) とトリエチルアミン (3.19 mL) を加えて室温で終夜攪拌した。その後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (1.57 g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 2.89–2.97 (2H, m), 3.45–3.53 (2H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08 (2H, s), 5.18 (1H, brs), 5.47 (1H, s), 7.30–7.37 (5H, m).

- [0270] d) エチル 4- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) -2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-カルボキシレート (化合物 I N-10-4) の製造

化合物 I N-10-3 (9.11 g) と酢酸アンモニウム (4.00 g) を酢酸 (40 mL) に溶解し、120℃ で 1 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (8.74 g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.47 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.53 (2H, td, J = 6.1, 6.1 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (1H, s), 7.26–7.36 (5H, m).

- [0271] e) エチル 4- (2-アミノエチル) -2-メチル-1, 3-オキサゾール

－５－カルボキシレート（化合物ＩＮ－１０－５）の製造

化合物ＩＮ－１０－４（３．４４ｇ）と５％Pd－C（２．００ｇ）をエタノール（２５ｍＬ）に溶解した。その後、水素雰囲気下室温で２０時間攪拌し、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物（１．７８ｇ）を得た。

¹H-NMR（４００ MHz, CDCl₃） δ ： １．３９（３H, t, J = 7.1 Hz), 2.22（3H, s), 2.51（3H, s), 2.99（2H, dd, J = 10.1, 3.7 Hz), 3.05-3.08（2H, m), 4.38（2H, q, J = 7.2 Hz).

[0272] f) ２－メチル－６，７－ジヒドロ[1, 3]オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン－４（５H）－オン（参考例２６）の製造

化合物ＩＮ－１０－５（０．７４９ｇ）、炭酸カリウム（０．６２７ｇ）、ジメトキシエタン（１．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）の混合物を３日間室温にて攪拌後、溶媒を留去した。その後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（０．３２２ｇ）を得た。

¹H-NMR（４００ MHz, CDCl₃） δ ： 2.55（3H, s), 2.90（2H, t, J = 7.1 Hz), 3.65（2H, td, J = 7.1, 2.3 Hz), 5.96（1H, s).

[0273] 参考例２７～３０

参考例２６に記載の方法に準じ、対応する出発原料を用い、参考例２７～３０の化合物を得た。

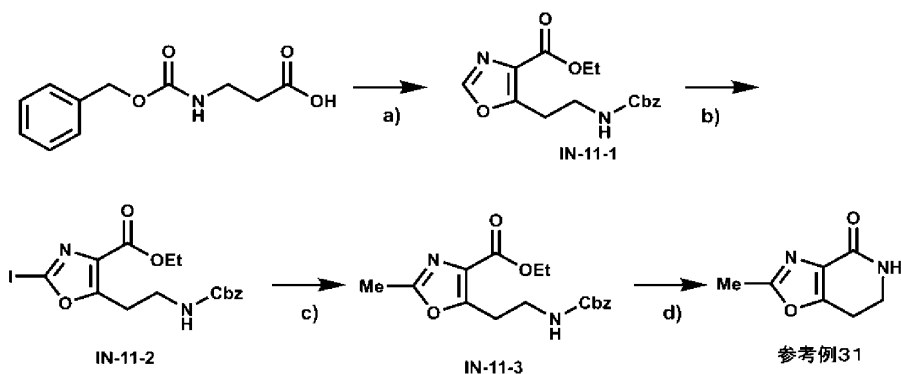
[表16]

参考例	化学構造式	機器分析データ
27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.65 (2H, td, J = 7.1, 2.6 Hz), 5.68 (1H, brs).
28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.65 (2H, td, J = 7.2, 2.6 Hz), 5.50 (1H, brs).
29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10-1.24 (4H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.63 (2H, td, J = 7.1, 2.4 Hz), 5.32 (1H, brs).
30		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.04-2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 9.6, 5.5 Hz), 6.43 (1H, s).

[0274] 参考例 3.1

2-メチル-6,7-ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン

[化77]



[0275] a) エチル 5-((2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレート (化合物 IN-11-1) の製造

3-((2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロピオン酸 (5.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、室温下カルボニル-1,1'-ジイミダゾール (4.00 g) を加えた。室温にて1.5時間撹拌

後、トリエチルアミン (4.06 mL)、イソシアノ酢酸エチル (3.20 mL) を加えた。65℃にて24時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (3.99 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.27 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.53 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00 (1H, brs), 5.05 (2H, s), 7.29–7.33 (5H, m), 7.74 (1H, s).

[0276] b) エチル 5- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2-ヨード-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート (化合物 I N-11-2) の製造

化合物 I N-11-1 (446 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.1 mL) に、-40℃にて1.0 mol/L ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム-テトラヒドロフラン溶液 (3.08 mL) を加えた。-40℃にて15分攪拌後、0.5 mol/L 塩化亜鉛-テトラヒドロフラン溶液 (6.17 mL) を加え、45分間で0℃まで昇温させた後、ヨウ素 (462 mg) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (510 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.27 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 7.32 (5H, dd, J = 10.1, 8.3 Hz).

[0277] c) エチル 5- (2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} エチル) -2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート (化合物 I N-11-3) の製造

化合物 I N-11-2 (265 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL) に、室温下炭酸カリウム (247 mg)、トリメチルボ

ロキシシ (97.0 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (68.9 mg) を加えた。マイクロウェーブ照射下 120℃ にて 1.5 時間反応させた後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (100 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 3.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.46 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.00-5.03 (1H, br s) 7.27-7.35 (5H, m).

[0278] d) 2-メチル-6,7-ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン (参考例31) の製造

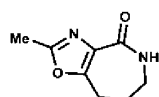
化合物 IN-11-3 (710 mg) のエタノール溶液 (11 mL) に、室温下パラジウム炭素 (227 mg) を加えた。水素雰囲気下室温にて 15 時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣 (423 mg) の 1,2-ジメトキシエタン/水溶液 (1/1, 1.9 mL) に、室温下炭酸カリウム (384 mg) を加えた。室温にて 2 日間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (209 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.64 (2H, td, J = 7.1, 2.5 Hz), 5.40 (1H, brs).

[0279] 参考例32

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]オキサゾロ[4,5-c]アゼピン-4-オン
[化78]



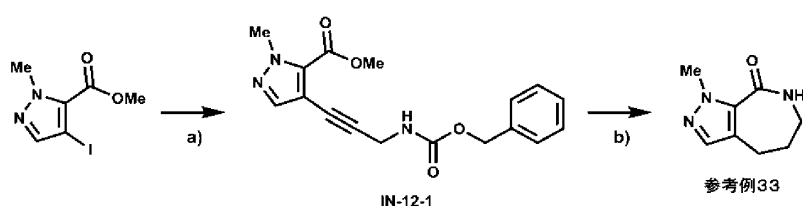
参考例31と同様の手法により、4-([(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ) ブタン酸から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07–2.13 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.37 (2H, dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz), 6.12 (1H, brs).

[0280] 参考例 33

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] アゼピン-8 (1H)-オン

[化79]



[0281] a) メチル 4- (3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロプ-1-イン-1-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (化合物 IN-12-1) の製造

メチル 4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (600 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) に、ベンジルプロプ-2-イン-1-イルカルバメイト (640 mg)、トリエチルアミン (2.20 mL)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (158 mg) とヨウ化銅 (I) (43.0 mg) を加え、90℃で3時間攪拌した。その後、反応混合物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル/トルエン (1/1) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (610 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.24 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.99 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.29–7.43 (5H, m), 7.54 (1H, s).

[0282] b) 1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] アゼピン-8 (1H)-オン (参考例 33) の製造

化合物 IN-12-1 (610 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に

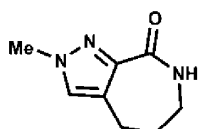
10%パラジウム-炭素 (600 mg) を加え、水素雰囲気下 (0.3 MPa) で6時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、濃縮した。得られた残渣のエタノール溶液 (10 mL) にトリエチルアミン (0.519 mL) を加え、140時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99-2.07 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 4.14 (3H, s), 5.93 (1H, brs), 7.31 (1H, s).

[0283] 参考例 3 4

2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] アゼピ
ン-8 (2H) -オン

[化80]



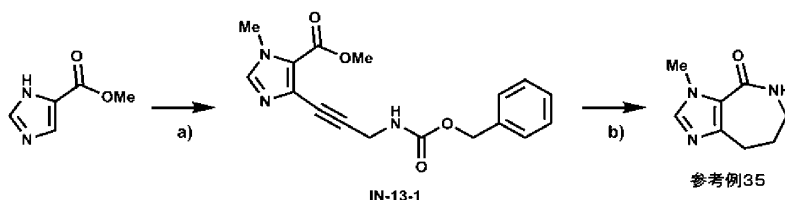
参考例 3 3 と同様の手法により、メチル 4-ヨード-1-メチル-1H-
ピラゾール-3-カルボキシレートから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00-2.09 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.33-3.40 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.11 (1H, brs), 7.23 (1H, s).

[0284] 参考例 3 5

3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピ
ン-4 (3H) -オン

[化81]



[0285] a) メチル 4- (3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} プロ

ー１－インー１－イル)ー１－メチルー１Ｈ－イミダゾールー５－カルボキシレート(化合物ⅠN-13-1)の製造

メチル ４－イミダゾールカルボキシレート (375 mg)、N-ブロモスクシンイミド (529 mg) とアセトニトリル (15 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) で分離精製した。得られた精製物 (0.267 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (6.5 mL) に、氷冷下5.5%水素化ナトリウム (0.0680 g) を加えた。氷冷下、30分間攪拌後、ヨードメタン (0.277 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えた後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) で分離精製した。得られた精製物 (176 mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル) プロパルギルアミン (228 mg)、ヨウ化銅 (Ⅰ) (15.3 mg)、トリエチルアミン (0.569 g)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (Ⅰ) ジクロライド (56.4 mg) とN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、100℃で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (101 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.79-3.91 (5H, m), 4.27 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.13 (3H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 7.49-7.61 (1H, m).

[0286] b) 3-メチルー5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピンー4 (3H) -オン (参考例35) の製造

化合物ⅠN-13-1 (101 mg), 20%水酸化パラジウム-炭素 (0.173 g) とメタノール (1.7 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物をろ過後、濃縮した。得られた残渣 (60.9 mg)、トリエチルアミン (125 mg) とエタノール (1.6 mL) の混合物を100℃で72時間攪拌した。反応混合物を濃縮

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物（6.6 mg）を得た。

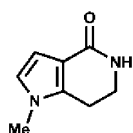
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.97-2.08 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.71 (1H, s).

[0287] 参考例 3.6

1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-c]

ピリジン-4-オン

[化82]



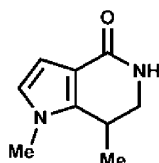
2, 4-ピペリジンジオン (200 mg)、メチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (253 mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (33.6 mg) とトルエン (8.8 mL) の混合物をDean-Stark装置存在下、140℃で1時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、室温にてトリフルオロ酢酸 (1.6 mL) を加えた。室温で24時間攪拌後、トルエンを加え、溶媒を共沸して留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で分離精製し、表題化合物 (194 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.81 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.55-3.62 (5H, m), 5.34 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

[0288] 参考例 3.7

1, 7-ジメチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-オン

[化83]



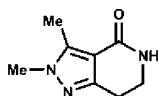
参考例 36 と同様の手法により、5-メチル-2,4-ピペリジンジオンを用いて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J = 13.1, 5.3$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.82 (1H, brs).

[0289] 参考例 38

2,3-ジメチル-2,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン

[化84]



ピペリジン-2,4-ジオン (10.0 g, 88.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (44 mL) に、氷冷下メチルヒドラジン (4.70 mL, 88.0 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物に N, N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (65.4 mL, 442 mmol) を加えた。130℃にて3時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール) にて精製し、表題化合物 (11.2 g) を得た。

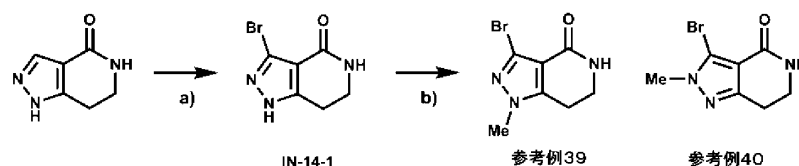
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, td, $J = 6.6, 2.8$ Hz), 3.74 (3H, s), 5.34 (1H, s).

