

明 細 書

発明の名称：縮環アゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、アルギニンーバソプレッシン（ＡＶＰ）のＶ１ｂ受容体に拮抗作用を有する縮環アゾール骨格の化合物及び該化合物を有効成分とする医薬組成物、特に、気分障害（うつ病を含む）、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤に関する。

背景技術

[0002] アルギニンーバソプレッシン（ＡＶＰ）は９個のアミノ酸よりなるペプチドで主に視床下部で生合成され、下垂体後葉ホルモンとして血漿浸透圧、血圧及び体液量の調節に深く関与している。

[0003] ＡＶＰ受容体は、これまでＶ１ａ、Ｖ１ｂ及びＶ２受容体の３つのサブタイプがクローニングされており、全て７回膜貫通型受容体であることが知られている。Ｖ２受容体は、Ｇｓと共役しｃＡＭＰ量を増加させる。Ｖ１ａ受容体は、Ｇｑ／１１と共役してＰＩ応答を促進し、細胞内Ｃａを増加させる。Ｖ１ａ受容体は、脳、肝臓、副腎、血管平滑筋などに発現しており、血管収縮作用に関与する。一方、Ｖ１ｂ受容体も、Ｖ１ａ受容体と同様にＧｑ／１１と共役し、ＰＩ応答を促進する（非特許文献１及び非特許文献２参照）。Ｖ１ｂ受容体は、下垂体に最も多く存在し（前葉のＡＣＴＨ分泌細胞の９０％以上に発現）、ＡＶＰによる下垂体前葉からのＡＣＴＨ分泌に関与すると推測されている。Ｖ１ｂ受容体は、下垂体以外にも脳広域に存在し、海馬、扁桃体、嗅内皮質（entorhinal cortex）などの辺縁系、大脳皮質、嗅球、セロトニン神経系の起始核である縫線核にも多く存在する（非特許文献３及び非特許文献４参照）。

[0004] 近年、Ｖ１ｂ受容体と気分障害、不安障害との関連が示唆されており、Ｖ

1 b 受容体拮抗物質の有用性が研究されている。V 1 b 受容体 K O マウスでは攻撃的な振る舞い (aggressive behavior) が減少することが示された (非特許文献 5 参照)。また、V 1 b 受容体拮抗物質を中隔野へ注入することにより、高架式十字迷路試験において開放路滞在時間が延長すること (抗不安様作用) が報告された (非特許文献 6 参照)。近年、末梢投与可能な 1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン化合物である V 1 b 受容体特異的拮抗物質が創出された (特許文献 1 ~ 3 参照)。さらに、1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン化合物は、種々動物モデルにおいて抗うつ及び抗不安作用を示すことが報告されている (非特許文献 7 及び非特許文献 8 参照)。特許文献 1 で開示された化合物は、V 1 b 受容体に高親和性 ($1 \times 10^{-9} \text{ mol/L} \sim 4 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$) かつ選択的に作用する化合物であるが、A V P、A V P + C R F および拘束ストレス誘発 A C T H 増加に何れも拮抗する。

[0005] さらに、依存性薬物退薬時に出現するうつ様症状に対しても、V 1 b 受容体拮抗物質の有用性が示唆される。最近の報告では、依存性薬物であるコカインの慢性的漸増用量退薬後の視床下部の室傍核において A V P が上昇していること、下垂体前葉において V 1 b 受容体が上昇していることやストレス応答に関与する視床下部-下垂体-副腎皮質系が活性化していることが明らかにされている (非特許文献 1 2 参照)。また、退薬後に見られる血漿 A C T H 上昇に対して、V 1 b 受容体拮抗薬が拮抗することも報告されている (非特許文献 1 2 参照)。以上のことから、薬物依存に関連するうつ様症状に対する V 1 b 受容体拮抗物質の有用性が示唆される。さらに、V 1 b 受容体拮抗物質はアルコール偏好ラットのアルコール摂取量を低下させたことから、薬物依存に対して効果を示す可能性も示唆される (非特許文献 1 3 参照)。

[0006] 最近、1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン化合物とは異なる構造を有する V 1 b 受容体拮抗物質として、キナゾリン-4-オン誘導体 (特許文献 4 および 1 0 参照)、 β -ラクタム誘導体 (特許文献 5 及び 7 参照

）、アジノン・ジアジノン誘導体（特許文献6参照）、ベンズイミダゾロン誘導体（特許文献8）、イソキノリノン誘導体（特許文献9及び10参照）、ピリドピリミジン-4-オン誘導体（特許文献11参照）、ピロロ[1, 2-a]ピラジン誘導体（特許文献12参照）、ピラゾロ[1, 2-a]ピラジン誘導体（特許文献13参照）、キノリン誘導体（特許文献14参照）、テトラヒドロキノリンスルホンアミド誘導体（非特許文献9参照）、チアゾール誘導体（非特許文献10参照）およびスルホンアミド誘導体（非特許文献11）が報告されている。しかし、本発明に開示された縮環アゾール骨格を有する化合物についての報告はない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：WO2001/055130号公報
特許文献2：WO2005/021534号公報
特許文献3：WO2005/030755号公報
特許文献4：WO2006/095014号公報
特許文献5：WO2006/102308号公報
特許文献6：WO2006/133242号公報
特許文献7：WO2007/109098号公報
特許文献8：WO2008/025736号公報
特許文献9：WO2008/033757号公報
特許文献10：WO2008/033764号公報
特許文献11：WO2009/017236号公報
特許文献12：WO2009/130231号公報
特許文献13：WO2009/130232号公報
特許文献14：WO2011/096461号公報

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994.

非特許文献2 : Lolait S, Brownstein M, PNAS, 92, 6783-6787, 1995.

非特許文献3 : Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998.

非特許文献4 : Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001.

非特許文献5 : Wersinger SR, Toung WS, Mol, Psychiatry, 7, 975-984, 2002.

非特許文献6 : Liebsch G, Engelmann M, Neurosci, Lett. 217, 101-104, 1996.

非特許文献7 : Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-1130, 2002.

非特許文献8 : Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002.

非特許文献9 : Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009.

非特許文献10 : Chris A S, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011.

非特許文献11 : James B, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 3603-3607, 2011.

非特許文献12 : Zhou Y, et al., Neuropsychopharmacology, 36, 2062-2075, 2011.

非特許文献13 : Zhou Y, et al., Alcohol Clin Exp Res, 35, 1876-1883, 2011.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、V1b受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、気分障害（うつ病を含む）、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などの疾患の治療又は予防剤を提供することにある。

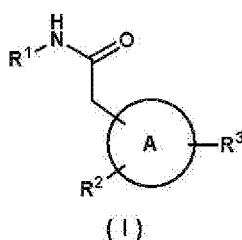
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、鋭意検討した結果、V 1 b 受容体拮抗作用を有する新規縮環アゾール骨格の化合物（以下、「縮環アゾール誘導体」という）を見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 式 (I)

[0011] [化1]



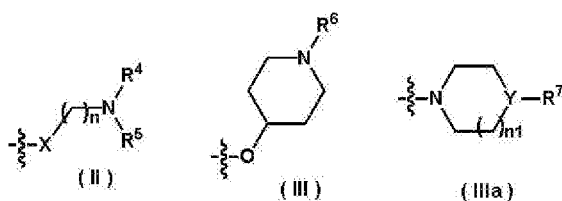
[0012] [式 (I) 中、

R^1 は、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル及び C_{1-5} アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、 C_{3-7} シクロアルキル又は4～8員の飽和複素環を示し；

R^2 は、アリール又はヘテロアリール（該アリール及びヘテロアリールは、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及び C_{1-5} アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^3 は、下記式 (II)、(III) 又は (IIIa) のいずれかを示し；

[0013] [化2]



[0014] Xは単結合、酸素原子又はフェニレン（該フェニレンは、ハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し；

n は 1 ～ 4 の整数を示し；

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル又は環中に 1 つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む 4 ～ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環（該 4 ～ 8 員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよい。）を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい 4 ～ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環（該 4 ～ 8 員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、1 ～ 2 個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₅アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 4 ～ 8 員の飽和及び不飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。）、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 3]ヘプター-6-イル又は2-オキサー-7-アザスピロ[3. 5]ノナー-7-イルを形成してもよく；

R⁶は、C₁₋₅アルキル、C₃₋₇シクロアルキル又は 4 ～ 8 員の飽和複素環を示し；

Yは窒素原子又は式CHを示し；

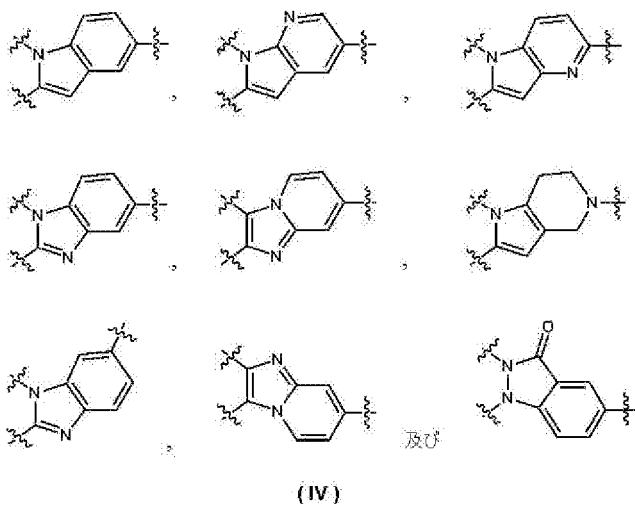
Yが窒素原子の場合は、R⁷はC₁₋₅アルキルを示し；

Yが式CHの場合は、R⁷は 4 ～ 8 員の含窒素飽和複素環を示し；

n₁ は 1 又は 2 の整数を示し；

A環は下記式群（Ⅳ）のいずれかの構造を示す。]

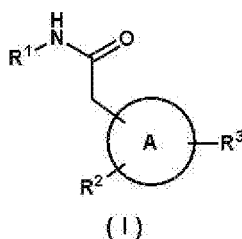
[0015] [化3]



[0016] で表される縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、

(2) 式(1)

[0017] [化4]



[0018] [式(1)中、

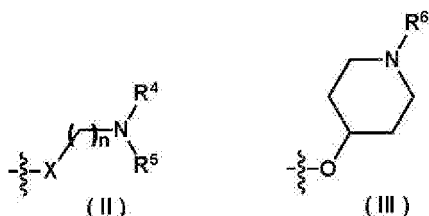
R¹は、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル又は4～8員の飽和複素環を示し；

R²は、アリール又はヘテロアリール（該アリール及びヘテロアリールは、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示

し；

R³は、下記式（ⅠⅠ）又は（ⅠⅠⅠ）のいずれかを示し；

[0019] [化5]



[0020] Xは単結合、酸素原子又はフェニレン（該フェニレンは、ハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し；

nは1～4の整数を示し；

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示すか、

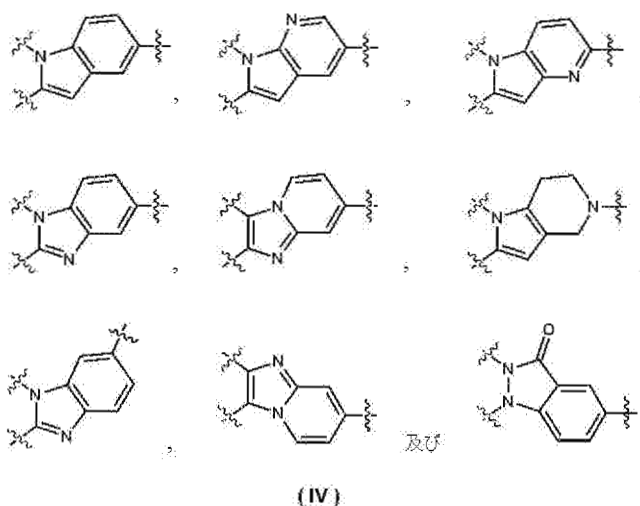
又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₅アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。

）、2-オキサー-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプター-6-イル、又は2-オキサー-7-アザスピロ〔3.5〕ノナー-7-イルを形成してもよく；

R^6 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又は4～8員の飽和複素環を示し；

A環は下記式群（IV）のいずれかの構造を示す。]

[0021] [化6]



[0022] で表される縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、

（3）上記式（I）において、

R^1 が、 C_{1-5} アルキルであり；

R^2 が、アリール又はヘテロアリール（該アリール及びヘテロアリールは、 C_{1-5} アルコキシ及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）であり；

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、 C_{1-5} アルキルであるか、

又は R^4 及び R^5 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい4～8員の飽和複素環（該4～8員の飽和複素環は、ヒドロキシ及び C_{1-5} アルキルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。）、2-オキサー-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプター-6-イル又は2-オキサー-7-アザスピロ〔3.5〕ノナー-7-イルを形成してもよく；