[0290] 参考例 39 と参考例 40

3-ブromo-1-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン (参考例 39)

3-ブロモ-2-メチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ
[4, 3-c]ピリジン-4-オン (参考例40)

[化85]



[0291] a) 3-ブロモ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン (化合物 I N-14-1) の製造

1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン (600 mg)、酢酸ナトリウム (1.44 g)、エタノール (21 mL) および水 (14 mL) の混合物に、氷冷下臭素 (0.451 mL) を加えた。氷冷下2時間攪拌後、さらに酢酸ナトリウム (1.44 g) と臭素 (0.451 mL) を加えた。さらに、氷冷下2時間攪拌後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、セライトろ過し、減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解させ、不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (1.02 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2.96 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.9 Hz).

[0292] b) 3-ブロモ-1-メチル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン (参考例39) および3-ブロモ-2-メチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン (参考例40) の製造

化合物 I N-14-1 (1.02 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、室温で炭酸カリウム (1.31 g)、ヨウ化メチル (0.354 mL) を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、参考例39 (341 mg) および参考例40 (205 m

g)を得た。

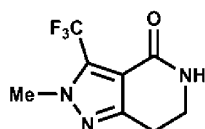
参考例 39 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 2.88 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.37 (2H, td, $J = 6.9, 2.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 7.34 (1H, brs).

参考例 40 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 2.73 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.34 (2H, td, $J = 6.6, 3.1$ Hz), 3.78 (3H, s), 7.47 (1H, brs).

[0293] 参考例 4 1

2-メチル-3-(トリフルオロメチル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン

[化86]



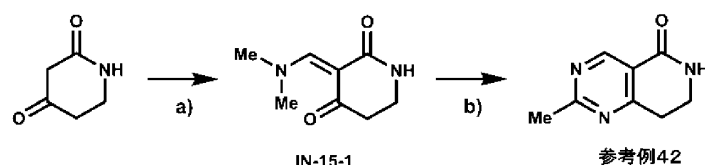
参考例 13の化合物 (100 mg)、ビス((トリフルオロメチル)スルフィニル)オキシジンク (439 mg)、ジクロロメタン (3.0 mL) と水 (1.2 mL) の混合物に 70% 2-ヒドロペルオキシド-2-メチルプロパン水溶液 (0.362 mL) を氷冷下滴下した。室温で 16 時間攪拌後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を反応混合物に加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (0.0400 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.92 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.56 (2H, td, $J = 6.6, 3.2$ Hz), 4.04 (3H, q, $J = 1.4$ Hz), 5.79 (1H, brs).

[0294] 参考例 4 2

2-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

[化87]



[0295] a) (3E)-3-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピペリジン-2,4-ジオン (化合物 I N-15-1) の製造

ピペリジン-2,4-ジオン (2.50 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.52 mL) を加え、90℃で4時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、表題化合物 (3.72 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 2.28 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.05 (3H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 3.28 (3H, s), 7.12 (1H, brs), 7.82 (1H, s).

[0296] b) 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン (参考例42) の製造

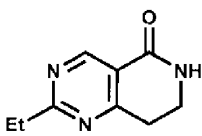
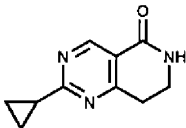
化合物 I N-15-1 (150 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (300 mg)、アセトアミジン-水和物 (101 mg) とエタノール (4.5 mL) の混合物を100℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (87.9 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.78 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, td, J = 6.6, 2.8 Hz), 5.97 (1H, s), 9.15 (1H, s).

[0297] 参考例43～44

参考例42に記載の方法に準じ、対応する試薬を用い、参考例43～44の化合物を得た。

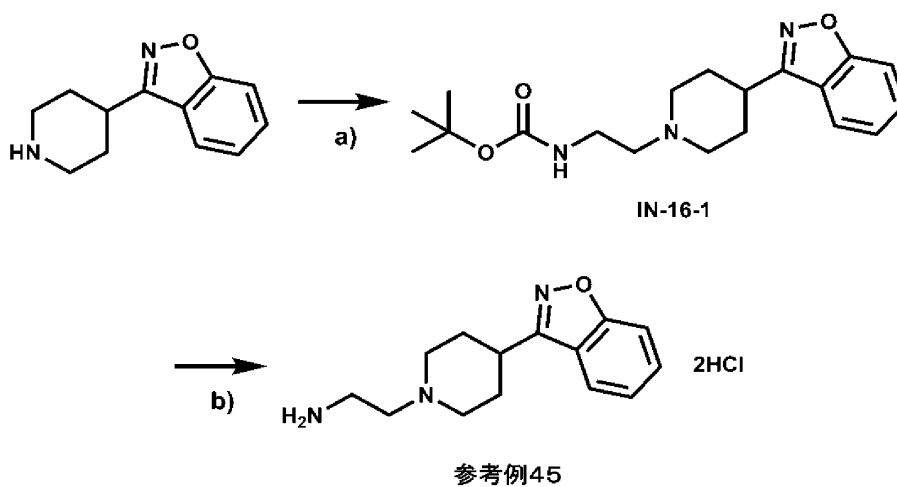
[表17]

参考例	化学構造式	機器分析データ
43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.02 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, td, J = 6.6, 2.8 Hz), 6.05 (1H, brs), 9.17 (1H, s).
44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10-1.20 (2H, m), 1.20-1.28 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.65 (2H, td, J = 6.6, 2.6 Hz), 6.39 (1H, brs), 9.05 (1H, s).

[0298] 参考例45

2-[4-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-アミン 二塩酸塩

[化88]



[0299] a) tert-ブチル {2-[4-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}カルバメート (化合物IN-16-1) の製造

3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (3.00 g)、テトラヒドロフラン (56 mL) と水 (18 mL) の混合物に tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメイト (6.65 g)、テトラブチ

ルアンモニウムブロミド (0.956 g) と炭酸カリウム (10.3 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (5.70 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.05-2.13 (4H, m), 2.13-2.25 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.00-3.16 (3H, m), 3.21-3.33 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 7.28-7.33 (1H, m), 7.51-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0300] b) 2-[4-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-アミン 二塩酸塩 (参考例45) の製造

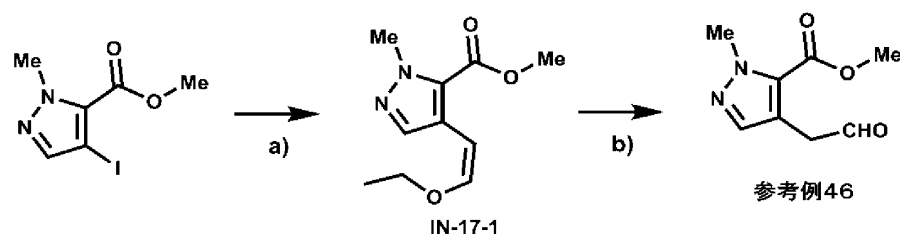
参考例8の製造と同様の手法により、化合物IN-16-1から表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 2.16-2.32 (2H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 3.15-3.29 (1H, m), 3.30-3.44 (4H, m), 3.45-3.59 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.46 (3H, brs), 11.35 (1H, brs).

[0301] 参考例46

メチル 1-メチル-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

[化89]



[0302] a) メチル 4-[(Z)-2-エトキシエテニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (化合物 I N-17-1) の製造

化合物 I N-12-1 の製造と同様の手法により、メチル 4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.13 (3H, s), 5.79 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.02 (1H, s).

[0303] b) メチル 1-メチル-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (参考例 46) の製造

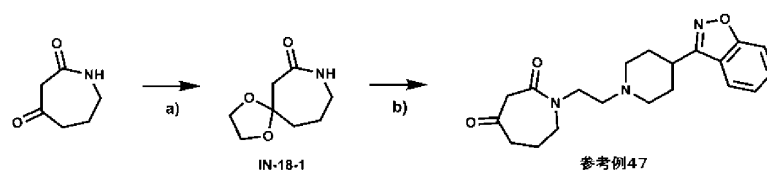
化合物 I N-17-1 (95.8 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.1 mL) に、1 mol/L 塩酸 (1.1 mL) を氷冷下に加え、40℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (79.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.19 (3H, s), 7.42 (1H, s), 9.68 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

[0304] 参考例 47

1-{2-[4-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}アゼパン-2,4-ジオン

[化90]



[0305] a) 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.6]ウンデカン-7-オン (化合物 I N-18-1) の製造

アゼパン-2,4-ジオン (1.07 g) のトルエン溶液 (15 mL) にエタン-1,2-ジオール (0.570 mL) とメタンスルホン酸 (0.

0.270 mL) を加え、Dean-Stark 装置下、4 時間加熱還流した。反応混合物を室温へ冷却し、ヘキサン (15 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌後、析出した固体をろ取しトルエン/ヘキサン = 1 / 1 (2.0 mL) で洗浄し、表題化合物 (1.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82-1.90 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.83 (2H, s), 3.24-3.31 (2H, m), 3.93-4.11 (4H, m), 5.95 (1H, brs).

[0306] b) 1 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソオキサゾール-3 - イル) ピペリジン-1 - イル] エチル} アゼパン-2, 4 - ジオン (参考例 47) の製造

化合物 IN-18-1 (375 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (4.4 mL) に、氷冷下 55% 水素化ナトリウム (96.0 mg) を加えた。氷冷下、20 分間攪拌後、参考例 3 の化合物 (580 mg) とヨウ化カリウム (109 mg) を加え、50°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残留した N, N - ジメチルホルムアミドを留去するため、残渣にトルエン添加による濃縮作業を 2 回繰り返した。得られた濃縮残渣にテトラヒドロフラン (7.3 mL) と 6 mol/L 塩酸 (7.30 mL) を加え、60°C で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 7 以上に調整後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (630 mg) を得た。

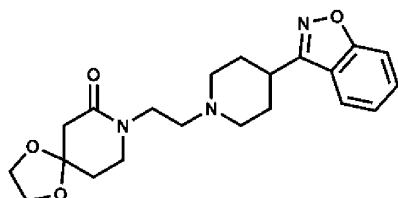
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.15 (6H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.02-3.14 (3H, m), 3.55 (2H, s), 3.62 (4H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0307] 参考例 48

8 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソオキサゾール-3 - イル) ピペリジ

ン-1-イル] エチル} -1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4. 5] デ
カン-7-オン

[化91]



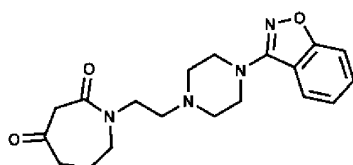
実施例 47 と同様の手法により、ピペリジン-2, 4-ジオンを用いて表
題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.89-1.97 (2H, m), 2.01-2.08 (4H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.59 (2H, s), 3.04-3.08 (3H, m), 3.45 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.92-4.00 (4H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m).

[0308] 参考例 49

1 - {2 - [4 - (1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) ピペラジ
ン-1-イル] エチル} アゼパン-2, 4-ジオン

[化92]



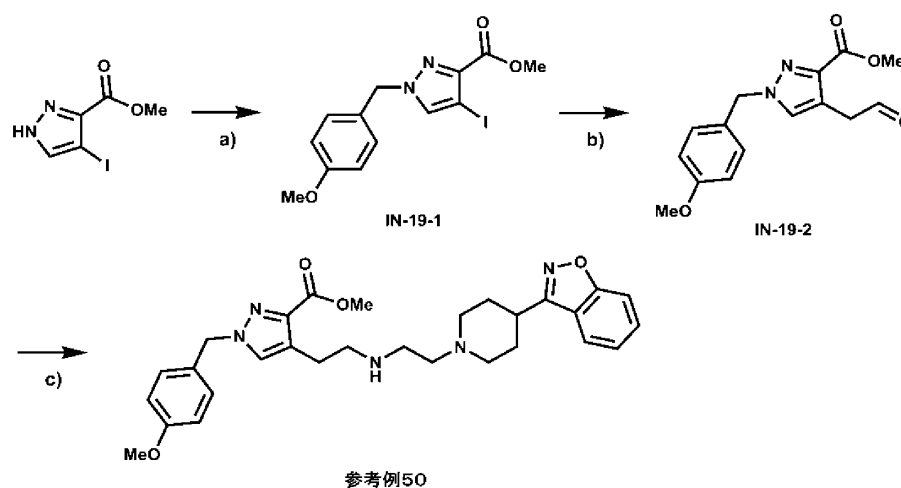
化合物 I N-18-1 (1.20 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶
液 (20 mL) に、氷冷下 55% 水素化ナトリウム (0.421 g) を加
えた。氷冷下、30 分攪拌後、参考例 1 の化合物 (1.86 g) とヨウ化カ
リウム (0.582 g) を加え、60°C で 4 時間攪拌した。その後、反応混
合物に 2 mol/L 塩酸を加えて 90°C で 1 時間攪拌した。その後、反応液
に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を pH 9 になるまで加えて、クロロ
ホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メ

タノール)で分離精製し、表題化合物(1.17 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.06-2.11 (1H, m), 2.62-2.73 (7H, m), 3.54 (4H, t, J = 10.3 Hz), 3.64 (4H, tt, J = 8.3, 4.8 Hz), 4.81 (4H, s), 7.22 (1H, ddd, J = 8.3, 8.0, 0.9 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz).