R^6 が C_{3-7} シクロアルキルである（１）又は（２）に記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、

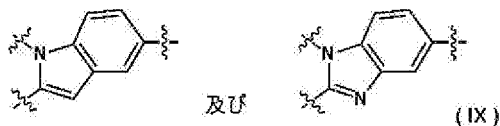
（４）上記式（１）において、

R^2 が、フェニル又はピリジル（該フェニル及びピリジルは、 C_{1-5} アルコキシ及びハロゲン原子からなる群より選ばれる１～２個の基で置換されてもよい。）である（１）～（３）いずれか一つに記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、

（５）上記式（１）において、

A環は下記式群（IX）のいずれかの構造を示す、（１）～（４）のいずれか一つに記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、

[0023] [化7]



[0024] （６）（１）～（５）のいずれか一つに記載の縮環アゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、気分障害（うつ病を含む）、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症等の治療又は予防剤、及び

（７）（１）～（５）のいずれか一つに記載の縮環アゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、医薬組成物

を提供することにある。

発明の効果

[0025] 本発明の新規縮環アゾール誘導体は、V1b受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

発明を実施するための形態

[0026] 本明細書で使用される用語は、以下の意味を有する。

[0027] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

[0028] 「C₁₋₅アルキル」とは、直鎖状、又は分枝鎖状の炭素原子数1～5のアルキル基を示し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル等の基を挙げることができる。

[0029] 「C₃₋₇シクロアルキル」とは、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、シクロヘプチルの基を挙げることができる。

[0030] 「C₁₋₅アルコキシ」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ等の基を挙げることができる。

[0031] 「C₁₋₅アルキルスルホニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」で置換されたスルホニル基を意味し、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル等の基を挙げることができる。

[0032] 「C₂₋₅アルカノイル」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～5のアルカノイル基を意味し、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等の基を挙げることができる。

[0033] 「モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として1個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソブチ

ルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル等を挙げることができる。

[0034] 「ジC₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ(n-プロピル)アミノカルボニル、ジ(イソプロピル)アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル(n-プロピル)アミノカルボニル、イソプロピル(メチル)アミノカルボニル等を挙げることができる。

[0035] 「アリール」とは、単環から2環式の芳香族炭素環であり、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の基を挙げることができる。

[0036] 「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有し、1ないし2環からなる炭素数1~9の芳香族基であり、チエニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル等の基が挙げられる。

[0037] 「4~8員の飽和複素環」とは、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0038] 「環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4~8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、

1, 4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0039] 「隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、1, 4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル、5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0040] 「C₁₋₅アルキレン」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」から水素原子を1個除した二価基を意味し、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン等を挙げることができる。

[0041] 前記「隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環」の内、「環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋された」ものの例として、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イル(トロピニル)、8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イル等の基を上げることができる。8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イルがヒドロキシで置換された例としては、3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イルがあげられる。

[0042] 「隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい4～8員の飽和複素環」とは、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0043] 前記「隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ

以上の酸素原子を含んでもよい4～8員の飽和複素環」の内、「環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋された」ものの例として、8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル(トロピニル)、8-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル、3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル等の基を挙げることができる。

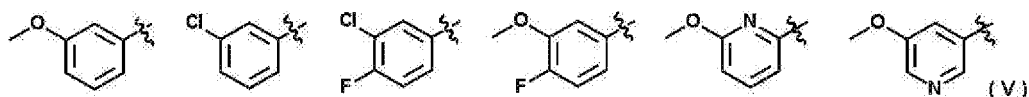
[0044] 「4～8員の含窒素飽和複素環」とは、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0045] 本発明における好ましいR¹は、C₁₋₅アルキルである。さらに好ましいR¹は、イソプロピル若しくはtert-ブチルである。より好ましいR¹は、イソプロピルである。

[0046] 本発明における好ましいR²は、フェニル又はピリジル(該フェニル及びピリジルは、C₁₋₅アルコキシ及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)である。

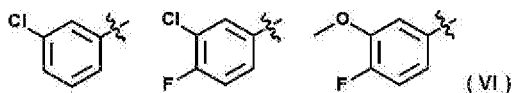
[0047] さらに好ましいR²は、下記式群(V)のいずれかの構造で表される基である。

[0048] [化8]



[0049] より好ましいR²は、下記式群(VI)のいずれかの構造で表される基である。

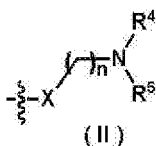
[0050] [化9]



[0051] 本発明における好ましいR³の一つは、下記式(II)の構造であり、

[0052]

[化10]



[0053] 式 (I I) 中、好ましい X の一つが酸素原子であり、

X が酸素原子のとき、好ましい n は整数 3 であり、

好ましい R⁴ 及び R⁵ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい 4 ～ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環（該 4 ～ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅ アルキル（該 C₁₋₅ アルキルは、1 ～ 2 個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C₁₋₅ アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅ アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 4 ～ 8 員の飽和又は不飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅ アルキレンで架橋されてもよい。）、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル、又は 2-オキサー-7-アザスピロ [3. 5] ノナー-7-イルを形成する基である。

さらに好ましい R⁴ 及び R⁵ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の酸素原子を含んでもよい 5 ～ 7 員の飽和複素環（該 5 ～ 7 員の飽和複素環は、ヒドロキシ及び C₁₋₅ アルキルからなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 5 ～ 7 員飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅ アルキレンで架橋されてもよい。）、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル、又は 2-オキサー-7-アザスピロ [3. 5] ノナー-7-イルを形成する基である。

より好ましい R⁴ 及び R⁵ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、ピペリジノ（該ピペリジノはヒドロキシで置換されてもよい。）、モルホリン-4-イル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イルを形成する基である。

[0054] 上記式 (I I) 中、他の好ましい X はフェニレン (該フェニレンは 1 個のハロゲン原子で置換されてもよい。) であり、1, 3-フェニレン (該 1, 3-フェニレンは 1 個のハロゲン原子で置換されてもよい。) がより好ましい。

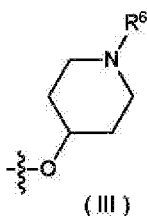
X がフェニレンのとき、好ましい n は整数 1 であり、

好ましい R⁴ 及び R⁵ は、同一又は異なって C₁₋₅ アルキルであり、

さらに好ましい R⁴ 及び R⁵ は、同一にメチルである。

本発明における好ましい R³ の他の構造は、下記式 (I I I) であり、

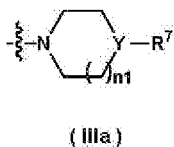
[0055] [化11]



[0056] 式 (I I I) 中、好ましい R⁶ は、C₃₋₇ シクロアルキルである。

本発明における好ましい R³ の他の構造は、下記式 (I I I a) であり、

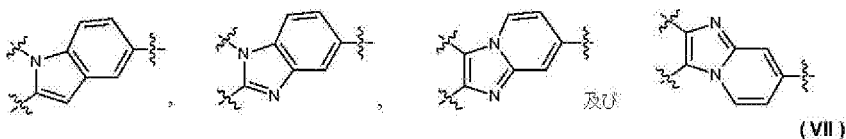
[0057] [化12]



[0058] 式 (I I I a) 中、Y が窒素原子の場合、好ましい R⁷ は、C₁₋₃ アルキルであり、n 1 は 2 であり、Y が式 C H の場合、好ましい R⁷ は、1-ピロリジニルであり、n 1 は 1 である。

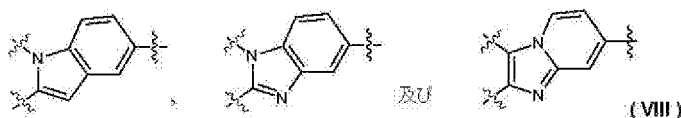
本発明における好ましい A 環は、下記式群 (V I I) のいずれかの構造で表される基である。

[0059] [化13]



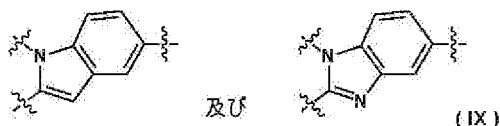
[0060] さらに好ましいA環は、下記式群（V I I I）のいずれかの構造で表される基である。

[0061] [化14]



[0062] さらに好ましいA環は、下記式群（I X）のいずれかの構造で表される基である。

[0063] [化15]



[0064] 「医薬上許容される塩」とは、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、ギ酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオン等の1種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、2-アミノエタノール、ベンザチン等のアミンとの塩が含まれる。

[0065] なお、本発明の化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

[0066] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

[0067] 本発明の化合物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬的製剤とすることができる。上記担体、賦形剤

及び希釈剤として、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

[0068] また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要な応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

[0069] 本発明の化合物には、一つ以上の水素原子、フッ素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

[0070] 本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

[0071] 本発明化合物(1)及びその医薬上許容される塩は、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて合成することができる。例えば、以下に製造法を示すが本合成法に限られたものではない。

[0072] 「不活性溶媒」とは例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族系溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1

、 2-ジメトキシエタン、 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒及び水であり、並びにこれらの均一系及び不均一系混合溶媒等である。これらの不活性溶媒は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

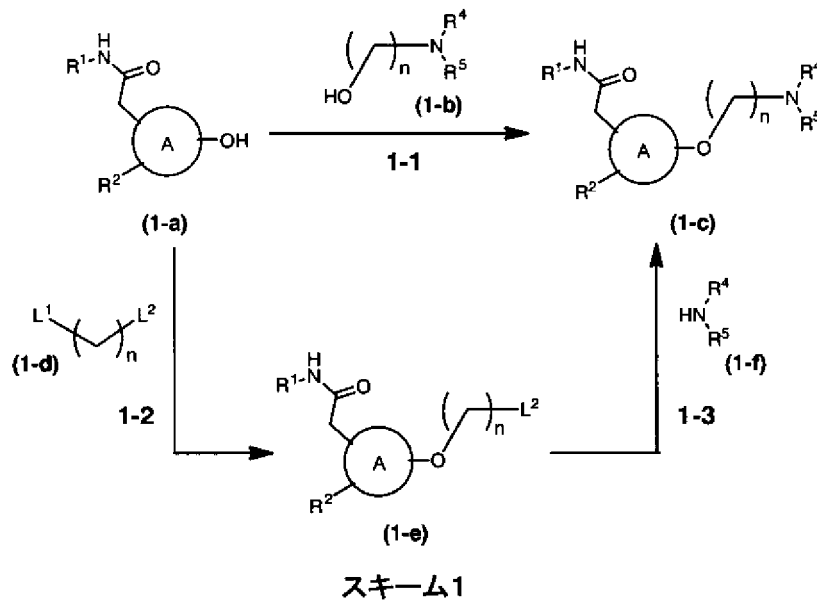
[0073] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、N, N-ジメチルアニリン等のアミン；ピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジン等の塩基性複素環化合物等である。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0074] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及び *p*-トールエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸である。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

[0075] 式(1)で表される化合物のうち、式(1-c)で表される化合物は、スキーム1に示す合成法で製造することができる。

[化16]



[0076] (式中、*R*¹、*R*²、*R*⁴、*R*⁵、*A*、*n*は上記と同じである。*L*¹、*L*²は、脱離基を示す。脱離基とは、*p*-トールエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子等を意味する。)

式(1-c)で表される化合物は、式(1-a)で示される化合物と式(1-b)で示される化合物を光延反応の条件下反応させて得ることができる(工程1-1)。光延反応に関する包括的概観はSynthesis, 1981, 1-28; Chem. Asian J. 2007, 2, 1340-1355.; Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476に見出される。

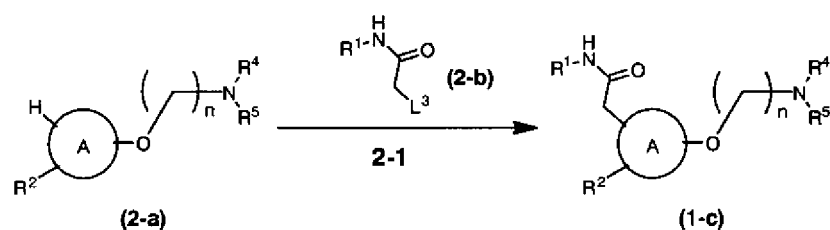
式(1-e)で表される化合物は、式(1-a)で表される化合物と、式(

1-d) で表される化合物を、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下反応させて得ることができる(工程1-2)。工程1-2における反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基若しくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

[0077] 式(1-c)で表される化合物は、式(1-e)で表される化合物と、式(1-f)で表されるアミン化合物を塩基存在下、又は非存在下反応させて得ることができる(工程1-3)。工程1-3における反応は、無溶媒、又はテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、室温から溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。また、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在に加えて、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムを添加することにより、反応がより円滑に進行する。

[0078] 式(1)で表される化合物のうち、式(1-c)で表される化合物は、スキーム2に示す合成法でも製造することができる。

[0079] [化17]



スキーム2

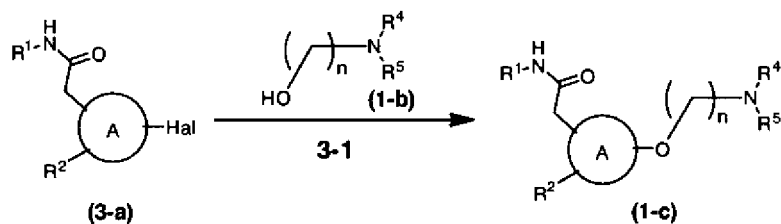
[0080] (式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、A、nは上記と同じである。L³は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。)

式(1-c)で表される化合物は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の

塩基存在下、式（２－ａ）で表される化合物と式（２－ｂ）で表される化合物のアルキル化反応により得ることもできる（工程２－１）。

[0081] 式（１）で表される化合物のうち、式（１－ｃ）で表される化合物は、スキーム３に示す合成法でも製造することができる。

[0082] [化18]



スキーム3

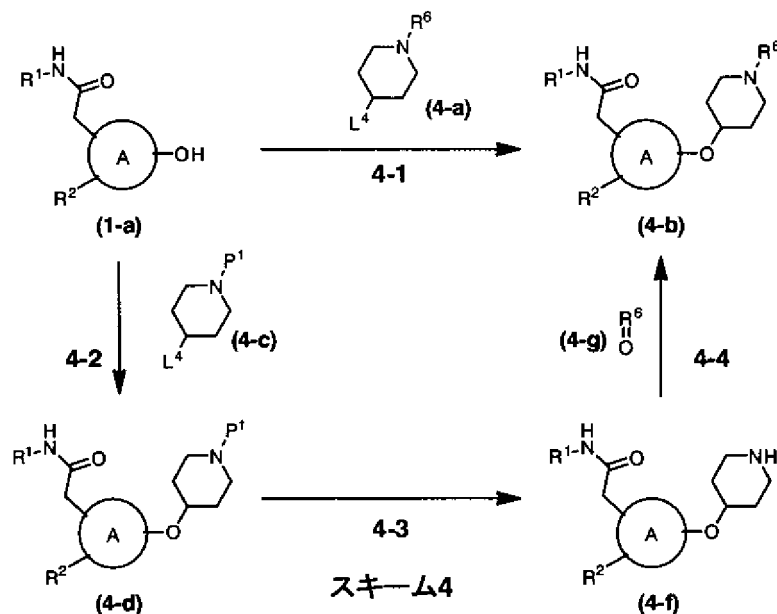
[0083] （式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n は上記と同じである。 Hal は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。）

式（１－ｃ）で表される化合物は、式（３－ａ）で表される化合物と、式（１－ｂ）で表される化合物を、パラジウム触媒を用いたエーテル化反応の条件下反応させることにより得ることができる（工程３－１）。パラジウム触媒を用いたエーテル化反応に関する包括的概観は、M. Paulucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 10333.; G. Mann, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 13109.; M. Watanabe, M. Nishiyama, Y. Koie, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8837.; Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10718.; K. E. Torraca, S. Kuwabe, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 12907.; C. A. Parrish, S. L. Buchwald, J. Org. Chem. 2001, 66, 2498.; P. M. Karen, E. Torraca, X. Huang, C. A. Parrish, and S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc, 2001, 10770-10771.; Andrei V. Vorogushin, Xiaohua Huang, and Stephen L. Buchwald J. Am. Chem. Soc., 2005, 8146 -8149.に見出され得る。

[0084] 式（１）で表される化合物のうち、式（４－ｂ）で表される化合物は、ス

キーム 4 に示す合成法で製造することができる。

[0085] [化19]



[0086] (式中、R¹、R²、R⁶、Aは上記と同じである。L⁴は、脱離基又はヒドロキシ基を示す。P¹は、tert-ブトキシカルボニル等のアミノ基の保護基を示す〔プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。)

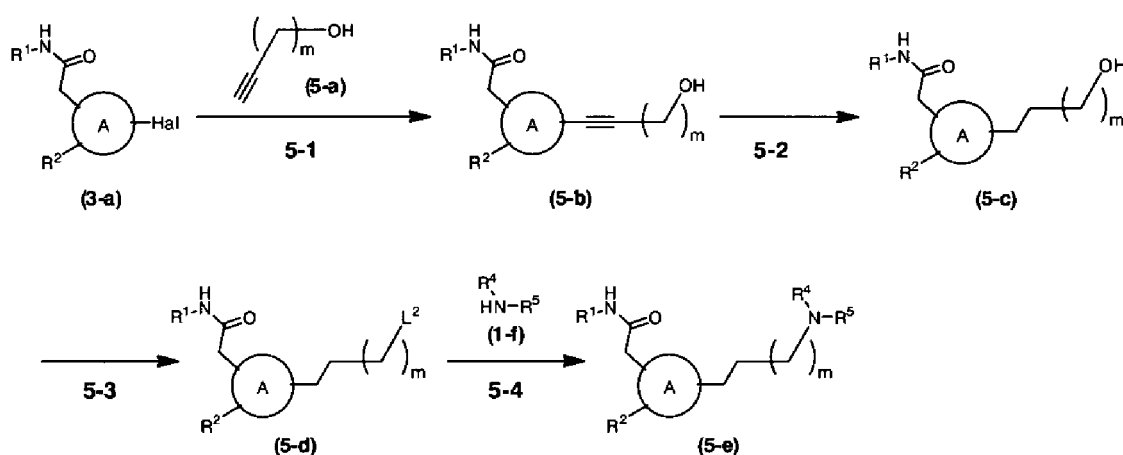
式(4-b)で表される化合物は、式(1-a)で表される化合物と、式(4-a)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程4-1)。L⁴が脱離基の場合、工程4-1は、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基もしくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、反応が進行する。また、L⁴がヒドロキシ基の場合、工程4-1における反応は、工程1-1と同様の光延反応の条件下進行する。

式(4-d)で表される化合物は、工程4-1と同様の方法で、式(1-a)で表される化合物と、式(4-c)で表される化合物から得ることが出来る(工程4-2)。

得られた式（４－ｄ）で表される化合物の保護基（ P^1 ）を、一般的手法にて脱保護する〔プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第４版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。）ことにより式（４－ｆ）で表される化合物に誘導（工程４－３）した後、対応するケトン（４－ｇ）との一般的な還元的アミノ化反応により、式（４－ｂ）で表される化合物を得ることができる（工程４－４）。還元的アミノ化反応は、ケトン（４－ｇ）と式（４－ｆ）で表される化合物を反応させることによりイミニウムカチオンを生成し、これを例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ホウ化水素、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等の還元剤で還元することにより達成される。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中、酸触媒存在下または非存在下、 -70°C ～室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素等の触媒と水素ガスによる還元反応を用いることもできる。

[0087] 式（１）で表される化合物のうち、式（５－ｅ）で表される化合物は、スキーム５に示す合成法で製造することができる。

[0088] [化20]



スキーム５

[0089] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A 、 L^2 、 Hal は上記と同じであり、 m は１～

3の整数を示す。)

式(5-b)で表される化合物は、式(3-a)で表される化合物を、園頭-荻原クロスカップリング反応の条件下、式(5-a)で表される化合物と反応させて得ることが出来る(工程5-1)。園頭-荻原クロスカップリング反応の包括的概念は、Tetrahedron Lett. 1975, 50, 4467., Comprehensive Organic Synthesis 1991, 3, 521.に見出される。

得られた式(5-b)で表される化合物を、例えばパラジウム炭素等の触媒と水素ガスを用いた一般的な水素添加による還元反応に付すことにより式(5-c)で表される化合物を得ることができる(工程5-2)。

[0090] 得られた式(5-c)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換し(工程5-3)、対応するアミン(1-f)と反応させることにより式(5-e)で表される化合物を得ることができる(工程5-4)。工程5-3における反応(脱離基への変換)としては、例えばクロロ化、ブロモ化、ヨード化、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化等が挙げられる。

[0091] クロロ化反応の例としては、例えば四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法、p-トルエンスルホニルクロリド等を用い脱離基とした後塩化リチウム等で置換する方法等が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、-50~100℃で行うことができる。

[0092] ブロモ化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-50~50℃で行うことができる。

[0093] ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及び

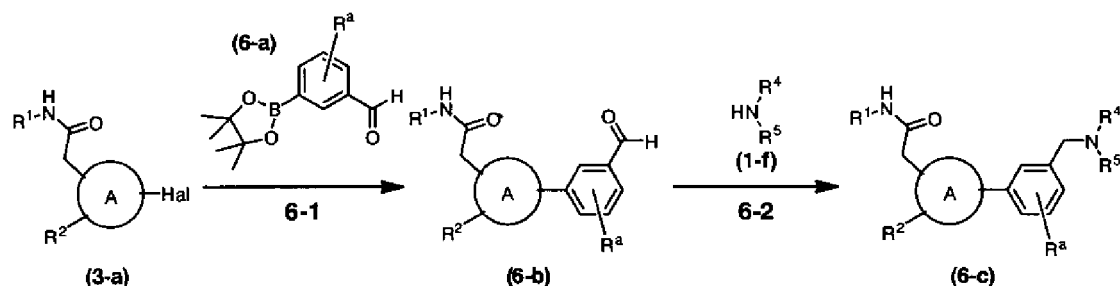
イミダゾールを用いる方法が挙げられる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、－50～100℃の温度条件下行うことができる。

[0094] メタンスルホニル化、p－トルエンスルホニル化は、それぞれ例えばメタンスルホニルクロリド、p－トルエンスルホニルクロリド等を用いて行うことができる。この際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばN，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、反応は－50～50℃の温度条件下で行うことができる。

[0095] 工程5－4の反応の条件は、工程1－3と同様に行うことができる。

[0096] 式(1)で表される化合物のうち、式(6－c)で表される化合物は、スキーム6に示す合成法で製造することができる。

[0097] [化21]



スキーム6

[0098] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、A、Halは上記と同じである。 R^a は、水素原子又はハロゲン原子を示す。)

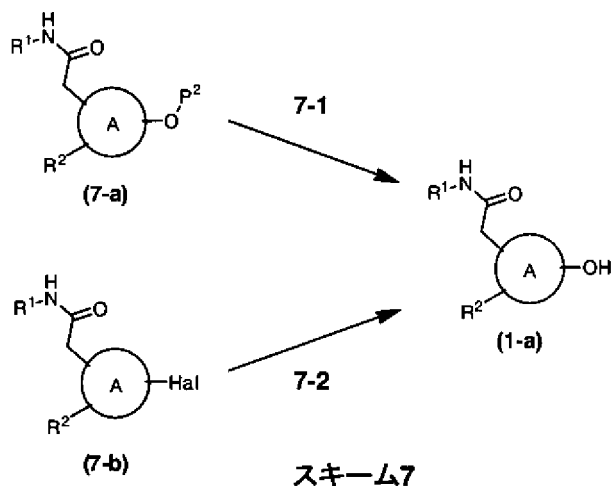
式(6－b)で表される化合物は、式(3－a)で表される化合物と、ボロン酸エステル誘導体(6－a)を、鈴木－宮浦カップリング反応の条件下

反応させて得ることができる（工程 6-1）。鈴木-宮浦カップリング反応に関する包括的概観は、Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 4544.に見出され得る。

得られた式（6-b）で表される化合物と、（1-f）で表わされるアミン化合物を、還元的アミノ化反応に付すことにより式（6-c）で表される化合物を得ることができる（工程 6-2）。工程 6-2 における反応の条件は、上記工程 4-4 と同様の方法で行うことができる。

[0099] スキーム 1 中の式（1-a）で表される化合物は、スキーム 7 に示す合成法で製造することができる。

[0100] [化22]