[0309] 参考例50

メチル 4-[2-({2-[4-(1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}アミノ)エチル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート
[化93]



[0310] a) メチル 4-ヨード-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(化合物IN-19-1)の製造

メチル 4-ヨード-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(413 mg)とアセトニトリル(8.2 mL)の混合物に炭酸カリウム(339 mg)と4-メトキシベンジルクロリド(0.268 mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で分離精製し、表題化合物(467 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.38 (1H, s).

[0311] b) メチル 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (化合物 I N-19-2) の製造

参考例 46 と同様の手法により、化合物 I N-19-1 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 0.9$ Hz), 3.93 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (1H, s), 9.72 (1H, t, $J = 1.4$ Hz).

[0312] c) メチル 4-[2-({2-[4-(1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル} アミノ)エチル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (参考例 50) の製造

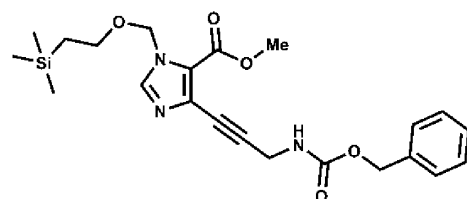
参考例 45 の化合物 (105 mg) のジクロロメタン溶液 (1.7 mL) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.144 mL) を加え、室温で 5 分間攪拌した。その後、化合物 I N-19-2 (47.6 mg) と酢酸 (0.0283 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (70.0 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で分離精製し、表題化合物 (26.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99-2.23 (6H, m), 2.52 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 10.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.98-3.12 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0313] 参考例 5 1

メチル 4-（3- { [（ベンジルオキシ）カルボニル] アミノ} プロパ-1-イン-1-イル）-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1 H-イミダゾール-5-カルボキシレート

[化94]



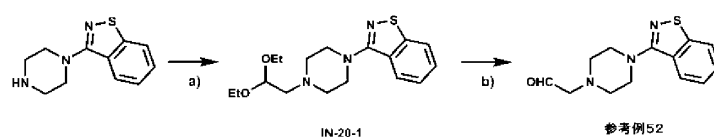
メチル 4-ブromo-1 H-イミダゾール-5-カルボキシレート（450 mg）、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロライド（5.49 g）、トリエチルアミン（3.33 g）とアセトニトリル（11 mL）の混合物を室温で3時間撹拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製した。得られた精製物（528 mg）、N-（ベンジルオキシカルボニル）プロパルギルアミン（596 mg）、ヨウ化銅（I）（60.0 mg）、トリエチルアミン（1.59 g）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロライド（221 mg）とN,N-ジメチルホルムアミド（7.9 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で1.5時間撹拌した。その後、反応混合物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で分離精製し、表題化合物（401 mg）を得た。

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：-0.08-0.01（9H, m），0.81-0.99（2H, m），1.99-2.08（3H, m），3.42-3.65（2H, m），3.77-3.96（2H, m），4.04-4.18（2H, m），4.96-5.22（2H, m），7.28-7.42（5H, m），7.72（1H, s）。

[0314] 参考例 5 2

[4-（1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル）ピペラジン-1-イル] アセトアルデヒド

[化95]



[0315] a) 3-[4-(2,2-ジエトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1,2-ベンゾイソチアゾール (化合物 I N-20-1) の製造

3-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール (2.00 g) のアセトニトリル溶液 (9.1 mL) に2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン (2.16 g)、炭酸カリウム (2.52 g) とヨウ化カリウム (0.151 g) を加えた。13時間加熱還流後、酢酸エチル (30 mL) を反応混合物に加え、ろ過し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で分離精製し、表題化合物 (3.04 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (6H, t, J = 6.9 Hz), 2.63 (2H, d, J = 5.0 Hz), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.50-3.61 (6H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.69 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0316] b) [4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]アセトアルデヒド (参考例52) の製造

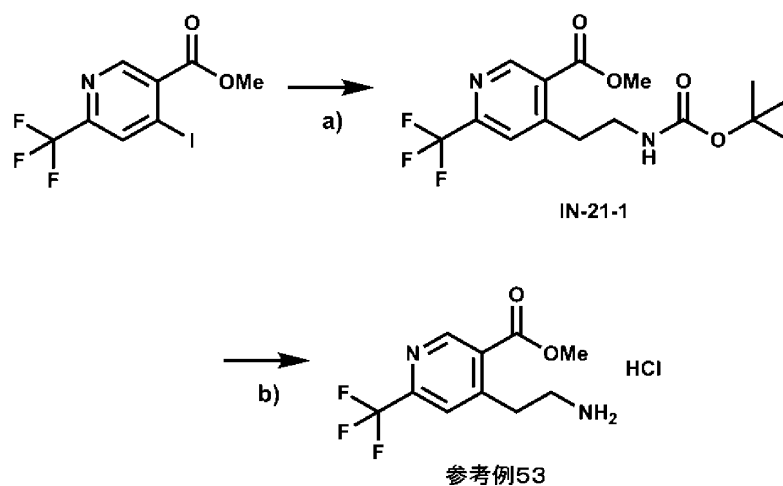
化合物 I N-20-1 (3.04 g) に47%臭化水素酸 (15.0 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水 (40 mL) に注ぎ、20%水酸化ナトリウム水溶液 (27 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過して濃縮し、表題化合物 (2.48 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.77 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.27 (2H, d, J = 1.4 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5.0 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.75 (1H, t, J = 1.4 Hz).

[0317] 参考例 5 3

メチル 4- (2-アミノエチル) -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシレート 一塩酸塩

[化96]



[0318] a) メチル 4- {2- [(t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシレート (化合物 I N-21-1) の製造

化合物 I N-7-2 の製造と同様の手法により、メチル 4-ヨード-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボキシレートから表題化合物を得た。

。

LC-MS: R.T. = 1.693 min ObsMS = 249 [M+1]

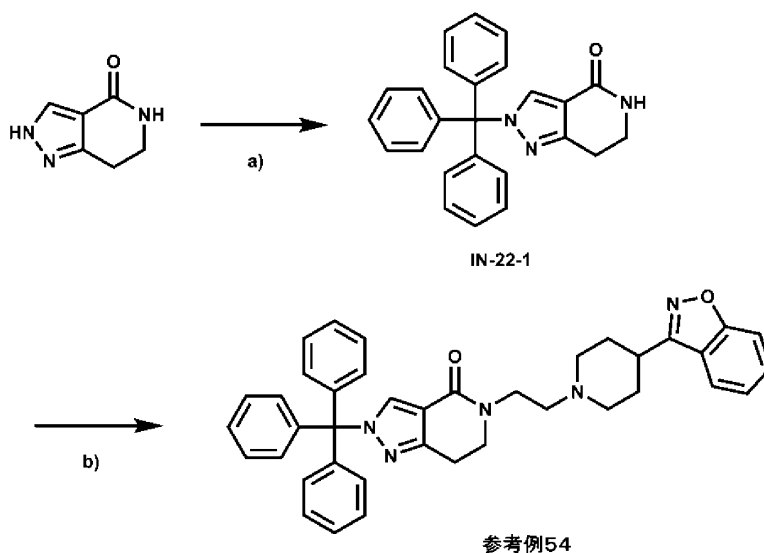
[0319] b) メチル 4- (2-アミノエチル) -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシレート 一塩酸塩 (参考例 5 3) の製造

化合物 I N-21-1 (1.13 g)、酢酸エチル (3.0 mL) とメタノール (6.0 mL) の混合物に 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル (20 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、表題化合物 (0.942 g) を得た。

LC-MS: R.T. = 1.002 min ObsMS = 249 [M+1]

[0320] 参考例 5 4

5 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] エチル} - 2 - (トリフェニルメチル) - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - オン
[化97]



[0321] a) 2 - (トリフェニルメチル) - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - オン (化合物 I N - 22 - 1) の製造

6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 (5 H) - オン (0.500 g) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (7.0 mL) にトリエチルアミン (0.762 mL)、トリチルクロライド (1.02 g) を加えた。室温で18時間攪拌後、反応混合物に水とヘキサンを加え、析出した固体をろ取することで、表題化合物 (0.796 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 2.77 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.36-3.41 (2H, m), 7.03-7.09 (6H, m), 7.33-7.41 (9H, m), 7.46-7.50 (2H, m).

[0322] b) 5 - {2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] エチル} - 2 - (トリフェニルメチル) - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - オン (参考例54) の製造

実施例 3 と同様の手法により、参考例 3 の化合物と化合物 I N - 2 1 - 1 から、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 1.76-1.88 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.99-3.06 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.04-7.10 (6H, m), 7.32-7.41 (10H, m), 7.49 (1H, s), 7.59-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0323] 試験例 1 : ヒト型 5-HT_{1A}受容体、ヒト型 5-HT_{2A}受容体およびヒト型 D₂受容体に対する結合活性評価

本発明化合物のヒト型 5-HT_{1A}受容体、ヒト型 5-HT_{2A}受容体およびヒト型 D₂受容体に対する結合親和性を、以下の方法により測定した。

ヒト型 5-HT_{1A}受容体、ヒト型 5-HT_{2A}受容体およびヒト型 D₂受容体を発現させた CHO 細胞膜画分はパーキンエルマー社より購入した。結合評価試験においては、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被験化合物、緩衝液にて希釈した各種受容体膜標本、および 5-HT_{1A}受容体については [^3H] 8-OH-DPAT、5-HT_{2A}受容体については [^3H] Ketanserin、D₂受容体については [^3H] Spiperone (以上、全てパーキンエルマー社製) を混合し、それぞれ室温にて 60 分インキュベーションした後、0.3% ポリエチレンイミン溶液でコーティングしたガラス繊維フィルタープレート (Multiscreen FB, ミリポア社製) 上に速やかに添加し吸引濾過した。液体シンチレーションカウンター (パーキンエルマー社製) を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定した。次式により、結合阻害率を算出した。

[0324]
$$5\text{-HT}_{1A}\text{受容体に対する結合阻害率 (\%)} = 100 - 100 \times \{(\text{被験物質存在下での } [^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L } 8\text{-OH-DPAT 存在下での } [^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT 結合量})\} / \{(\text{被験物質非存在下での } [^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L } 8\text{-OH-DPAT 存在下での } [^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT 結合量})\}$$

[0325] $5-HT_{2A}$ 受容体に対する結合阻害率 (%) = $100 - 100 \times \{(\text{被験物質存在下での} [^3H]\text{Ketanserin 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L Mianserin 存在下での} [^3H]\text{Ketanserin 結合量})\} / \{(\text{被験物質非存在下での} [^3H]\text{Ketanserin 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L Mianserin 存在下での} [^3H]\text{Ketanserin 結合量})\}$

[0326] D_2 受容体に対する結合阻害率 (%) = $100 - 100 \times \{(\text{被験物質存在下での} [^3H]\text{Spiperone 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L Spiperone 存在下での} [^3H]\text{Spiperone 結合量})\} / \{(\text{被験物質非存在下での} [^3H]\text{Spiperone 結合量}) - (10 \mu\text{mol/L Spiperone 存在下での} [^3H]\text{Spiperone 結合量})\}$

[0327] IC_{50} 値は、Hill 解析 (Physiology, 1910, 40, 190-200) により算出した。また、各化合物の K_i は次式により算出した。

$$\text{結合阻害定数 } (K_i) = IC_{50} / (1 + S / K_d)$$

ここにおいて、 S は添加したリガンドの濃度を表す。 K_d 値はリガンドの膜に対する結合解離定数を表し、別途同じ細胞膜を用いて実施した飽和結合実験より算出された値を用いた。 K_i 値が小さいほど、受容体に対する結合性が強いことを意味する。