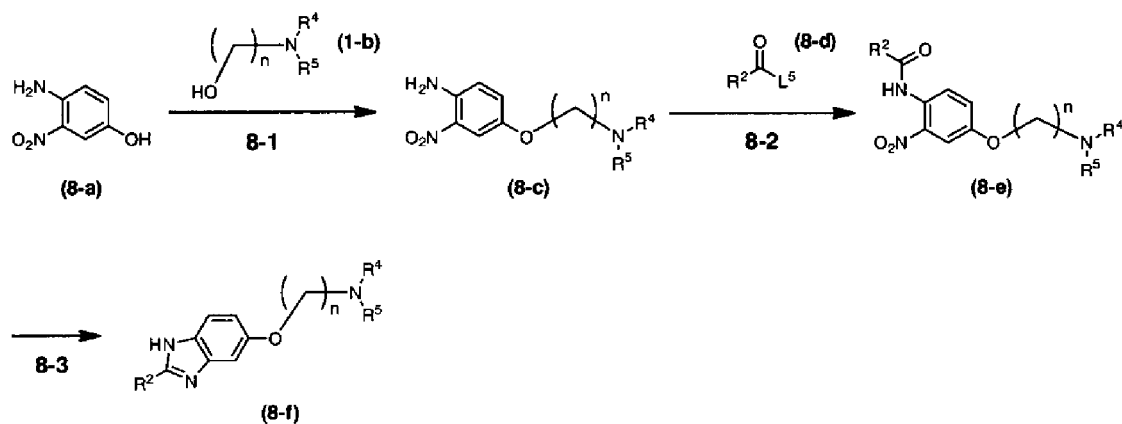
[0101] （式中、R¹、R²、A、Hal は上記と同じである。P²は、フェノール性水酸基の保護基を示す〔プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。)

式（7-a）で表される化合物の保護基（P²）を、一般的手法にて脱保護する〔プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。ことにより式（1-a）で表される化合物を得ることができる（工程 7-1）。

また、式（１－ａ）で表される化合物は、式（７－ｂ）で表される化合物をボロン酸誘導体とした後、過酸化水素を用いてヒドロキシ化することにより得ることもできる（工程７－２）。また、本工程は、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、過酸化水素等を用いる方法やWO2006/021886号公報記載の方法に従って実施することもできる。

[0102] 式（２－ａ）で表される化合物のうち、式（８－ｆ）で表される化合物は、スキーム８に示す合成法で製造することができる。

[0103] [化23]



[0104] （式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n は上記と同じである。 L^5 は、塩素原子、臭素原子、又はヒドロキシ基を示す。）

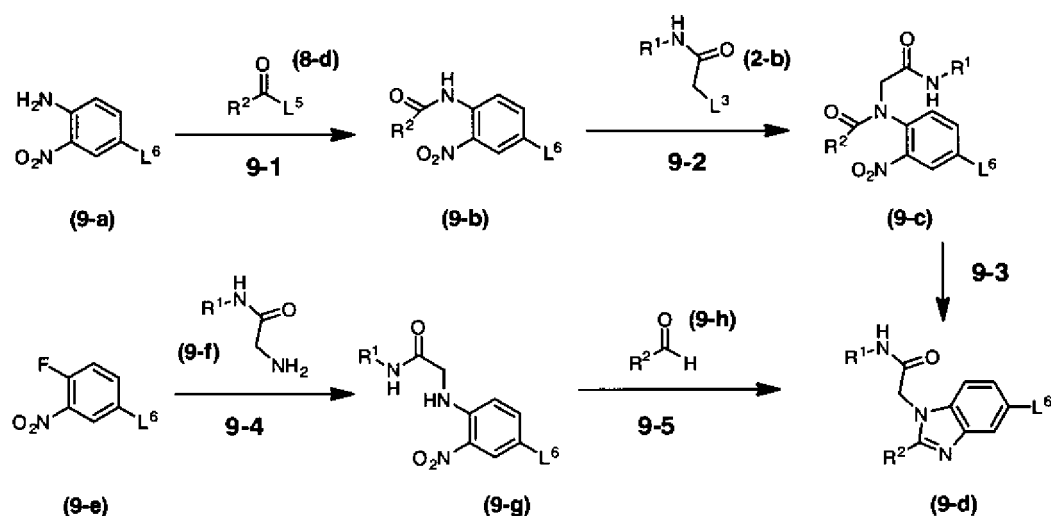
式（８－ｃ）で表される化合物は、式（８－ａ）で表される化合物と式（１－ｂ）で表される化合物との光延反応の条件下得ることができる（工程８－１）。ここで光延反応とは、工程１－１と同様の反応が挙げられる。

[0105] 式（８－ｅ）で表される化合物は、式（８－ｃ）で表される化合物と式（８－ｄ）で表される化合物とのアミド化反応にて得ることができる（工程８－２）。 L^5 が塩素原子又は臭素原子の場合、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、製造することができる。 L^5 がヒドロキシ基である場合、公知である種々のアミド化反応により製造することができる。ここでアミド化反応と

は、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

[0106] 式(8-f)で表される化合物は、式(8-e)で表される化合物の酢酸溶媒中、鉄存在下、分子内環化反応にて得ることが出来る(工程8-3)。式(7-a)で表される化合物、又は式(7-b)で表される化合物のうち、式(9-d)で表される化合物は、スキーム9に示す合成法で製造することができる。

[0107] [化24]



スキーム9

[0108] (式中、 R^1 、 R^2 、 L^3 、 L^5 は上記と同じである。 L^6 は、ハロゲン原子または保護基で保護されたフェノール性水酸基を示す。保護基は、J. F. W. McO mie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的な保護基を示し、これらを用いて保護又は脱保護を行うことができる。)

式(9-b)で表される化合物は、工程8-2と同様の手法により、式(9-a)で表される化合物と式(8-d)で表される化合物から得ることが出来る(工程9-1)。

式(9-c)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(9-b)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程9-2)。

式(9-d)で表される化合物は、工程8-3と同様の手法により、式(9-c)で表される化合物を変換して得ることが出来る(工程9-3)。

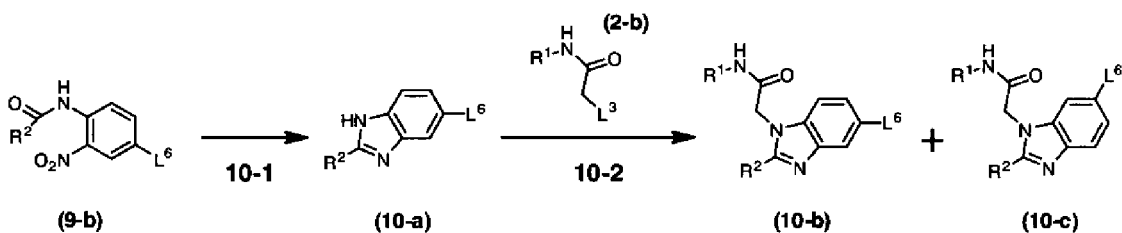
式(9-g)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(9-e)で表される化合物と式(9-f)で表される化合物から得ることが出来る(工程9-4)。

[0109] 式(9-d)で表される化合物は、不活性溶媒中、亜ジチオン酸ナトリウム存在下、式(9-g)で表される化合物と式(9-h)で表される化合物の環化反応にて得ることが出来る(工程9-5)。

[0110] 式(7-a)で表される化合物、又は式(7-b)で表される化合物のうち、式(10-b)及び(10-c)で表される化合物は、スキーム10に示す合成法で製造することができる。

[0111]

[化25]



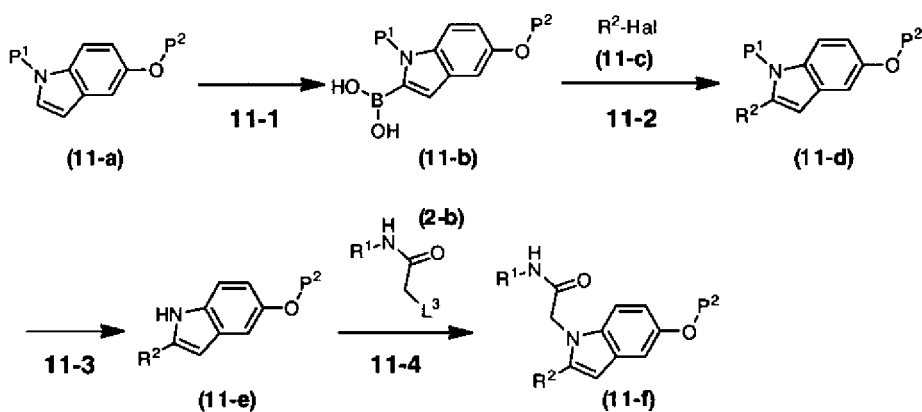
スキーム10

[0112] (式中、 R^1 、 R^2 、 L^3 、 L^6 は上記と同じである。)

式(10-a)で表される化合物は、工程8-3と同様の手法により、式(9-b)で表される化合物を変換して得ることが出来る(工程10-1)。式(10-b)及び(10-c)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(10-a)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程10-2)。

[0113] 式(7-a)で表される化合物のうち、式(11-f)で表される化合物は、スキーム11に示す合成法で製造することができる。

[0114] [化26]



スキーム11

[0115] (式中、 R^1 、 R^2 、 P^1 、 P^2 、Hal、 L^3 は上記と同じである。)

式(11-b)で表される化合物は、不活性溶媒中、式(11-a)で表される化合物を当業者に公知である種々の有機合成手法を用いてグリニア試薬

、有機リチウム試薬等に変換したのち、トリメチルボレート、トリエチルボレート、トリイソプロピルボレート等で処理して得ることが出来る（工程 11-1）。

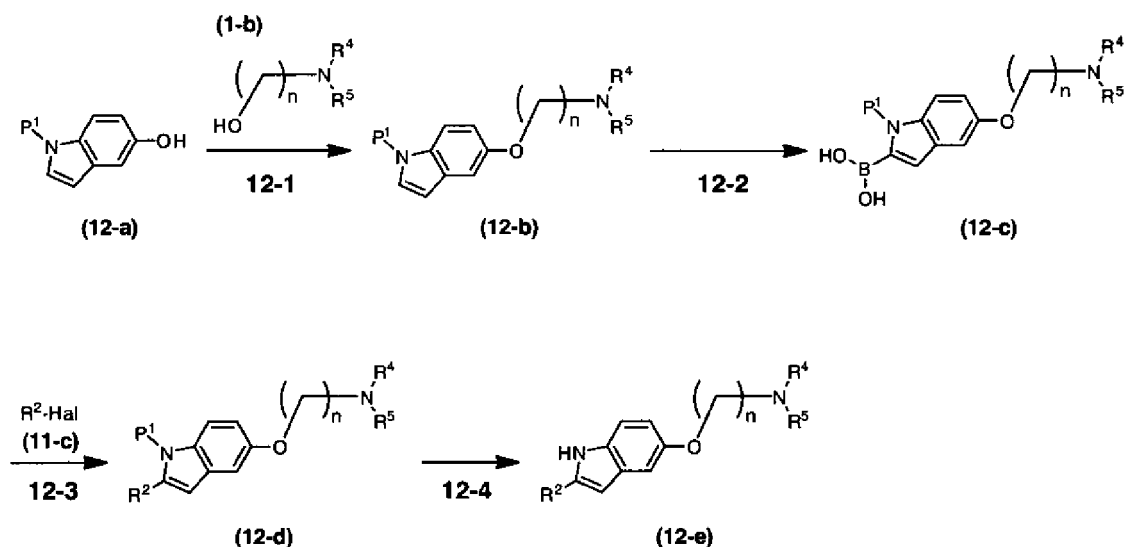
[0116] 式（11-d）で表される化合物は、式（11-b）で表される化合物と式（11-c）で表される化合物の鈴木－宮浦クロスカップリング反応で得ることができる（工程 11-2）。鈴木－宮浦クロスカップリング反応の包括的概観は、Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483. に見出される。

[0117] 式（11-e）で表される化合物は、化合物（11-d）の保護基 P¹を当業者に公知である種々の有機合成手法〔プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第 4 版、ジョン ウィリー アンド サンズ（John Wiley & Sons, INC.）参照〕を用いて除去することにより製造することができる（工程 11-3）。

[0118] 式（11-f）で表される化合物は、工程 2-1 と同様の手法により、式（11-e）で表される化合物と式（2-b）で表される化合物から得ることが出来る（工程 11-4）。

[0119] 式（2-a）で表される化合物のうち、式（12-e）で表される化合物は、スキーム 12 に示す合成法で製造することができる。

[0120] [化27]



[0121] (式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 、 P^1 、 Hal は上記と同じである。)

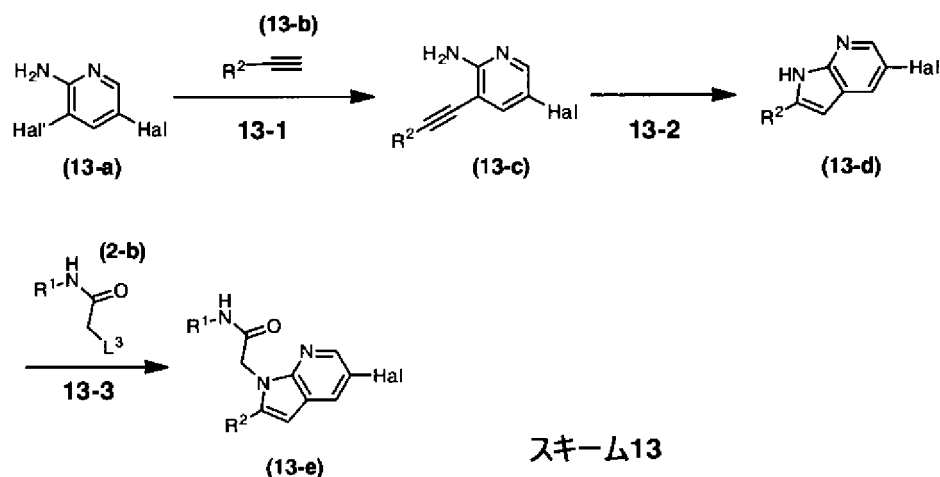
式(12-b)で表される化合物は、式(12-a)で表される化合物と式(1-b)で表される化合物との光延反応の条件下得ることができる(工程12-1)。ここで光延反応とは、工程1-1と同様の反応が挙げられる。式(12-c)で表される化合物は、工程11-1と同様の手法により、式(12-b)で表される化合物を変換して得ることが出来る(工程12-2)。

[0122] 式(12-d)で表される化合物は、工程11-2と同様の手法により、式(12-c)で表される化合物と式(11-c)で表される化合物から得ることができる(工程12-3)。

[0123] 式(12-e)で表される化合物は、工程11-3と同様の手法により、式(12-d)で表される化合物を変換して得ることが出来る(工程12-4)。

[0124] 式(7-b)で表される化合物のうち、式(13-e)で表される化合物は、スキーム13に示す合成法で製造することができる。

[0125] [化28]



[0126] (式中、 R^1 、 R^2 、 L^3 、 Hal は上記と同じであり、 Hal' はハロゲン原子を示す。)

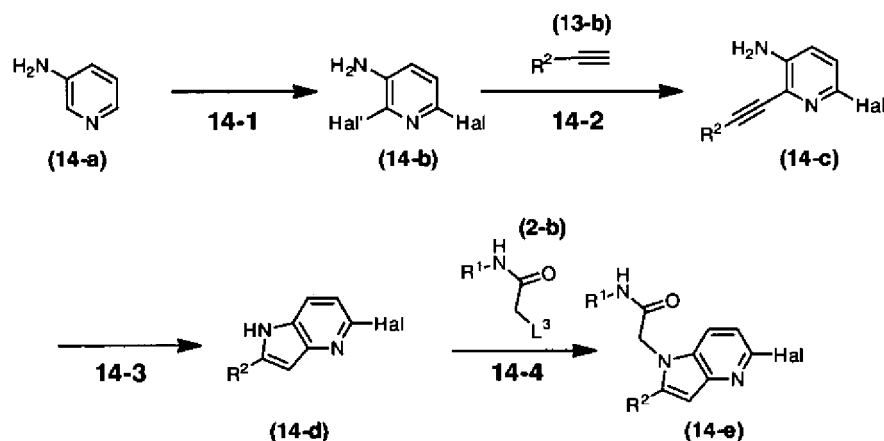
式(13-c)で表される化合物は、工程5-1と同様の手法により、式(13-a)で表される化合物と式(13-b)で表される化合物との園頭-荻原クロスカップリング反応で得ることが出来る(工程13-1)。

[0127] 式(13-d)で表される化合物は、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属化合物の塩基存在下、*N*-メチルピペリドン(NMP)、DMF、THF、DMSO等の不活性溶媒中、式(13-c)で表される化合物から得ることが出来る(工程13-2)。反応は室温から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

[0128] 式(13-e)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(13-d)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程13-3)。

[0129] 式(7-b)で表される化合物のうち、式(14-e)で表される化合物は、スキーム14に示す合成法で製造することができる。

[0130] [化29]



[0131] (式中、 R^1 、 R^2 、 L^3 、Hal、Hal' は上記と同じである。)

式(14-b)で表される化合物は、ハロゲン化剤と求電子置換反応させることにより、式(14-a)で表される化合物から得ることが出来る(工程14-1)。ここで求電子置換反応は、不活性溶媒中または無溶媒にて、酸存在下または非存在下、塩素、臭素、ヨウ素もしくは*N*-クロロコハク酸

イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。求電子置換反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すことができる。

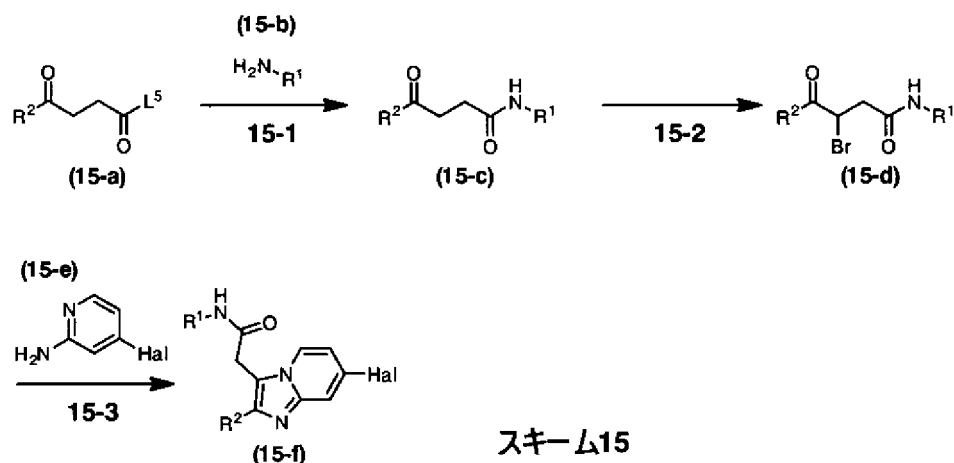
[0132] 式(14-c)で表される化合物は、工程5-1と同様の手法により、式(14-b)で表される化合物と式(13-b)で表される化合物との園頭-荻原クロスカップリング反応で得ることが出来る(工程14-2)。

[0133] 式(14-d)で表される化合物は、工程13-2と同様の手法により、式(14-c)で表される化合物から得ることが出来る(工程14-3)。

[0134] 式(14-e)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(14-d)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程14-4)。

[0135] 式(7-b)で表される化合物のうち、式(15-f)で表される化合物は、スキーム15に示す合成法で製造することができる。

[0136] [化30]



[0137] (式中、R¹、R²、L⁵、H a lは上記と同じである。)

式(15-c)で表される化合物は、工程8-2と同様の手法により、式(

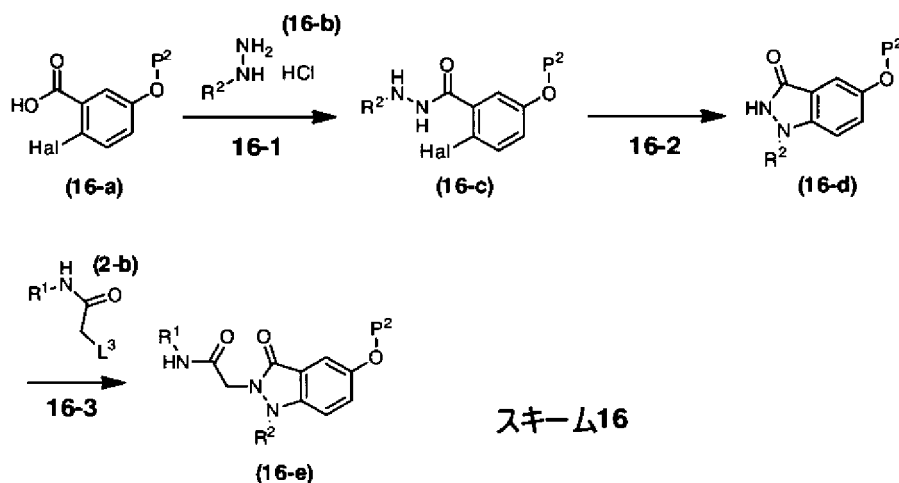
15-a) で表される化合物と対応するアミン (15-b) から得ることができる (工程 15-1)。

式 (15-d) で表される化合物は、式 (15-c) で表される化合物を四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、臭素と反応させて得ることができる (工程 15-2)。

式 (15-f) で表される化合物は、アセトニトリル、エタノール、DMF 等の不活性溶媒中、式 (15-d) で表される化合物と式 (15-e) で表される化合物の反応で得ることが出来る (工程 15-3)。

[0138] 式 (7-a) で表される化合物のうち、式 (16-e) で表される化合物は、スキーム 16 に示す合成法で製造することができる。

[0139] [化31]



[0140] (式中、 R^1 、 R^2 、 L^3 、 P^2 、Hal は上記と同じである。)

式 (16-c) で表される化合物は、式 (16-a) で表される化合物をクロロホルム中の DMF 及びオキザリルクロリド、又はトルエン中の塩化チオニルと反応させて酸ハロゲン化物誘導体とした後、式 (16-b) で表されるヒドラジン化合物とのアミド化反応により得ることができる (工程 16-1)。

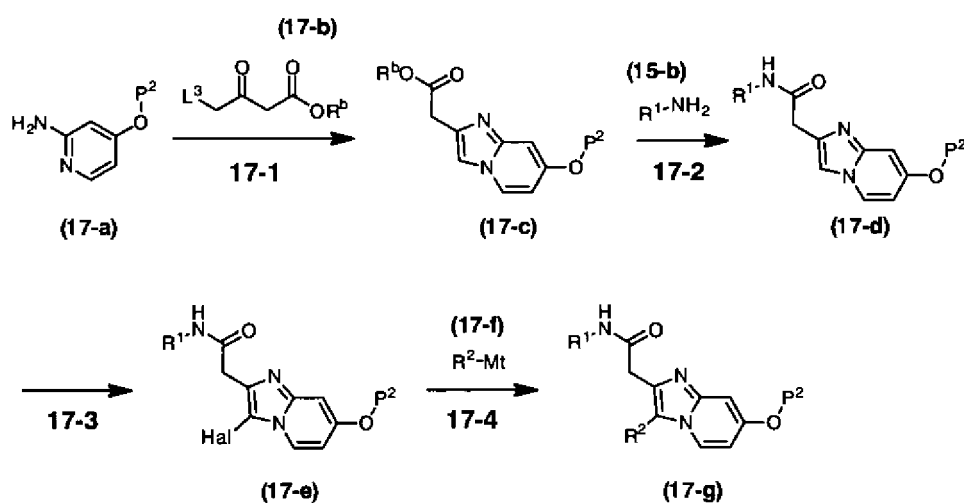
[0141] 式 (16-d) で表される化合物は、式 (16-c) で表される化合物の分子内でのウルマン反応で環化され得ることができる (工程 16-2)。ウ

ルマン反応に関する包括的概観は、Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem.*, Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449.に見出され得る。

式(16-d)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(16-d)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程16-3)。

[0142] 式(7-a)で表される化合物のうち、式(17-g)で表される化合物は、スキーム17に示す合成法で製造することができる。

[0143] [化32]



スキーム17

[0144] (式中、R¹、R²、L³、P²、Halは上記と同じである。R^bは、C₁₋₅アルキルを示す。Mtは、カップリング反応で用いられる金属原子または金属原子団を示し、マグネシウム反応剤、亜鉛反応剤、ホウ酸又はホウ酸エステルが結合したホウ素反応剤、スズ反応剤等が挙げられる。)

式(17-c)で表される化合物は、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール、THF、DMSO等の不活性溶媒中、室温または還流等の適切な温度において式(17-a)で表される化合物と式(17-b)で表される化合物との反応により得ることが出来る(工程17-1)。

[0145] 式(17-d)で表される化合物は、不活性溶媒中、塩化ジエチルアルミニウム存在下、式(17-c)で表される化合物と式(15-b)で表され

るアミン化合物とのアミド化反応により得ることが出来る（工程 17-2）

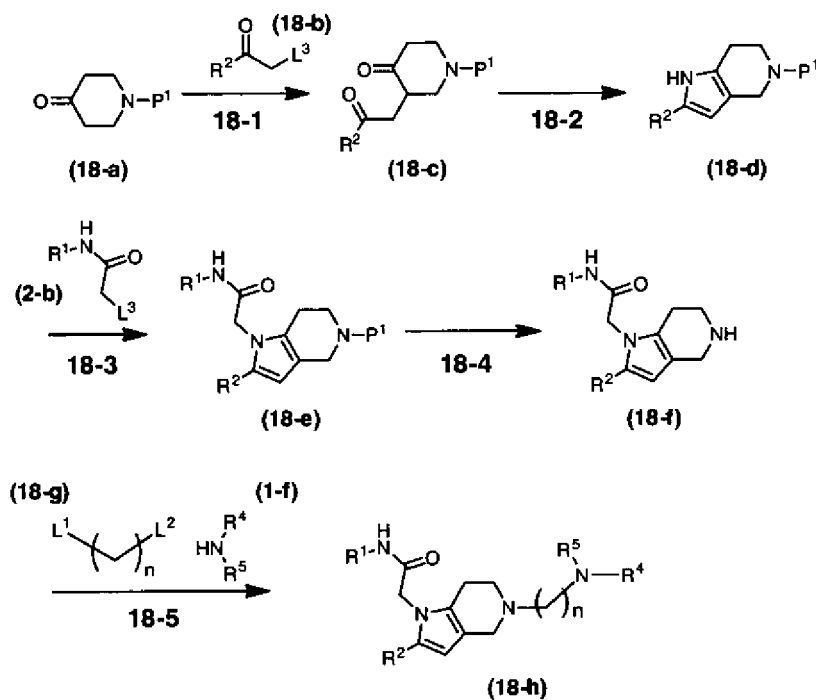
。

[0146] 式（17-e）で表される化合物は、式（17-d）で表される化合物をハロゲン化剤と求電子置換反応させることにより得ることができる（工程 17-3）。ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等が挙げられる。