[表18-1]

実施例	5-HT _{1A} Ki (nmol/L)	5-HT _{2A} Ki (nmol/L)	D ₂ Ki (nmol/L)	D ₂ Ki/ 5-HT _{1A} Ki	D ₂ Ki/ 5-HT _{2A} Ki
1	21.49	49.00	4958	231	101
2	0.03	0.46	128	3765	278
3	2.70	2.30	1262	467	549
4	9.82	2.40	481	49	200
5	5.78	52.00	7834	1355	151
6	2.58	68.00	8390	3258	123
7	1.46	2.63	265	181	101
8	1.66	1.65	461	277	279
9	18.40	2.24	591	32	264
10	19.99	0.49	442	22	910
11	2.95	1.29	316	107	245
12	7.03	2.80	311	44	111
13	13.10	8.40	483	37	58
14	0.15	1.68	136	899	81
15	0.51	12.00	1556	3071	130
16	18.60	14.00	34023	1829	2430
17	3.46	3.44	689	199	200
18	10.58	3.70	1289	122	348
19	0.75	1.40	690	916	493
20	0.77	2.40	1889	2451	787
21	8.62	2.20	2122	246	965
22	4.10	4.40	2600	634	591
23	9.14	6.00	878	96	146
24	13.23	3.55	230	17	65
25	0.19	3.01	207	1070	69
26	1.52	1.92	223	147	116
27	6.04	3.00	230	38	77
28	13.76	1.40	148	11	106
29	0.68	0.23	143	210	613
30	1.76	0.76	103	58	136
31	0.08	0.47	99	1194	209
32	123.91	60.00	48923	395	815
33	9.35	8.00	1008	108	126

[表18-2]

34	6.99	0.70	1398	200	1997
35	3.30	9.30	1290	391	139
36	0.45	0.62	903	2007	1456
37	2.68	0.37	267	100	715
38	13.46	4.44	425	32	96
39	0.84	3.82	1861	2211	488
40	8.47	4.86	376	44	77
41	10.94	2.12	131	12	62
42	2.19	3.39	119	54	35
43	1.30	0.93	222	171	239
44	0.22	0.33	121	558	367
45	1.27	3.10	598	472	193
46	4.78	2.80	715	150	255
47	16.91	17.86	130	8	7
48	4.76	5.00	574	121	115
49	1.47	1.80	690	470	383
50	1.25	3.92	825	662	210
51	0.23	4.20	993	4283	236
52	0.74	4.70	479	643	102
53	6.69	4.02	1081	162	269
54	2.75	6.50	1683	612	259
55	13.63	1.30	697	51	536
56	77.98	0.11	494	6	4323
57	60.90	7.60	973	16	128
58	6.90	2.60	780	113	300
59	1.99	0.45	125	63	278
60	13.67	1.10	260	19	236
61	1.70	0.23	134	79	583
62	0.10	0.92	222	2241	241
63	6.50	0.69	791	122	1146
64	17.42	1.20	430	25	358
65	0.90	0.15	222	245	1480
66	8.68	2.60	841	97	323
67	1.17	1.50	1050	896	700
68	4.11	4.00	853	208	213
69	10.37	1.00	360	35	360

[表18-3]

70	14.08	1.50	867	62	578
71	2.64	2.50	305	115	122
72	9.47	7.80	1034	109	133
73	0.97	0.54	234	242	433
74	3.48	0.38	210	60	549
75	2.39	1.10	210	88	191
76	6.48	2.80	472	73	169
77	0.24	0.96	605	2540	630
78	0.46	0.52	343	750	660
79	0.19	0.81	239	1244	295
80	4.50	2.80	1136	252	406
81	27.90	10.00	9302	333	930
82	0.61	0.87	361	593	415
83	11.30	4.00	2782	246	696
84	4.63	4.50	954	206	212
85	100.55	5.30	1071	11	202
86	9.90	3.30	1211	122	367
87	0.12	1.60	94	767	59
88	6.30	10.00	916	145	92
89	3.44	8.00	2250	654	281
90	6.77	8.40	1074	159	128
91	0.57	1.59	103	181	65
92	5.19	2.45	738	142	301
93	9.36	1.30	826	88	635
94	5.24	1.20	236	45	197
95	7.91	5.80	2582	326	445
96	11.84	7.25	103	9	14
97	17.55	2.69	136	8	51
98	11.60	1.77	312	27	176
99	21.49	1.57	280	13	178
100	6.35	5.30	6945	1094	1310
101	60.12	1.90	1022	17	538
102	0.25	2.00	852	3408	426
103	0.47	0.80	129	274	161
104	0.41	0.69	93	226	135
105	6.00	1.10	194	32	176

[表18-4]

106	1.63	0.46	804	492	1748
107	0.08	0.40	244	3185	607
108	0.16	0.75	163	1009	217
109	4.30	4.20	601	140	143
110	1.63	2.60	1015	623	390
111	0.91	1.90	1007	1105	530
112	1.58	1.30	169	107	130
113	14.42	3.70	5402	375	1460
114	11.30	2.20	309	27	140
115	1062.88	1.07	>10000	>9.4	>9352.5
116	127.78	26.00	>10000	>78.3	>384.6
117	36.56	19.00	1743	47.7	91.7
118	73.08	10.00	276	3.8	27.6
119	3.90	0.48	105	26.9	217.0
120	339.61	91.00	>10000	>29.4	>109.9
121	60.88	105.00	54	0.9	0.5
122	24.03	8.00	537	22.4	67.2
123	161.91	1.43	1704	10.5	1195.9
124	1039.30	77.00	>10000	>9.6	>129.9
125	13.93	0.27	87	6.3	323.0
126	15.88	0.45	93	5.9	206.3
127	35.74	1.01	203	5.7	200.0
128	83.18	2.14	625	7.5	292.0
129	51.43	20.00	1220	23.7	61.0
130	23.79	5.96	541	22.7	90.8
131	279.43	12.00	>10000	>35.8	>833.3
132	16.01	9.82	750	46.8	76.4
133	327.32	0.95	914	2.8	960.1
134	65.30	4.21	310	4.7	73.5
135	1.40	1.00	62	44.5	62.5
136	75.85	3.20	2303	30.4	719.6
137	186.32	11.23	1082	5.8	96.4
138	27.59	1.61	76	2.8	47.1
139	20.32	2.30	635	31.3	276.1
140	167.93	118.00	>10000	>59.5	>84.7

[表18-5]

141	4.16	173.00	>10000	>2405.7	>57.8
142	1.83	164.00	>10000	>5452.0	>61.0
143	26.48	15.00	402	15.2	26.8
144	127.02	27.00	>10000	>78.7	>370.4
145	38.08	1.15	335	8.8	291.1
146	3.02	10.67	772	255.8	72.4
147	124.21	124.00	>10000	>80.5	>80.6
148	156.36	43.19	>10000	>64.0	>231.5
149	184.32	217.12	>10000	>54.3	>46.1
150	5.36	3.09	188	35.1	60.8
151	1.16	2.77	3706	3192.0	1340.3
152	0.38	11.43	2311	6051.2	202.2
153	578.00	12.00	>10000	>17.3	>833.3
154	20.19	13.08	718	35.6	54.9
155	14.04	4.01	114	8.1	28.4
156	5.17	8.59	743	143.6	86.5
157	2.12	14.51	641	302.1	44.2
158	216.60	0.84	327	1.5	388.7
159	254.92	5.83	373	1.5	64.0
160	20.19	0.71	170	8.4	240.3
161	202.67	1.68	216	1.1	128.4
162	13.82	1.13	508	36.7	448.1
163	2.40	1.05	766	319.5	728.5
164	11.67	6.47	819	70.2	126.7
165	0.74	1.20	76	103.4	63.3
166	0.17	2.31	139	820.1	60.2
167	0.14	0.87	71	525.2	81.5
168	1.02	0.18	145	141.4	786.3
169	44.24	0.60	1920	43.4	3177.2
170	35.16	2.45	1681	47.8	686.1
171	16.00	2.60	1405	87.8	540.5
172	3.33	2.44	384	115.1	157.1
173	38.59	22.83	>10000	>259.1	>438.0
174	78.09	71.68	>10000	>128.0	>139.5
175	17.80	13.83	3475	195.2	251.4
176	5.10	8.45	248	48.6	29.3

[表18-6]

177	5.63	4.86	237	42.1	48.7
178	530.03	179.18	>10000	>18.9	>55.8
179	283.45	22.85	>10000	>35.3	>437.6
180	32.18	4.28	1555	48.3	363.5
181	48.62	5.96	3690	75.9	619.2
182	10.92	1.58	1398	128.1	883.1
183	21.86	85.00	>10000	>457.5	>117.6
184	2.69	26.99	1497	555.9	55.5
185	3.26	28.28	1170	358.6	41.4
186	16.53	95.00	1276	77.2	13.4
187	1.59	14.47	772	485.6	53.3
188	7.85	15.00	703	89.6	46.9
189	98.41	0.59	307	3.1	523.8
190	49.95	51.36	2461	49.3	47.9
191	817.07	0.34	286	0.4	848.4
192	200.15	0.41	219	1.1	532.3
193	386.90	122.33	>10000	>25.8	>81.7
194	8.49	7.64	1565	184.4	204.8

[0328] 試験例2：ヒト型5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性評価

試験例1で用いたものと同様のヒト型5-HT_{1A}受容体を発現させたCHO膜画分を購入した。Guanosine diphosphateを含んだ緩衝液にDMSOに溶解した被験化合物、緩衝液にて希釈した各種受容体膜標本、および[³⁵S] Guanosine 5'-O-[gamma-thio] triphosphate (GTPγS)を混合し、室温にて60分インキュベーションした後、ガラス繊維フィルタープレート (Multiscreen FB, ミリポア社製)上に速やかに添加し吸引濾過した。液体シンチレーションカウンターを用いて受容体に結合した放射活性を測定した。アゴニスト活性は次式により算出した。

[0329] 5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性 (%) = $100 \times \{ (\text{被験物質存在下での} [^{35}\text{S}] \text{ GTP}\gamma\text{S 結合量}) - (20 \mu\text{mol/L GTP}\gamma\text{S 存在下での} [^{35}\text{S}] \text{ GTP}\gamma\text{S 結合量}) \} / \{ (100 \mu\text{mol/L 5-HT 存在下での} [^{35}\text{S}] \text{ GTP}\gamma\text{S 結合量}) \}$

下での $[^3\text{H}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合量) - ($20\text{ }\mu\text{mol/L}$ $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 存在下での $[^3\text{H}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合量) }

ここにおいて、各化合物 $10\text{ }\mu\text{M}$ 存在下でのアゴニスト活性を各化合物の最大活性 (E_{max}) とし、 E_{max} の半分の活性を示す濃度を EC_{50} として算出した。

[表19-1]

実施例	5-HT _{1A} アゴニスト活性		実施例	5-HT _{1A} アゴニスト活性	
	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} (%)		EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} (%)
1	94.67	50	58	42.11	51
2	0.18	69	59	8.00	61
3	10.10	69	60	43.00	54
4	20.78	52	61	9.80	63
5	91.56	60	62	1.01	62
6	28.27	31	63	16.00	73
7	40.43	55	64	191.23	69
8	11.83	50	65	2.10	72
9	95.19	43	66	78.15	67
10	118.68	44	67	3.19	65
11	45.80	55	68	49.26	38
12	96.05	32	69	33.85	45
13	225.99	56	70	79.34	50
14	2.87	42	71	7.34	67
15	7.32	57	72	90.53	57
16	299.71	40	73	7.05	62
17	47.14	52	74	4.42	51
18	18.00	90	75	7.13	56
19	6.70	68	76	4.13	35
20	4.72	52	77	1.30	78
21	18.00	59	78	0.77	66
22	37.98	52	79	6.21	63
23	74.57	55	80	10.70	63
24	63.24	31	81	67.56	60
25	5.85	57	82	8.59	61
26	30.41	50	83	9.61	61
27	55.37	58	84	6.39	59
28	7.59	94	85	41.11	35
29	64.47	42	86	16.00	51
30	5.57	42	87	7.47	76
31	1.32	40	88	37.00	49
32	644.24	39	89	53.79	39
33	463.34	49	90	57.73	65
34	50.29	54	91	8.74	46