[0147] 式（17-g）で表される化合物は、式（17-e）で表される化合物と式（17-f）で表される化合物との右田-小杉-スティルククロスカップリング反応や鈴木-宮浦クロスカップリング反応で得ることができる（工程 17-4）。右田-小杉-スティルククロスカップリング反応の包括的概観は、*Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4704-4734. に見出される。

[0148] 式（1）で表される化合物のうち、式（18-g）で表される化合物は、スキーム 18 に示す合成法で製造することができる。

[0149] [化33]



スキーム18

[0150] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 P^1 は上記と同じである。)

式(18-c)で表される化合物は、式(18-a)で表される化合物にピロリジンを加え、ケトンの α 位を活性化した後に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、式(18-b)で表される化合物を加えて得ることが出来る(工程18-1)。

式(18-d)で表される化合物は、不活性溶媒中、酢酸アンモニウム存在下、式(18-c)で表される化合物の環化反応にて得ることが出来る(工程18-2)。

式(18-e)で表される化合物は、工程2-1と同様の手法により、式(18-d)で表される化合物と式(2-b)で表される化合物から得ることが出来る(工程18-3)。

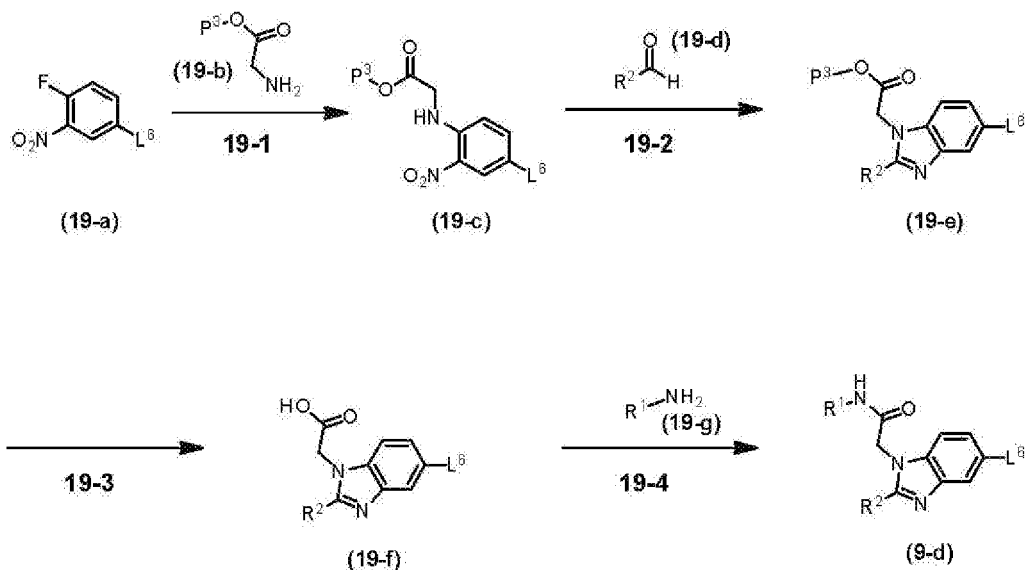
式(18-f)で表される化合物は、工程11-3と同様の手法により、式(18-e)で表される化合物の脱保護で得ることが出来る(工程18-4)

式(18-h)で表される化合物は、不活性溶媒中、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、式(18-f)で表される化合物を式(18-g)で表される化合物にてアルキル化した後に、対応する式(1-f)で表されるアミン化合物を加えることで得ることが出来る(工程18-5)。

[0151] 式(9-d)で表される化合物は、スキーム19に示す合成法で製造することができる。

[0152]

[化34]



スキーム19

[0153] (式中、R¹、R²、L⁶は上記と同じである。P³は、カルボキシル基の保護基を示す。保護基は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的な保護基を示し、これらを用いて保護又は脱保護を行うことができる。)

式(19-c)で表される化合物は、工程9-4と同様の手法により式(19-a)で表される化合物と式(19-b)で表される化合物より得られる(工程19-1)。

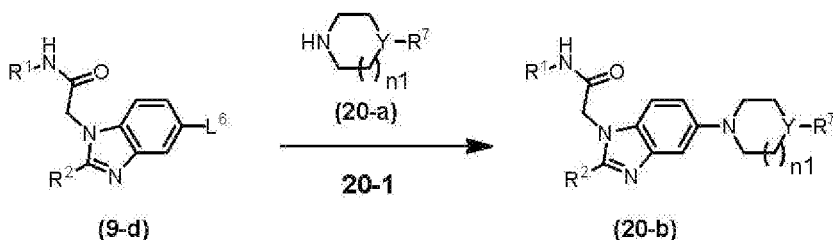
[0154] 式(19-e)で表される化合物は、工程9-5と同様の手法により式(19-c)で表される化合物と式(19-d)で表される化合物より得られる(工程19-2)。

[0155] 式(19-f)で表される化合物は、式(19-e)で表される化合物の保護基P³の脱保護により得られる(工程19-3)。

[0156] 式(9-d)で表される化合物は、工程8-2と同様の手法により式(19-f)で表される化合物と式(19-g)で表される化合物より得られる(工程19-4)。

[0157] 式(1)で表される化合物のうち、式(20-b)で表される化合物は、スキーム20に示す合成法で製造することができる。

[0158] [化35]



スキーム20

[0159] (式中、R¹、R²、R⁷、L⁶、Y、n₁は上記と同じである。)

式(20-b)で表される化合物は、式(9-d)で表される化合物と式(20-a)で表されるアミン化合物から、遷移金属触媒を用いたアミノ化反応により得られることができる(工程20-1)。遷移金属触媒を用いたアミノ化反応に関する包括的概念はAngewandte Chemie, International Edition (2008), 47(34), 6338-6361.などに見出される。

実施例

[0160] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例において、後処理の際の「Phase Separator」とはBiotage社のISOLUTE(商標登録)Phase Separatorである。カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「SNAP Cartridge KP-NH」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-NH、「SNAP Cartridge KP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-Sil、「SNAP Cartridge HP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge HP-Sil、「Chromatorex NH」には富士シリシア化学社製クロマトレックス(登録商標)

NH、TLCプレートNH（富士シリシア社製）を用いた薄層クロマトグラフィー（TLC）、また、シリカゲル60、シリカゲル60Nとは、関東化学（株）から市販されているシリカゲルを使用した。分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）を使用して精製した際にはメルク社シリカゲル60F²⁵⁴、20cm×20cmを使用した。精製の際の「逆相カラムクロマトグラフィー」にはWaters Sunfire prep C18 OBD, 5.0μm, φ30×50mmまたはYMC-Actus Triart C18, 5.0μm, φ30×50mmを用いた。

以下の参考例、実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

NMRスペクトル：日本電子社JNM-ECA600（600MHz）、日本電子社JNM-ECA500（500MHz）、Varian社UNITYNOVA300（300MHz）、Varian社GEMINI2000／200（200MHz）

MSスペクトル：島津社LCMS-2010EVあるいはmicromass社 Platform LC

以下の参考例、実施例において、高速液体クロマトグラフィーマスペクトル（LCMS）は以下の条件により測定した。

条件1

測定機器：micromass社 Platform LCおよびAgilent社 Agilent1100

カラム：Waters社 SunFire C18, 2.5μm, φ4.6×50mm

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

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

流速：1mL／min、検出法：254nm

イオン化法：電子衝撃イオン化法Electron Spray Ionization: ESI)

条件2-1

測定機械：Agilent 2900およびAgilent 6150

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

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

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

流速：0.8 mL/min、検出法：254 nm

条件2-2

測定機器、カラム、溶媒は条件2-1と同じ。

グラジエント、流速：0.8 mL/min、0 min（A液／B液＝95／5）、1.20 min（A液／B液＝50／50）、1.0 mL/min、1.38 min（A液／B液＝3／97）

検出法：254 nm

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

[0161] 本実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

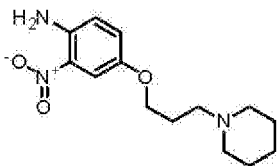
Brine（飽和食塩水）、MeOH（メタノール）、MgSO₄（無水硫酸マグネシウム）、K₂CO₃（炭酸カリウム）、Na₂CO₃（炭酸ナトリウム）、Na₂SO₄（無水硫酸ナトリウム）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、KOH（水酸化カリウム）、HCl（塩化水素）、IPE（ジイソプロピルエーテル）、THF（テトラヒドロフラン）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、Et₂O（ジエチルエーテル）、EtOH（エタノール）、NH₄OH（25～28%アンモニア水）、EtOAc（酢酸エチル）、CHCl₃（クロロホルム）、DMSO（ジメチル

スルホキシド)、MeCN (アセトニトリル)、n-Hexane (n-ヘキサン)、Et₃N (トリエチルアミン)、iPr₂NEt (ジイソプロピルエチルアミン)、Pd (PPH₃)₄ [テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)]、HATU [O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート]、DPPA (ジフェニルリン酸アジド)、BH₃·THF (ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス)、NaBO₃·4H₂O (過ホウ酸ナトリウム四水和物)、9-BBN (9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン)、IBX (1-ヒドロキシー-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン 1-オキシド)、BBr₃ (三臭化ホウ素)、MsCl (塩化メタンスルホニル)、TMSCCH₂N₂ (トリメチルシリルジアゾメタン)、n-BuLi (n-ブチルリチウム)、EDC·HCl [1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩]、HOBt·H₂O (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物)、Cs₂CO₃ (炭酸セシウム)、PdCl₂ (PPH₃)₂ [ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 二塩化物]、NaBH₄ (水素化ホウ素ナトリウム)、Na₂SO₃ (亜硫酸ナトリウム)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ {[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(1:1)}、AcOK (酢酸カリウム)、TFA (トリフルオロ酢酸)、DEAD (アゾジカルボン酸ジエチル)、Na₂S₂O₄ (亜ジチオン酸ナトリウム)、AcOH (酢酸)、IPA (イソプロピルアルコール)、Boc(tert-ブトキシカルボニル)、CuI (ヨウ化銅(I))、KOtBu (tert-ブトキシカリウム)、NaBH₃CN (シアノ水素化ホウ素ナトリウム)、CMBP (シアノメチレントリブチルホスホラン)。

・参考例P-A1: 2-ニトロ-4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]アニリンの合成

[0162]

[化36]

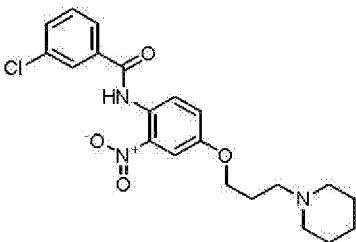


[0163] 4-アミノ-3-ニトロフェノール (2.15 g) を THF (40 mL) に溶解し、1-ピペリジンプロパノール (2.00 g)、トリフェニルホスフィン (5.49 g)、DEAD (2.2 mol/L トルエン溶液、9.52 mL) を加え室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH, 移動相: n-ヘキサン/EtOAc = 80/20 ~ 65/35; v/v) にて精製し表題化合物 (3.41 g、赤褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 280([M+H]⁺).

・参考例P-A2: 3-クロロ-N-{2-ニトロ-4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル}ベンズアミドの合成

[0164] [化37]



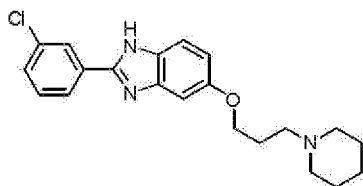
[0165] 参考例P-A1で得られた化合物 (3.40 g)、ピリジン (4.92 mL) のCHCl₃ (40 mL) 溶液に3-クロロベンゾイルクロリド (1.87 mL) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し溶媒を減圧下留去した。表題化合物 (4.60 g、赤橙色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 418([M+H]⁺).