[表19-2]

35	72.00	68		92	76.24	43
36	2.70	78		93	15.14	41
37	35.00	71		94	79.39	53
38	395.49	56		95	77.86	62
39	9.06	61		96	65.51	33
40	66.01	60		97	446.67	42
41	79.30	45		98	754.56	43
42	23.53	57		99	184.59	40
43	8.50	73		100	86.48	58
44	1.80	76		101	612.38	47
45	25.70	65		102	1.10	74
46	55.33	58		103	5.80	62
47	92.17	65		104	1.99	64
48	19.27	37		105	14.00	74
49	14.84	64		106	38.37	74
50	5.14	59		107	7.67	64
51	2.08	61		108	0.69	71
52	6.61	77		109	17.10	60
53	37.09	72		110	8.22	65
54	38.38	55		111	4.58	51
55	4.30	50		112	9.44	64
56	66.61	58		113	16.00	67
57	836.42	61		114	43.78	64

[表20-1]

実施例	5-HT _{1A} アゴニスト活性			実施例	5-HT _{1A} アゴニスト活性	
	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} (%)			EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} (%)
115	2504.50	37		155	74.23	63
116	881.94	60		156	31.03	46
117	570.00	40		157	52.69	47
118	550.00	5		158	921.07	12
119	63.85	35		159	853.80	18
120	630.46	7		160	843.57	43
121	79.44	48		161	6181.05	17

[表20-2]

122	121.49	23		162	55.03	61
123	186.05	71		163	10.95	67
124	4978.64	27		164	69.48	48
125	41.86	34		165	74.45	44
126	67.17	60		166	6.22	57
127	56.89	48		167	0.84	60
128	35.94	33		168	100.00	52
129	369.74	31		169	62.93	44
130	840.68	44		170	822.56	42
131	404.73	48		171	38.70	56
132	74.52	59		172	8.20	72
133	290.23	26		173	40.80	50
134	220.86	41		174	193.09	50
135	6.14	54		175	666.82	36
136	562.08	30		176	30.63	40
137	4656.25	19		177	65.73	36
138	100.00	32		178	352.59	63
139	72.69	48		179	546.64	7
140	2296.39	27		180	1260.66	37
141	30.00	44		181	78.99	53
142	8.80	54		182	7.85	40
143	1036.39	31		183	307.69	44
144	749.41	53		184	4.26	59
145	55.14	58		185	95.32	52
146	6.07	55		186	96.96	39
147	436.35	34		187	38.24	55
148	944.17	53		188	82.59	53
149	718.75	16		189	689.72	49
150	36.88	54		190	7208.86	11
151	58.87	48		191	4260.78	14
152	3.31	56		192	7672.04	11
153	658.75	16		193	755.52	27
154	45.09	58		194	46.48	40

[0330] 試験例3:ヒト型5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性評価

エクオリン、Gα16蛋白、各々の受容体を一過的にCHO-K1細胞 (Chinese hamster ovary) に発現させ一晩CO₂インキュベータ内で37℃にて

培養した後に、384穴プレートに播種し、室温にて2時間以上静置した。
DMSOに溶解した各種化合物を添加し、発光量の変化をFDS S / μ CEL
LL創薬スクリーニング支援システム（浜松ホトニクス社製）で測定した。
アンタゴニスト活性は、次式により算出した。

[0331] アンタゴニスト活性 (%) = { (1 nmol / L 5-HT存在下でのウェ
ルの発光量 - 溶媒添加ウェルの発光量) - (被験物質と1 nmol / L 5-HT
存在下でのウェルの発光量 - 溶媒添加ウェルの発光量) } / (1 nmol
/ L 5-HT存在下でのウェルの発光量 - 溶媒添加ウェルの発光量)

ここにおいて、アンタゴニスト活性が50%になる時の被験物質の濃度を
IC₅₀として算出した。結果を下表に示す。

[表21-1]

実施例	5-HT _{2A} アンタゴニスト活性		実施例	5-HT _{2A} アンタゴニスト活性
	IC ₅₀ (nmol/L)			IC ₅₀ (nmol/L)
1	44.61		58	97.00
2	2.00		59	9.00
3	8.60		60	3.91
4	9.95		61	22.00
5	676.00		62	7.11
6	651.00		63	8.00
7	7.83		64	9.00
8	5.31		65	6.00
9	2.64		66	48.00
10	0.71		67	23.00
11	2.51		68	44.00
12	3.96		69	7.10
13	71.00		70	9.30
14	5.56		71	67.00
15	11.32		72	72.00
16	132.00		73	6.30
17	21.00		74	7.00
18	36.00		75	6.80
19	54.00		76	30.00
20	33.00		77	7.20
21	30.00		78	7.70
22	94.00		79	8.70
23	7.29		80	55.00
24	33.00		81	83.00
25	5.54		82	46.00
26	4.49		83	49.00
27	4.11		84	73.40
28	9.80		85	6.90
29	3.70		86	1.80
30	43.00		87	34.00
31	2.71		88	52.00
32	95.00		89	96.00
33	68.00		90	45.00
34	8.00		91	6.25
35	74.00		92	4.36

[表21-2]

36	6.00		93	46.00
37	5.60		94	41.00
38	24.00		95	66.00
39	84.00		96	20.00
40	8.70		97	6.47
41	34.00		98	53.00
42	5.87		99	2.07
43	6.52		100	48.00
44	4.11		101	46.00
45	27.00		102	50.00
46	52.00		103	10.00
47	4.96		104	6.40
48	76.00		105	5.50
49	7.02		106	8.10
50	8.37		107	8.30
51	19.56		108	7.50
52	12.00		109	73.00
53	8.03		110	42.38
54	13.00		111	17.00
55	9.00		112	32.00
56	6.00		113	8.63
57	76.75		114	3.60

[表22-1]

実施例	5-HT _{2A} アンタゴニスト活性		実施例	5-HT _{2A} アンタゴニスト活性
	IC ₅₀ (nmol/L)			IC ₅₀ (nmol/L)
115	4.28		155	37.15
116	49.66		156	50.97
117	51.30		157	114.75
118	83.58		158	24.77
119	7.00		159	9.67
120	911.86		160	6.70
121	57.36		161	30.88
122	170.26		162	7.67
123	22.89		163	7.22

[表22-2]

124	119.70		164	85.45
125	7.15		165	15.38
126	8.28		166	47.15
127	25.10		167	37.85
128	14.27		168	6.38
129	61.82		169	5.90
130	23.17		170	54.91
131	9.53		171	45.87
132	31.75		172	99.54
133	8.16		173	183.99
134	65.63		174	722.66
135	6.09		175	306.62
136	7.44		176	61.71
137	2.40		177	24.83
138	6.81		178	2021.03
139	35.01		179	70.75
140	372.72		180	72.69
141	976.29		181	96.85
142	3914.57		182	73.50
143	7.47		183	383.70
144	355.91		184	95.50
145	19.03		185	68.66
146	198.87		186	91.51
147	414.93		187	89.72
148	45% at 10 μ M		188	67.71
149	267.19		189	1.56
150	31.27		190	236.72
151	23.56		191	3.37
152	82.72		192	6.25
153	65.92		193	143.11
154	315.92		194	47.68

[0332] 試験例4：ヒト肝ミクロソーム代謝安定性試験

本発明化合物のヒト肝ミクロソーム代謝安定性を、以下の方法により評価した。ヒト肝ミクロソームはXenontech社製を使用した。ヒト肝ミクロソーム、NADPH、被験物質を25mmol/Lリン酸緩衝液(pH 7.4)中で以下の濃度になるように混合し、37℃で30分間インキュベーションした。

- ・ ヒト肝ミクロソーム：0.1 mg/mL
- ・ NADPH：3.2 mmol/L、
- ・ 被験物質：0.1 μ mol/L

30分後のサンプル中の被験物質の残存率をLC-MSにて測定し、以下の式からヒト肝ミクロソーム代謝安定性を算出した。

ヒト肝ミクロソーム代謝安定性 (mL/min/mg protein) =
 $-\ln(\text{残存率}) / 30 / 0.1$

結果を下表に示す。

[表23-1]

実施例	ヒト肝ミクロソーム 代謝安定性 (mL/min/mg protein)		実施例	ヒト肝ミクロソーム 代謝安定性 (mL/min/mg protein)
1	<0.01		54	<0.01
2	0.22		55	0.161
3	<0.01		56	0.195
4	0.011		57	0.013
5	<0.01		58	0.092
6	0.061		59	0.173
7	0.041		60	0.018
8	0.064		61	0.056
9	0.100		62	0.505
11	0.245		63	<0.01
12	0.02		64	0.064
13	<0.01		65	0.126
14	<0.01		66	0.357
15	0.055		67	0.269
16	<0.01		68	0.056
17	<0.01		75	0.174
18	0.124		76	0.018
19	0.378		77	0.119
20	0.091		78	0.459
21	0.323		79	0.409
22	0.039		80	0.012
23	0.109		81	<0.01
24	0.018		82	0.072
25	0.398		83	0.135
26	<0.01		85	0.046
27	0.048		87	0.458
28	0.017		88	<0.01
29	0.063		89	0.050
30	0.065		90	0.070
31	0.305		91	<0.05
32	<0.01		92	0.065
33	0.074		93	0.149
34	0.124		94	0.368
35	<0.01		95	0.143

[表23-2]

36	0.085		96	0.019
37	0.017		97	<0.01
38	0.136		98	0.013
39	0.016		99	<0.01
40	0.278		102	0.194
41	<0.01		103	<0.01
42	0.100		104	0.358
43	<0.01		105	0.101
44	0.04		106	0.244
45	0.032		107	0.210
46	0.018		108	0.119
47	0.418		109	<0.01
48	<0.01		110	0.353
49	0.063		111	0.254
50	0.038		112	0.459
51	0.074		113	0.079
52	0.043		114	0.102
53	0.436		115	<0.05

[表24-1]

実施例	ヒト肝ミクロソーム 代謝安定性 (mL/min/mg protein)		実施例	ヒト肝ミクロソーム 代謝安定性 (mL/min/mg protein)
116	0.1		159	<0.05
117	<0.05		160	0.13
121	<0.05		161	<0.05
122	<0.05		162	0.196
123	<0.05		163	0.118
125	<0.05		164	0.097
126	0.135		165	0.265
127	<0.05		166	<0.05
128	<0.05		167	0.413
129	0.084		168	0.924
130	<0.05		170	<0.05
131	<0.05		171	<0.05

[表24-2]

132	0.148		175	0.125
133	<0.05		176	<0.05
134	<0.05		177	0.095
135	<0.05		179	<0.05
136	0.598		180	0.469
137	<0.05		181	0.791
138	0.083		182	0.726
139	<0.05		183	<0.05
144	<0.05		184	<0.05
145	0.302		185	<0.05
146	<0.05		186	0.095
150	<0.05		187	<0.05
153	<0.05		188	<0.05
154	<0.05		189	<0.05
155	0.121		190	<0.05
156	<0.05		191	<0.05
157	<0.05		192	<0.05
158	0.113		194	<0.05

[0333] 試験例5：ヒト半減期予測試験

本発明化合物のヒトにおける消失半減期を、以下の方法により予測した。

カニクイザルに対して、本発明化合物を0.01mol/L塩酸水溶液にて静脈投与し、投与後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間および24時間で血液を採取した。採取した血液から血漿を得、LC-MSにて血漿中薬物濃度を測定し、この濃度推移からサル分布容積を算出した。

本発明化合物のヒトおよびサルの血清中非結合形分率を、平衡透析法を用いて測定した。

サル分布容積、ヒトおよびサルの血清中非結合形分率、試験例3により得たヒト肝ミクロソーム代謝安定性の結果を用いてヒトにおける半減期を以下の式に当てはめることにより算出した。

・ヒト分布容積＝サル分布容積×ヒト血清中非結合形分率／サル血清中非結

合形分率

・ ヒト肝クリアランス

$$= (\text{ヒト肝血流量} \times \text{ヒト血清中非結合形分率} \times 56.7 \times \text{ヒト肝ミクロソーム代謝安定性}) / (\text{ヒト肝血流量} + \text{ヒト血清中非結合形分率} \times 56.7 \times \text{ヒト肝ミクロソーム代謝安定性})$$