・参考例P-A3: 2-(3-クロロフェニル)-5-[3-(ピペリジン

－１－イル）プロポキシ］－１Ｈ－ベンゾイミダゾールの合成

[0166] [化38]

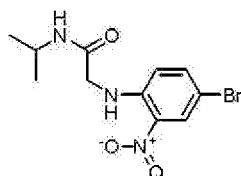


[0167] 参考例P-A2で得られた化合物（3.00g）、鉄（2.23g）にAcOH（30mL）を加え1時間加熱還流した。放冷後、セライト（登録商標）で不溶物をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。EtOAc（100mL）、飽和重曹水（100mL）を加え生じた固体をろ取、洗浄（水、EtOAc）し表題化合物（1.00g、薄褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370([M+H]⁺).

・参考例P-A4：2-[(4-ブromo-2-ニトロフェニル)アミノ]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0168] [化39]

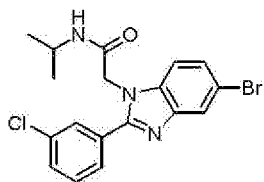


[0169] 5-ブromo-2-フルオロニトロベンゼン（50.0g）、2-アミノ-N-イソプロピルアセトアミド（29.0g）と炭酸カリウム（62.8g）のアセトニトリル（400mL）懸濁液を外温80℃で2時間攪拌した。反応液を放冷後、水（600mL）、n-ヘキサン（200mL）を加え生じた固体をろ取、洗浄（水、n-ヘキサン）、乾燥し表題化合物（57.9g、橙色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 316([M+H]⁺).

・参考例P-A5：2-[5-ブromo-2-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0170] [化40]

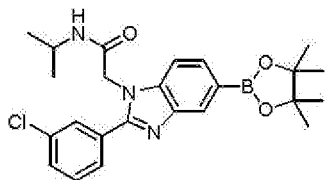


[0171] 参考例P-A4で得られた化合物(2.00g)、3-クロロベンズアルデヒド(0.978g)をDMSO(10mL)とEtOH(10mL)の混合溶媒に懸濁し $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3.30g)を加え外温95℃で18時間攪拌した。反応液を放冷後、水(100mL)、IPE(20mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出し、飽和食塩水(100mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を合わせ Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-SiI、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim95/5$; v/v)にて精製し、表題化合物(1.62g、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 406([M+H]⁺).

・参考例P-A6：2-[2-(3-クロロフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0172] [化41]



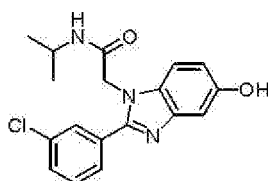
[0173] 参考例P-A5で得られた化合物(1.43g)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.79g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.144g)、AcOK(1.04g)をDMSO(15mL)に懸濁し、外温100℃で2時間攪拌した。放冷後、水(100mL)、IPE(20mL)を加

え、氷冷下で 15 分間攪拌した。生じた固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (1.82 g、茶褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 454($[M+H]^+$).

・参考例 P-A7 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0174] [化42]

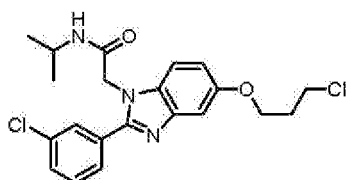


[0175] 参考例 P-A6 で得られた化合物 (1.43 g) を THF (7.5 mL) と EtOH (7.5 mL) の混合溶媒に溶解し、 NaHCO_3 (0.591 g) の水 (4.5 mL) 溶液を加え、氷冷下で 30% 過酸化水素水 (1.20 mL) を滴下し、氷冷下で 2 時間攪拌した。氷冷下で Na_2SO_3 (1.33 g) の水 (50 mL) 溶液を加え 15 分間攪拌した。生じた固体をろ取、乾燥し表題化合物 (1.48 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 344($[M+H]^+$).

・参考例 P-A8 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-5-(3-クロロプロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0176] [化43]



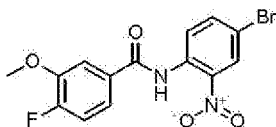
[0177] 参考例 P-A7 で得られた化合物 (1.00 g)、1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.864 mL)、炭酸カリウム (2.01 g) を DMF (1

5 mL) に入れ、外温 95℃ で 2 時間攪拌した。更に、1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.576 mL) を加え、外温 95℃ で 2 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチル (100 mL)、水 (100 mL) を加え分液後、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、ろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH、移動相: n -ヘキサン/ CHCl_3 = 60/40 ~ 0/100; v/v) にて精製し、表題化合物 (0.583 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 420 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-A9 : N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-フルオロ-3-メトキシベンズアミドの合成

[0178] [化44]

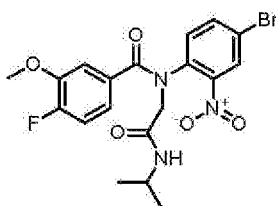


[0179] 4-ブロモ-2-ニトロアニリン (5.14 g)、ピリジン (5.74 mL) のクロロホルム (100 mL) 溶液に氷冷下で 4-フルオロ-3-メトキシベンゾイルクロリド (5.60 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。生じた固体をろ取、洗浄し、表題化合物 (1.77 g、黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-A10 : N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-フルオロ-N-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-メトキシベンズアミドの合成

[0180] [化45]

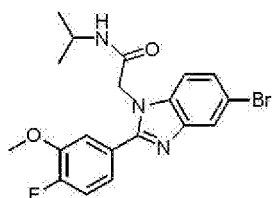


[0181] 参考例P-A9で得られた化合物(1.00g)、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド(537mg)、炭酸カリウム(749mg)をDMF(15mL)に入れ、外温80℃で3時間攪拌した。放冷後、水(50mL)、酢酸エチル(50mL)を加え、分液後、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(50mL)で2回抽出し有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥後、ろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、移動相:n-ヘキサン/酢酸エチル=88/12~0/100;v/v)にて精製し、表題化合物(0.94g、黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 468([M+H]⁺).

・参考例P-A11: 2-[5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0182] [化46]

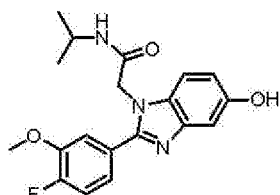


[0183] 参考例P-A10で得られた化合物(0.88g)、鉄粉(583mg)をAcOH(12mL)に入れ、外温100℃で2時間攪拌した。放冷後、セライト(登録商標)で不溶物をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。クロロホルム(50mL)とNaOH水溶液(0.5mol/L、50mL)を加え分液後、水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、ろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、移動相:クロロホルム/メタノール=99/1~90/10;v/v)にて精製し、表題化合物(194mg、黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 420($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 1 2 : 2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル)
- 5 - ヒドロキシー - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N - イソプロ
ピルアセトアミドの合成

[0184] [化47]



[0185] 工程 P-A 1 2 - 1

参考例 P-A 6 と同様の手法により、参考例 P-A 1 1 で得られた化合物 (1 2 0 m g) から、粗体 (2 6 6 m g 、 黒褐色油状物) を得た。

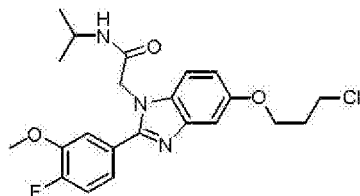
工程 P-A 1 2 - 2

参考例 P-A 7 と同様の手法により、工程 P-A 1 2 - 1 で得られた粗体 (2 6 6 m g) から、表題化合物 (1 0 5 m g 、 灰色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 358($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 1 3 : 2 - [5 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - (4 - フ
ルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]
- N - イソプロピルアセトアミドの合成

[0186] [化48]

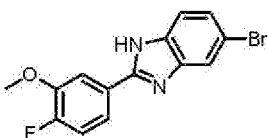


[0187] 参考例 P-A 8 と同様の手法により、参考例 P-A 1 2 で得られた化合物 (1 0 3 m g) から、表題化合物 (7 8 . 8 m g 、 淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 434($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 14 : 5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾールの合成

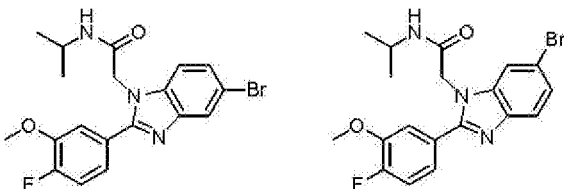
[0188] [化49]



[0189] 参考例 P-A 11 と同様の手法により、参考例 P-A 9 で得られた化合物 (3.0 g) から、表題化合物 (2.87 g、淡黄色アモルファス) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 321($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 15 : 2-[5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドと 2-[6-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの混合物の合成

[0190] [化50]

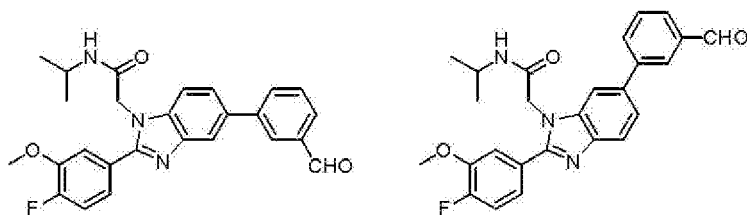


[0191] 参考例 P-A 10 と同様の手法により、参考例 P-A 14 で得られた化合物 (0.45 g) から、表題化合物 (0.33 g、無色固体) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 420($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 16 : 2-[5-(3-クロロ-5-ホルミルフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドと 2-[6-(3-クロロ-5-ホルミルフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの

混合物の合成

[0192] [化51]

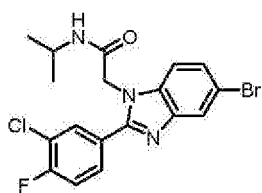


[0193] 参考例P-A15で得られた化合物(150mg)、3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(124mg)、Pd(PPh₃)₄(41.3mg)、Na₂CO₃水溶液(2mol/L、1.5mL)、トルエン(0.75mL)及びEtOH(1.5mL)を外温100℃で2時間攪拌した。放冷後、水及びIPEを加えて生じた固体をろ取、乾燥し、表題化合物(90mg、薄褐色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 480([M+H]⁺).

・参考例P-A17: 2-[5-ブromo-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0194] [化52]



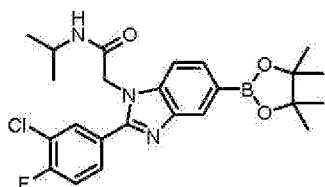
[0195] 参考例P-A5と同様の手法により、参考例P-A4で得られた化合物(57.9g)から、表題化合物(61.4g、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 424([M+H]⁺).

・参考例P-A18: 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2

－イル)－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]－N－イソプロピルアセ
トアミドの合成

[0196] [化53]

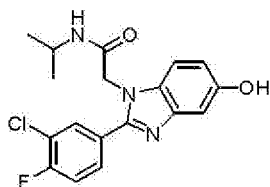


[0197] 参考例P－A 6と同様の手法により、参考例P－A 1 7で得られた化合物（
3 0．0 g）から、表題化合物（2 6．4 g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 472([M+H]⁺).

・参考例P－A 1 9 : 2－[2－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－
5－ヒドロキシ－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル]－N－イソプロピ
ルアセトアミドの合成

[0198] [化54]

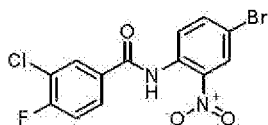


[0199] 参考例P－A 7と同様の手法により、参考例P－A 1 8で得られた化合物（
2 6．2 g）から、表題化合物（1 4．0 g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 362([M+H]⁺).

・参考例P－A 2 0 : N－(4－ブロモ－2－ニトロフェニル)－3－クロ
ロ－4－フルオロベンズアミドの合成

[0200] [化55]

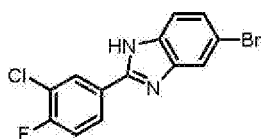


[0201] 参考例P-A10と同様の手法により、3-クロロ-4-フルオロベンゾイルクロリド（6.7 mL）から、表題化合物（13.9 g、黄色固体）を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 371([M-H]⁻).

・参考例P-A21：5-ブロモ-2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1H-ベンゾイミダゾールの合成

[0202] [化56]

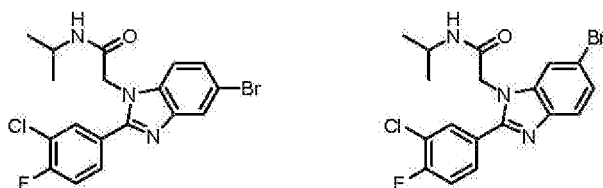


[0203] 参考例P-A11と同様の手法により、参考例P-A20で得られた化合物（13.9 g）から、表題化合物（9.47 g、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 325([M+H]⁺).