・ ヒト半減期 $= 0.693 \times \text{ヒト分布容積} / \text{ヒト肝クリアランス}$

結果を下表に示す。

[表25]

実施例	ヒト半減期 (h)
3	>30
37	8
80	10
88	>23
103	>45

[0334] 試験例 6-1 : hERGチャネル阻害活性の評価

本発明化合物のhERGチャネル阻害作用を、ヒト急速活性型遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) に関するhERGチャネルを強制発現させたCHO細胞を用い、オートパッチクランプシステムを用いたホールセルパッチクランプ法により測定した。

(細胞懸濁液の調製)

ChanTest社より購入したhERG-CHO細胞を、CO₂インキュベータ内で37℃にて培養し、hERG電流測定直前にトリプシンを用いてフラスコから剥離し、細胞懸濁液を調製した。

(溶液調製)

測定に使用する細胞外液、細胞内液を以下の通り調製した。

細胞外液 : 2 mmol/L CaCl₂、1 mmol/L MgCl₂、10 mmol/L HEPES、4 mmol/L KCl、145 mmol/L NaCl、10 mmol/L Glucose

細胞内液：5.4 mmol/L CaCl_2 、1.8 mmol/L MgCl_2 、10 mmol/L HEPES、31 mmol/L KOH、10 mmol/L EGTA、120 mmol/L KCl、4 mmol/L $\text{Na}_2\text{-ATP}$

被験物質溶液：被験物質を2 mmol/Lもしくは20 mmol/LとなるようにDMSOに溶解し、被験物質溶液を調製した。さらに被験物質溶液は細胞外液で200倍希釈し、それを細胞外液で段階希釈することによりhERG阻害 IC_{50} 値の算出に必要な各濃度の被験物質溶液を調製し、適用した。

（電流値測定およびデータ解析）

オートパッチクランプシステムに、細胞懸濁液、細胞外液、細胞内液、および測定用プレートを設置し、ホールセルパッチクランプ法によるhERG電流測定を実施した。電圧プロトコールは、保持電位を -80 mV とし、脱分極パルス -50 mV から $+20\text{ mV}$ で5秒間加えた後、再分極パルス -50 mV で5秒間加え、保持電位に戻した。各パルス間隔は15秒とした。データ解析には、Qpatchシステム用Assayソフトウェア(Biolin Scientific社製)を使用した。各被験物質ごとに4濃度を漸増的に適用し、各適用濃度の最終3回の刺激で得られる最大外向き電流(Tail peak current)の平均値を評価データとした。また、適用前値に対する各被験物質の各濃度における電流の阻害率から、当該ソフトウェアを用いてヒルの式(Hill equation)により IC_{50} 値を算出した。

結果を下表に示す。

[表26-1]

実施例	hERG阻害 IC ₅₀ (μ mol/L)	hERG阻害 IC ₅₀ (nmol/L) / 5-HT _{1A} Ki (nmol/L)	hERG阻害 IC ₅₀ (nmol/L) / 5-HT _{2A} Ki (nmol/L)
1	>10	>465	>204
2	2.5	74968	5541
3	7.9	2944	3456
4	0.4	45	184
5	2.4	413	46
6	2.2	842	32
7	5.2	3567	1981
8	2.0	1201	1207
9	2.3	125	1027
11	2.6	894	2044
12	0.3	43	107
13	1.1	87	136
14	0.8	5568	500
15	1.6	3244	137
16	>10	538	714
17	1.0	288	289
18	5.9	559	1598
19	5.2	6868	3694
20	5.4	6964	2237
21	8.0	930	3642
22	1.9	458	427
23	1.9	207	316
24	0.4	31	115
25	0.4	2152	138
26	0.8	519	411
27	1.3	222	448
28	1.4	101	992
29	2.3	3393	9903
30	0.9	530	1229
31	1.2	15055	2641
32	5.5	45	92
33	0.6	61	72
34	2.5	356	3551
35	1.5	453	161
36	3.2	7112	5162

[表26-2]

37	1.0	364	2615
38	0.5	41	124
39	1.8	2165	478
40	1.8	207	361
41	0.5	42	217
42	2.4	1084	701
43	2.1	1630	2274
44	7.7	35615	23390
45	7.0	5494	2244
46	3.7	783	1336
47	4.0	239	226
48	1.2	250	238
49	5.9	3997	3259
50	8.5	6839	2175
51	5.1	22043	1217
52	4.9	6587	1044
53	5.8	875	1456
54	>10	>3637	>1538
55	>10	>734	>7692
56	7.6	97	66474
57	2.2	35	283
58	6.0	865	2298
60	0.7	51	640
61	>10	>5882	>43478
62	1.5	15540	1673
63	7.8	1193	11235
64	7.7	440	6380
65	4.4	4916	29636
66	2.1	238	794
67	1.6	1344	1049
68	<0.27	<66	<68
75	1.2	491	1068
76	<0.27	<42	<96
77	4.6	19331	4796
78	5.5	11955	10510
79	4.5	23167	5496
80	15.4	3423	5502
81	>10	>358	>1000

[表26-3]

82	1.9	3139	2195
83	8.0	712	2011
85	>10	>99	>1887
87	0.5	4201	322
88	5.6	896	564
89	1.3	375	161
90	>10	>1477	>1190
93	6.6	709	5102
94	2.3	447	1951
96	1.2	97	159
97	2.6	148	969
98	1.1	98	644
99	2.9	134	1835
101	4.1	68	2165
102	1.0	4120	515
103	1.4	3045	1790
104	0.7	1637	977
105	7.9	1312	7154
106	4.8	2936	10424
107	1.7	22493	4285
108	2.8	17530	3776
109	11.3	2639	2702
110	2.4	1474	924
111	1.9	2052	984
112	2.2	1369	1663
113	7.0	487	1897
114	2.7	235	1207
115	5.0	5	4676
116	5.3	41	204
117	4.4	120	232
121	<0.3	<5	<3
123	3.9	24	2737
125	<0.3	<22	<1111
126	<0.3	<19	<665
127	0.6	17	591
130	1.6	67	268
131	>3.0	>11	>250
132	0.7	44	71

[表26-4]

133	4.7	14	4935
134	3.5	54	831
135	0.7	499	700
136	6.0	79	1875
137	7.7	41	686
138	1.2	43	744
139	3.8	187	1652
143	0.8	30	53
145	>3.0	>79	>2607
146	0.3	99	28
150	1.2	224	388
153	7.1	12	592
154	0.7	35	54
155	0.7	50	175
156	2.1	406	245
157	1.6	754	110
162	1.2	87	1059
163	1.4	584	1332
164	1.0	86	155
165	7.9	10736	6579
166	1.0	5890	433
167	1.8	13297	2064
168	<0.3	<293	<1628
170	7.4	210	3020
171	6.6	413	2538
175	3.5	197	253
176	1.0	196	118
177	3.7	657	761
179	>10	>35	>438
183	>3.0	>137	>35
184	0.8	297	30
185	0.7	214	25
186	2.0	121	21
187	0.3	189	21
188	1.9	242	127
189	1.8	18	3067
190	1.6	32	31
191	2.6	3	7713

[表26-5]

192	0.7	3	1700
194	4.9	577	641

[0335] 試験例6-2：hERGチャネル阻害活性の評価

本発明化合物のhERGチャネル阻害作用を、ヒト急速活性型遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) に関与するhERGチャネルを強制発現させたCHO細胞を用い、オートパッチクランプシステムを用いたホールセルパッチクランプ法により測定した。

(細胞懸濁液の調製)

ChanTest社より購入したhERG-CHO細胞を、CO₂インキュベータ内で37℃で培養し、hERG電流測定直前にトリプシンを用いてフラスコから剥離し、細胞懸濁液を調製した。

(溶液調製)

測定に使用する細胞外液、細胞内液を以下の通り調製した。

細胞外液：2mmol/L CaCl₂、1mmol/L MgCl₂、10mmol/L HEPES、4mmol/L KCl、145mmol/L NaCl、10mmol/L Glucose

細胞内液：10mmol/L HEPES、10mmol/L EGTA、20mmol/L KCl、130mmol/L KF

被験物質溶液：被験物質を2mmol/Lもしくは20mmol/LとなるようにDMSOに溶解し、被験物質溶液を調製した。さらに被験物質溶液は細胞外液で200倍希釈し、それを細胞外液で段階希釈することによりhERG阻害IC₅₀値の算出に必要な各濃度の被験物質溶液を調製し、適用した。

(電流値測定およびデータ解析)

オートパッチクランプシステムに、細胞懸濁液、細胞外液、細胞内液、および測定用プレートを設置し、ホールセルパッチクランプ法によるhERG

電流測定を実施した。電圧プロトコールは、保持電位を -80 mV とし、脱分極パルスを -50 mV から $+20\text{ mV}$ で5秒間加えた後、再分極パルスを -50 mV で5秒間加え、保持電位に戻した。各パルス間隔は15秒とした。データ解析には、Q u b e用解析ソフトウェア (Sophion Sophion社製) を使用した。各被験物質ごとに4濃度を漸増的に適用し、各適用濃度の最終3回の刺激で得られる最大外向き電流 (Tail peak current) の平均値を評価データとした。また、適用前値に対する各被験物質の各濃度における電流の阻害率から、当該ソフトウェアを用いてヒルの式 (Hill equation) により IC_{50} 値を算出した。

結果を下表に示す。

[表27]

実施例	hERG阻害 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	hERG阻害 IC_{50} (nmol/L) / 5-HT _{1A} Ki (nmol/L)	hERG阻害 IC_{50} (nmol/L) / 5-HT _{2A} Ki (nmol/L)
91	1.8	3171	1129
92	>10	>1926	>4076

[0336] 試験例7：MK-801誘発運動亢進抑制試験

7週齢のSD系雄性ラットを使用した。試験化合物の投与液調製には溶媒として0.5%メチルセルロース溶液を用い混濁して使用、MK-801の投与液調製には溶媒として生理食塩水を用い、溶解して使用した。

MK-801誘発運動亢進抑制試験は、室町機械社製のスーパーメックス、データ集録プログラム C o m p A C T A M S と透明プラスチック製ケージを利用し、以下のように実施した。

前述のケージに動物を入れ、運動量測定を開始した。その45分後、静かにラットをケージごと取り出し、化合物投与液 (溶媒または試験化合物混濁液) とMK-801投与液 (溶媒またはMK-801溶解液) をそれぞれ経口投与および皮下投与しケージを測定位置に戻した。運動量測定開始から2時間30分後に測定を終了した。運動量測定開始して1時間後 (化合物、MK-801投与15分後) から2時間30分後までの90分間のデータを試

験結果として用い、それぞれ個体の90分間の運動量を総計した。

試験結果の解析は以下の通り実施した。

試験化合物投与群と溶媒投与群において、パラメトリックDunnett型多重比較（有意水準：両側5%）を行った。試験化合物投与群において、溶媒投与群と比較して有意な運動量の抑制を示した場合、抗精神病作用を有すると判断した。

上記試験の結果を図1および図2に示す。

[0337] 試験例8：副作用関連受容体に対する結合活性評価

本発明化合物の副作用関連受容体（例えば、アドレナリン α 受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体など）に対する結合親和性は、以下の方法により測定することができる。

ヒト型の標的受容体を発現させたCHO細胞膜画分を用い、以下の通り結合評価試験を実施する。ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した被験化合物、緩衝液にて希釈した各種受容体膜標本、および各標的受容体に強い結合活性を有する $[^3\text{H}]$ 標識リガンドを混合し、それぞれ室温にてインキュベーションした後、ガラス繊維フィルタープレート（Multiscreen FB, ミリポア社製）上に速やかに添加し減圧濾過する。液体シンチレーションカウンター（パーキンエルマー社製）を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定する。結合阻害率は次式による算出する。受容体膜標本に対する非特異的結合量の算出には、被験物質の代わりに標的受容体に強い結合活性を有するコントロール化合物を用いる。

$$[0338] \quad \text{標的受容体に対する結合阻害率 (\%)} = 100 - 100 \times \left\{ \frac{\text{(被験物質存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量)} - (10 \mu\text{mol/L コントロール化合物存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量})}{\text{(被験物質非存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量)} - (10 \mu\text{mol/L コントロール化合物存在下での} [^3\text{H}] \text{標識リガンド結合量})} \right\}$$

[0339] 試験例9：P-gp基質性評価

P-gp基質性の指標であるNFR（Net Flux Ratio）は、以下の方法に

より算出することができる。MDCK II (Madin-Darby canine kidney strain II) 細胞およびMDR1 (multidrug resistance protein 1) を過剰発現させたMDR1-MDCK II細胞を用いて、管腔側 (A側) から基底膜側 (B側) への見かけの透過係数 ($P_{app\ A-B}$) 及び基底膜側 (B側) から管腔側 (A側) への見かけの透過係数 ($P_{app\ B-A}$) を、MDCK II細胞とMDR1-MDCK II細胞のそれぞれについて測定した。MDR1-MDCK II細胞の見かけの透過係数のRatio ($P_{app\ B-A} / P_{app\ A-B}$) とMDCK II細胞の見かけの透過係数のRatioの比から、NFR (Net Flux Ratio) を算出した。

[0340] 試験例9の結果を下表に示す。

[表28]

実施例	N F R		実施例	N F R
1	3.7		60	1.5
2	1.2		61	1.5
3	1.1		62	1.3
4	2.9		63	2.3
7	2.0		64	2.2
11	1.1		65	1.3
12	1.8		67	1.4
13	0.9		68	1.0
15	3.8		77	1.9
18	1.6		78	1.5
20	0.9		79	1.1
22	2.4		80	1.8
23	1.1		82	1.3
25	1.5		90	1.2
29	1.5		102	1.2
36	1.8		103	1.4
37	1.4		105	1.5
38	1.1		107	1.5
43	2.2		108	1.5
44	1.7		109	1.3
45	1.3		130	3.0
46	1.5		146	2.3
48	4.2		156	3.6
49	2.6		162	1.8
50	2.1		165	1.6
51	2.9		166	1.5
52	3.0		167	1.7
54	6.6		171	1.4
55	2.0		177	1.0
56	1.3		185	2.4
57	0.8		187	1.6
58	1.4		189	5.2
59	1.1		191	2.6

[0341] 試験例 10 : 脳内移行性の評価 (ラット脳内移行性試験)

本試験では、本発明化合物の脳内移行性を以下の方法により評価できる。
S D系あるいはW K Y系7週齢のラットに対して、本発明化合物を生理食塩水溶液にて皮下投与またはメチルセルロース懸濁溶液にて経口投与し、投与後0.5時間後あるいは1時間後あるいは2時間に血漿及び脳を採取し、L C-M Sにて血漿中及び脳内薬物濃度を測定した。

本発明化合物の血清及び脳タンパク結合率を、平衡透析法を用いて測定した。

上記の試験により得られた血漿中および脳内化合物濃度および血漿中および脳内タンパク結合率を下記の式にあてはめることにより、 $K_{p, uu, brain}$ （脳／血漿間非結合型薬物濃度比）を算出することができる。

$K_{p, uu, brain} = (\text{脳内化合物濃度} \times (100 - \text{脳内タンパク結合率}(\%)) / 100) / (\text{血漿中化合物濃度} \times (100 - \text{血漿中タンパク結合率}(\%)) / 100)$

[0342] 試験例10の結果を下表に示す。

[表29]

実施例	$K_{p, uu, brain}$	実施例	$K_{p, uu, brain}$
2	1.27	61	0.98
3	0.44	63	0.04
35	1.44	65	0.50
36	0.08	80	0.09
37	0.91	88	1.02
43	0.18	103	3.62
44	0.02	109	0.44
45	0.21	171	0.28
46	0.06		
51	0.06		

[0343] 試験例11：肝毒性リスクの評価（ダンシル化グルタチオン（d G S H）トラッピングアッセイ）

以下の方法により、本発明化合物を肝ミクロソームで代謝させ、生成した代謝物からダンシル化グルタチオン（d G S H）と反応する反応性代謝物を

検出し定量した。代謝反応はスクリーニングロボット（Tecan社製）を用い、代謝物－d G S H結合物濃度は蛍光検出U P L Cシステム（Waters社製）を用いて測定した。

[0344] （溶液調製）

本発明化合物をDMSOに溶解し、10mmol/Lの被験物質溶液を調製した。リン酸カリウムバッファー（500mmol/L、pH7.4）7.6mL、ヒト肝ミクロソーム（Xenotech社製、20mg protein/mL）1.9mL、および純水1.27mLを混合して、ミクロソーム溶液を調製した。ミクロソーム溶液3.78mLに純水0.67mLを加えてミクロソーム（d G S H（－））溶液を調製した。ミクロソーム溶液6.48mLにd G S H溶液（20mmol/L）1.14mLを加えてミクロソーム（d G S H（＋））溶液を調製した。NADPH80.9mgを純水30mLに溶解してc o f a c t o r液を調製した。Tris(2-carboxyethyl)phosphine（TECP）33mgをメタノール115mLに溶解して反応停止液を調製した。

[0345] （反応）

被験物質溶液12μLを純水388μLと混合し、96ウェルプレートに50μLずつ6ウェルに分注した。上記6ウェルを2ウェルずつ3群に分け、それぞれ「反応群」、「未反応群」及び「d G S H未添加群」とした。「反応群」及び「未反応群」にミクロソーム（d G S H（＋））溶液を、「d G S H未添加群」にミクロソーム（d G S H（－））を50μLずつ添加した。「反応群」及び「d G S H未添加群」にc o f a c t o r液を、「未反応群」に純水を50μLずつ添加した。37℃で60分間インキュベートした後、反応停止液を450μLずつ添加して反応を停止した。「反応群」及び「d G S H未添加群」に純水を、「未反応群」にc o f a c t o r液を50μLずつ添加し、プレートを－20℃で1時間冷却後、遠心分離（4000rpm、10分間）を行った。上清を別プレートに回収し、分析に供した。

[0346] (分析)

蛍光検出UPLCシステム(Waters社製)を用いて、以下の条件で代謝物
- d G S H 結合物濃度を測定した。

カラム: Waters ACQUITY UPLC BEHC18 1.7 μ m 2.1 × 10 mm

溶出溶媒: A, 0.2%ギ酸水溶液; B, 0.2%ギ酸/アセトニトリル

グラジエント: B, 20% (0 min) → 70% (9.33 min) → 90% (10.63 min) → 20% (11 min) → 20% (14 min)
)

蛍光強度は有機溶媒組成によって変化するため、溶出時の有機溶媒組成で
補正を行った。

[0347] 試験例11の結果を下表に示す。

[表30-1]

実施例	代謝物－d G S H 結合物濃度 (μ M)		実施例	代謝物－d G S H 結合物濃度 (μ M)
1	0.052		61	N. D.
2	N. D.		62	0.162
3	N. D.		63	N. D.
4	0.116		64	N. D.
5	N. D.		65	N. D.
6	0.262		66	N. D.
7	N. D.		67	N. D.
8	N. D.		68	0.294
9	0.141		75	N. D.
11	N. D.		76	N. D.
12	0.146		77	N. D.
13	N. D.		78	N. D.
14	N. D.		79	N. D.
15	N. D.		80	0.166
16	0.18		81	N. D.
17	N. D.		82	0.391
19	0.337		83	1.705
20	0.188		85	0.509
21	N. D.		87	0.75
22	0.089		88	N. D.
23	0.727		89	0.122
24	0.31		90	N. D.
25	N. D.		91	0.149
26	N. D.		92	0.34
27	N. D.		93	N. D.
28	N. D.		94	N. D.
29	0.181		95	N. D.
30	N. D.		96	0.174
31	0.201		97	N. D.
32	0.553		100	N. D.
33	0.214		102	N. D.
34	N. D.		103	N. D.
35	N. D.		104	N. D.
36	N. D.		105	0.187
37	N. D.		106	N. D.

[表30-2]

38	N. D.		107	N. D.
39	N. D.		108	N. D.
40	N. D.		109	0. 056
41	N. D.		111	0. 14
42	N. D.		112	10. 23
43	N. D.		113	N. D.
44	N. D.		114	N. D.
45	N. D.		115	1. 116
46	N. D.		116	0. 658
47	N. D.		117	0. 285
48	0. 166		121	0. 568
49	0. 125		122	0. 14
50	N. D.		123	N. D.
51	N. D.		125	0. 131
52	N. D.		126	5. 351
53	N. D.		127	4. 685
55	N. D.		128	0. 963
56	N. D.		129	N. D.
57	0. 12		130	N. D.
58	N. D.		131	N. D.
59	N. D.		132	2. 207
60	N. D.		133	N. D.
(N. D. は、検出限界以下を表す。)				

[表31]

実施例	代謝物－d G S H 結合物濃度 (μ M)		実施例	代謝物－d G S H 結合物濃度 (μ M)
135	N. D.		168	N. D.
136	0. 166		170	0. 658
137	N. D.		171	0. 11
138	N. D.		175	N. D.
139	N. D.		176	N. D.
143	0. 833		177	N. D.
144	0. 215		179	N. D.
145	0. 228		180	N. D.
146	N. D.		181	N. D.
150	N. D.		182	N. D.
153	7. 646		183	0. 334
154	N. D.		184	0. 342
155	N. D.		185	N. D.
156	N. D.		186	0. 283
157	0. 146		187	N. D.
162	N. D.		188	0. 101
163	N. D.		189	N. D.
164	0. 334		190	N. D.
165	0. 155		191	9. 709
166	5. 684		192	N. D.
167	2. 909		194	N. D.
(N. D. は、検出限界以下を表す。)				

[0348] 試験例 1 2 : 酵素誘導能の評価

本発明化合物の酵素誘導能を以下の方法により測定した。

・誘導培地調製

被験化合物の DMS O 溶液 (1 0 m m o l / L) を HepaRG serum-free Induction Medium で希釈し、1 μ m o l / L または 1 0 μ m o l / L の誘導培地 (0. 1 % DMS O 含有) を調製した。

・細胞培養

H e p a R G 細胞を融解後、HepaRG Thawing Medium で 1. 2 5 × 1 0 6 v i a b l e c e l l s / m L に希釈し、コラーゲン I コート 9 6 ウェルプ

レートの各ウェルに 1.0×10^5 cells/well となるように播種した。37°C、5%CO₂条件下で6時間インキュベートし、細胞接着を確認後フレッシュなHepaRG Thawing Mediumに交換し、37°C、5%CO₂条件下で3日間インキュベートした。その後、HepaRG Thawing Mediumを除去し、各濃度の被験物質を含有した誘導培地を加え48時間インキュベートした。誘導培地の交換は24時間ごとに行った。

・ mRNA発現変動解析

RNeasy 96を用いてRNAを精製し、SuperScript IV VIL0 Master Mixを用いてcDNAを合成した。mRNA発現量の測定はTaqMan Gene Expression Assays及びTaqMan Fast Advanced Master Mixを用い、リアルタイムPCRにて行った。

・ 誘導倍率 (Fold Induction) の算出

各CYP分子種の誘導倍率は以下の通り算出した。

$$\text{誘導倍率} = 2^{-(\Delta\Delta Ct)}$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{被験物質処置}) - \Delta Ct (\text{溶媒コントロール処置})$$

$$\Delta Ct = Ct (\text{標的遺伝子}) - Ct (\text{内在性コントロール遺伝子})$$

Ct : ある一定数の蛍光強度の時のサイクル数 (Threshold Cycle)

[0349] 試験例12の結果を下表に示す。

[表32]

実施例	濃度 (μmol/L)	Fold induction (mRNA)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
37	1	0.994	1.32	1.43
	10	1.59	1.58	4.14
103	1	1.09	2.03	5.24
	10	0.875	2.24	18.0

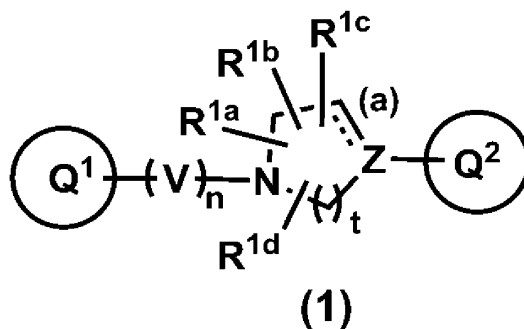
産業上の利用可能性

[0350] 本発明化合物は、セロトニン5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性およびセロトニン5-HT_{1A}受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、精神神経疾患の治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)：

[化1]



[式中、

Vは、 $\text{C R}^{\text{A}} \text{R}^{\text{B}}$ を表し；

nは、1または2を表し；

Zは、窒素原子、炭素原子または $-\text{C R}^{\text{J}}-$ を表し；

tは、1、2または3を表し；

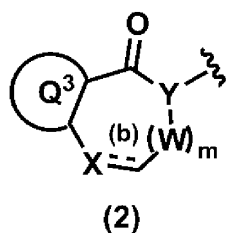
破線を含む結合(a)は、単結合または二重結合を表し；

R^{A} および R^{B} は、それぞれ独立して、また、 R^{A} または R^{B} が複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-10} シクロアルキル（該アルキル、該アルコキシおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し；

$\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $\text{R}^{1\text{b}}$ 、 $\text{R}^{1\text{c}}$ および $\text{R}^{1\text{d}}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたは同一もしくは異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し；

環 Q^1 は、下記式(2)：

[化2]



{式中、

環 Q^3 は、置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環を表し；

W は、 $CR^C R^D$ を表し；

m は、0 または 1 を表し；

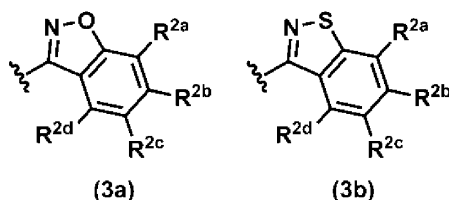
X は、 $-CR^E-$ または $-CR^F R^G-$ を表し；

Y は、窒素原子または $-CR^H-$ を表し；

破線を含む結合 (b) は、単結合または二重結合を表す} で表される基を表し；

環 Q^2 は、下記式 (3 a) または (3 b)：

[化3]



{式中、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ独立して、同一または異なる 1～3 個のハロゲンで置換されていてもよい）または同一もしくは異なる 1～2 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノを表す} で表される基を表し；

R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H および R^J は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-10} シクロアルキル（該アルキル、該アルコキシおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）を表し、ここにおいて、 R^F および R^G が C_{1-6} アルキルである場合、これらが結合している炭素原子と一緒に3～6員の飽和炭素環を形成していてもよい；

ここにおいて、

(I) 環 Q^3 が置換されていてもよい5員の芳香族複素環であるとき、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} は、ともに水素原子であり；

(II) 環 Q^3 が置換されていてもよい6員の芳香族複素環であるとき、 m は0であり；

(III) 破線を含む結合(a)が二重結合であるとき、 Z は炭素原子であり；

(IV) 破線を含む結合(b)が単結合であるとき、 X は $-CR^FR^G-$ であり；

(V) 破線を含む結合(b)が二重結合であるとき、 X は $-CR^E-$ である]で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

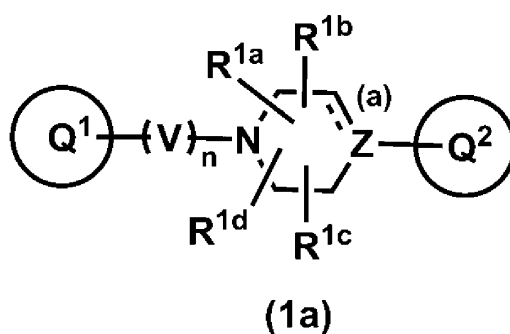
[請求項2]

環 Q^3 が、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル（該アルキルおよび該シクロアルキルは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）、および C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、同一もしくは異なる1～3個のハロゲンまたは4～8員の飽和複素環基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1～3個の同一または異なる置換基で置換されていてもよい、5または6員の芳香族複素環である、請求項1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項3]

式(1)が、式(1a)：

[化4]



〔式中、 Q^1 、 Q^2 、 V 、 Z 、 n 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および破線を含む結合（a）は、前記と同義である〕である、請求項1または請求項2に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

〔請求項4〕 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} が、ともに水素原子である、請求項1から請求項3のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

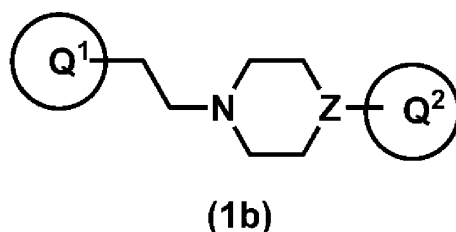
〔請求項5〕 R^A および R^B が、ともに水素原子である、請求項1から請求項4のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

〔請求項6〕 n が2である、請求項1から請求項5のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

〔請求項7〕 破線を含む結合（a）が単結合である、請求項1から請求項6のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

〔請求項8〕 式（1）が下記式（1b）：

[化5]



〔式中、 Q^1 、 Q^2 および Z が、前記と同義である〕で表される、請求項1または請求項2に記載の化合物またはその製薬学的に許容され

る塩。

[請求項9] Zが窒素原子である、請求項1から請求項8のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

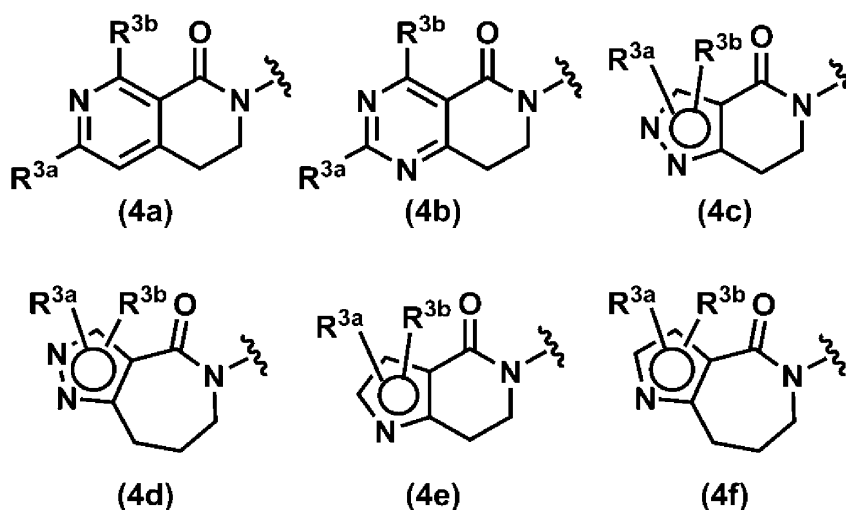
[請求項10] Zが $-CH-$ である、請求項1から請求項8のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] Yが窒素原子である、請求項1から請求項10のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] 破線を含む結合(b)が単結合であり、Xが $-CH_2-$ である、請求項1から請求項11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項13] 環Q'が、下記式(4a)、(4b)、(4c)、(4d)、(4e)または(4f)：

[化6]



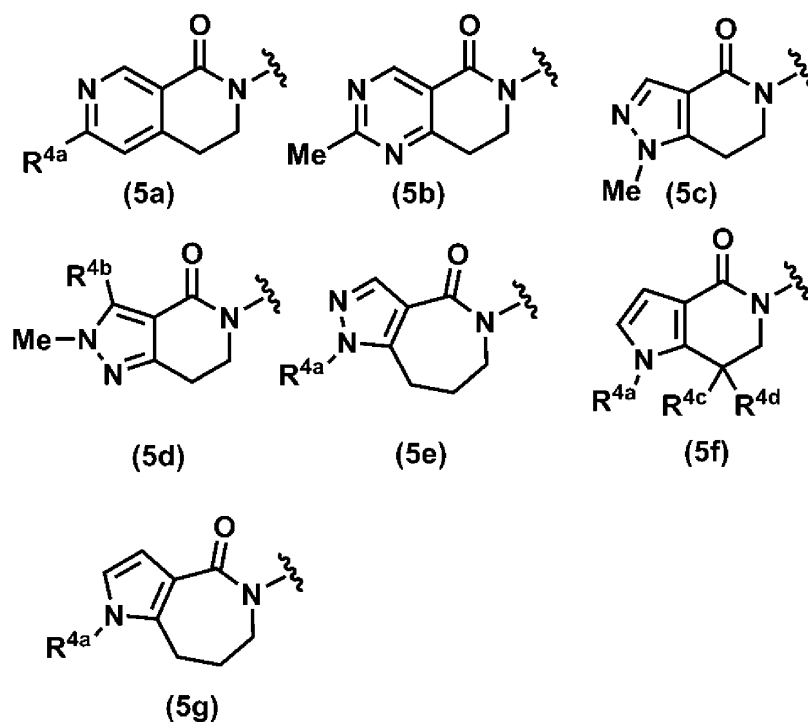
[式中、

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ独立して、同一または異なる1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）、または同一もしくは異なる1～2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノを表す]である、請求項

1 から請求項 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項14] 環 Q¹が、下記式 (5 a)、(5 b)、(5 c)、(5 d)、(5 e)、(5 f) または (5 g) :

[化7]



[式中、

R^{4a}は、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシを表し、

R^{4b}は、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し、

R^{4c}およびR^{4d}は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し、ここにおいて、R^{4c}またはR^{4d}のいずれかが水素原子のとき、もう一方はC₁₋₆アルキルを表し、また、R^{4c}およびR^{4d}はこれらが結合する炭素原子と一緒に3～6員の飽和炭素環を形成していてもよい]である、請求項1から請求項12のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] 環 Q²が、式 (3 a) である、請求項1から請求項14のいずれか

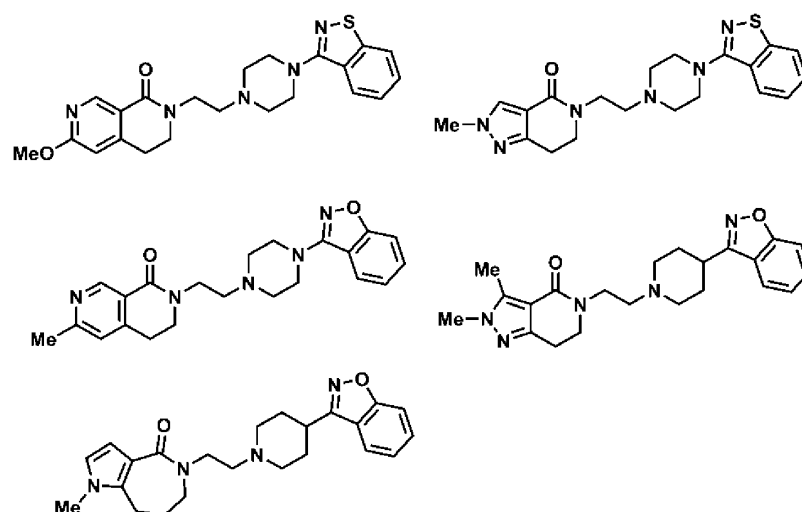
一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] 環Q²が、式(3b)である、請求項1から請求項14のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項17] R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}が、ともに水素原子である、請求項1から請求項16のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項18] 下記式のいずれかで表される、請求項1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[化8]



[請求項19] 請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項20] 請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[請求項21] 精神疾患または中枢神経系疾患が、症状性を含む器質性精神障害；精神作用物質使用による精神および行動の障害；統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害；気分[感情]障害；神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害；非器質性睡眠障害；性機能不全、器質性障害または疾病によらないもの；広汎性発達障害；小児期お

よび青年期に通常発症する行動および情緒の障害；錐体外路障害および異常運動；神経系のその他の変性疾患；または睡眠障害である、請求項 20 に記載の治療剤。

[請求項22] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、精神病性の特徴を伴う双極性障害、精神病性の特徴を伴う抑うつ障害、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病認知症に伴う精神病症状、パーキンソン病に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦躁、興奮もしくは攻撃性である、請求項 20 に記載の治療剤。

[請求項23] 精神疾患または中枢神経系疾患が、統合失調症、認知症に伴う精神病症状、アルツハイマー病に伴う精神病症状、レビー小体型認知症に伴う精神病症状、またはアルツハイマー病に伴う焦躁、興奮もしくは攻撃性である、請求項 20 に記載の治療剤。

[請求項24] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項 1 から請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための方法。

[請求項25] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤を製造するための、請求項 1 から請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項26] 精神疾患または中枢神経系疾患の治療に使用するための、請求項 1 から請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項27] 請求項 1 から請求項 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、ア

ドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤を組み合わせる、精神疾患または中枢神経系疾患の治療剤。

[請求項28] 抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン補充薬、ドパミン受容体アゴニスト、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体アンタゴニスト、認知症治療薬、気分障害治療薬、制吐剤、睡眠導入剤および抗痙攣薬からなる群から選択される少なくとも一つの薬剤と併用して、精神疾患または中枢神経系疾患を治療するための、請求項1から請求項18のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する治療剤。