・参考例P-A22：2-〔5-ブロモ-2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-N-イソプロピルアセトアミドと2-〔6-ブロモ-2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル〕-N-イソプロピルアセトアミドの混合物の合成

[0204] [化57]



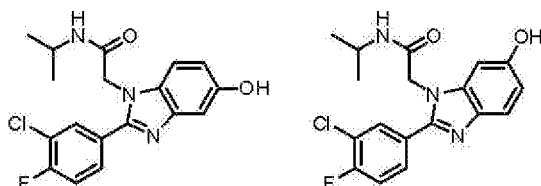
[0205] 参考例P-A10と同様の手法により、参考例P-A21で得られた化合物（5.00 g）から、表題化合物（6.49 g、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 424([M+H]⁺).

・参考例P-A23：2-〔2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-

5-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドと2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの混合物の合成

[0206] [化58]



[0207] 工程P-A23-1

参考例P-A6と同様の手法により、参考例P-A22で得られた化合物（3.50g）から、粗生成物（10.0g、黒色固体）を得た。

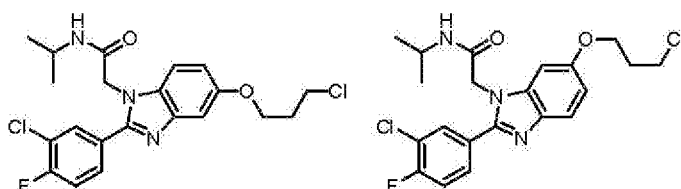
工程P-A23-2

参考例P-A7と同様の手法により、工程P-A23-1で得られた化合物（10.0g）から、表題化合物（831mg、灰色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 362($[M+H]^+$).

・参考例P-A24：2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(3-クロロプロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドと2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(3-クロロプロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの混合物の合成

[0208] [化59]



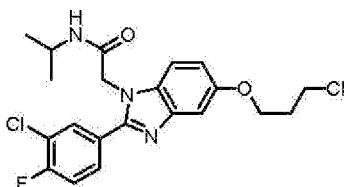
[0209] 参考例P-A8と同様の手法により、参考例P-A23で得られた化合物（

500 mg) から、表題化合物 (363 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 438($[M+H]^+$).

・参考例 P-A25 : 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(3-クロロプロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0210] [化60]

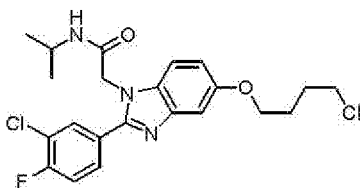


[0211] 参考例 P-A8 と同様の手法により、参考例 P-A19 で得られた化合物 (1.50 g) から、表題化合物 (0.74 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 438($[M+H]^+$).

・参考例 P-A26 : 2-[5-(4-クロロブトキシ)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0212] [化61]



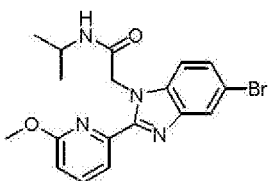
[0213] 参考例 P-A8 と同様の手法により、参考例 P-A19 で得られた化合物 (0.300 g) と 1-ブロモ-4-クロロブタン (0.286 mL) から、表題化合物 (0.294 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 452($[M+H]^+$).

・参考例 P-A27 : 2-[5-ブロモ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセ

トアミドの合成

[0214] [化62]

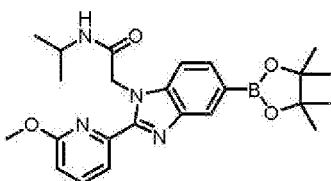


[0215] 参考例 P-A 5 と同様の手法により、参考例 P-A 4 で得られた化合物（316 mg）と 6-メトキシピコリンアルデヒド（132 μ L）から、表題化合物（204 mg、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 403([M+H]⁺).

・参考例 P-A 28 : N-イソプロピル-2-[2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] アセトアミドの合成

[0216] [化63]



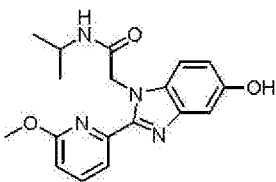
[0217] 参考例 P-A 6 と同様の手法により、参考例 P-A 27 で得られた化合物（204 mg）から、表題化合物（228 mg、灰色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 451([M+H]⁺).

・参考例 P-A 29 : 2-[5-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0218]

[化64]

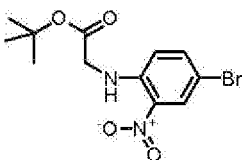


[0219] 参考例 P-A 7 と同様の手法により、参考例 P-A 28 で得られた化合物 (228 mg) から、表題化合物 (144 mg、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 341 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 30 : [(4-ブロモ-2-ニトロフェニル) アミノ] 酢酸 *tert*-ブチルの合成

[0220] [化65]

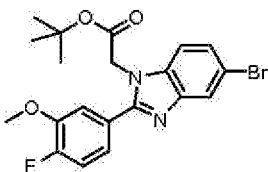


[0221] 参考例 P-A 4 と同様の手法により、*tert*-ブチル アミノアセタート塩酸塩 (9.14 g) から表題化合物 (7.98 g、橙色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.50 (9 H, s), 4.16 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 6.90 (1 H, d, $J=9.6$ Hz), 7.67 (1 H, dd, $J=9.2, 2.6$ Hz), 8.19 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.33 - 8.42 (1 H, m).

・参考例 P-A 31 : *tert*-ブチル [5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1*H*-ベンゾイミダゾール-1-イル] アセタートの合成

[0222] [化66]

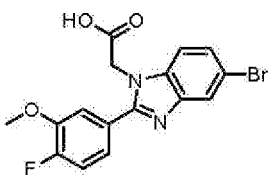


[0223] 参考例P-A5と同様の手法により、参考例P-A30で得られた化合物（4.00g）から表題化合物（3.00g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 435($[M+H]^+$).

・参考例P-A32 : [5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] 酢酸の合成

[0224] [化67]

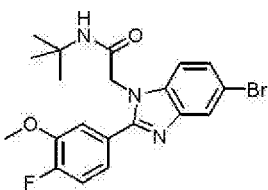


[0225] 参考例P-A31で得られた化合物（3.00g）に氷冷下でTFA（21ml）を加え室温で8時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮し生じた固体をヘキサンで洗浄、ろ取り表題化合物（2.11g、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 379($[M+H]^+$).

・参考例P-A33 : 2-[5-ブロモ-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-tert-ブチルアセトアミドの合成

[0226] [化68]



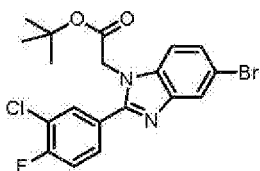
[0227] 参考例P-A32で得られた化合物（1.11g）、DIEA（0.996ml）をDMF（11ml）に溶解し氷冷下でHATU（1.67g）、tert-ブチルアミン（3.10ml）を順次加え室温で16時間攪拌した。反応液に水（50ml）を加え酢酸エチル（50ml）で抽出し飽和食塩水（50ml）で洗浄した。水層を酢酸エチル（50ml）で抽出、有機層を合わせて Na_2SO_4 で乾燥後、ろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge H P-Sphere、移動相：クロロホルム／メタノール＝１００／０～９５／５；v／v) にて精製し、表題化合物（１．１２ｇ、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 434([M+H]⁺).

・参考例 P-A34 : tert-ブチル [5-ブロモ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] アセテートの合成

[0228] [化69]

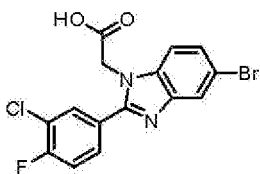


[0229] 参考例 P-A5 と同様の手法により、参考例 P-A30 で得られた化合物（５．００ｇ）から表題化合物（３．３８ｇ、黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 439([M+H]⁺).

・参考例 P-A35 : [5-ブロモ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] 酢酸の合成

[0230] [化70]



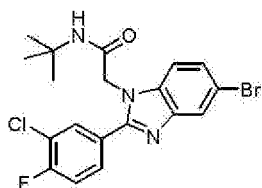
[0231] 参考例 P-A32 と同様の手法により、参考例 P-A30 で得られた化合物（２．９０ｇ）から表題化合物（３．１７ｇ、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 383([M+H]⁺).

・参考例 P-A36 : 2-[5-ブロモ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-tert-ブチ

ルアセトアミドの合成

[0232] [化71]

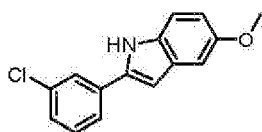


[0233] 参考例P-A33と同様の手法により、参考例P-A35で得られた化合物（3.00g）から表題化合物（2.52g、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 438([M+H]⁺).

・参考例P-B1：2-(3-クロロフェニル)-5-メトキシ-1H-インドールの合成

[0234] [化72]



[0235] 工程P-B1-1

窒素気流下、氷冷下、ジイソプロピルアミン（9.02g）のTHF溶液（50mL）に、*n*-ブチルリチウム/*n*-Hexane溶液（2.73M、32.7mL）を5分間かけて滴下した。同条件下1時間攪拌した。別の反応装置に、N-Boc-5-メトキシインドール（17.5g）およびホウ酸トリイソプロピル（20.23g）のTHF溶液（50mL）に、窒素気流下、氷冷下、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド溶液を5分間かけて滴下した。同条件下1時間攪拌した。反応液に2M塩酸を加え、pH=5とした後、EtOAc（100mL）を加え分液し、水層をEtOAc（30mL×2）抽出した。合わせた有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物（11.27g、淡黄色固体）を得た。

工程 P-B1-2

得られた粗生成物 (4.15 g)、1-クロロ-3-ヨードベンゼン (4.08 g)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.65 g) の $\text{EtOH}/\text{Toluene}$ (1/3; v/v) 溶液 (160 mL) に、 Na_2CO_3 水溶液 (2 M、40 mL) を加え、 100°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え CHCl_3 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮し、粗生成物 (7.60 g、褐色油状物) を得た。

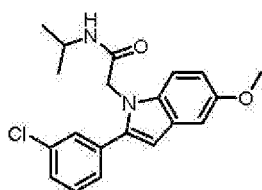
工程 P-B1-3

得られた粗生成物 (5.10 g) の CHCl_3 溶液 (100 mL) にトリフルオロ酢酸 (40.0 mL) を加え、室温で 65 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液、水、Brine で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、 $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc}=90/10\sim75/25$; v/v) で精製し、表題化合物 (2.67 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 258($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-B2 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0236] [化73]



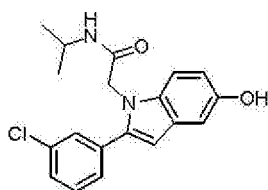
[0237] 参考例 P-B1 で得られた化合物 (2.67 g) の DMF 溶液 (40.0 mL) に、60% 水素化ナトリウム (497.3 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド (2.80 g) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液に水を加え、 EtOAc で抽出し、有機層を Brine にて洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後

、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣を中性OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1\sim95/5$ ； v/v ）で精製し、表題化合物（2.18 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 357($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例P-B3：2-[2-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0238] [化74]

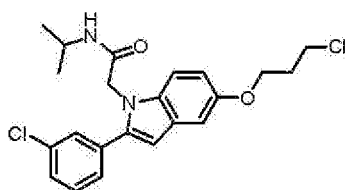


[0239] 参考例P-B2で得られた化合物（2.18 g）の CHCl_3 溶液（40.0 mL）に、氷冷下で $\text{BBr}_3/n\text{-Hexane}$ （1M、30.6 mL）を加え、室温に戻してから17時間撹拌した。氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え塩基性にし、有機層を洗浄、分液した。更に、有機層を水、Brineで洗浄し、有機層を MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣を中性OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge KP-Sil、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1\sim95/5$ ； v/v ）で精製した。得られた固体をIPEで懸濁洗浄し、表題化合物（1.91 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 343($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例P-B4：2-[2-(3-クロロフェニル)-5-(3-クロロプロポキシ)-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0240] [化75]

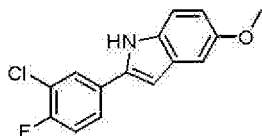


[0241] 参考例P-B3で得られた化合物(1.00g)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.867mL)、 K_2CO_3 (2.02g)のDMF懸濁液(20.0mL)を60℃で6時間攪拌した。反応液をEtOAcで希釈し、水、Brineで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣を中性OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、移動相: $CHCl_3$ /EtOAc=90/10; v/v)で精製し、表題化合物(977mg、淡黄色粉末)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 441($[M+Na]^+$).

・参考例P-B5: 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1H-インドールの合成

[0242] [化76]

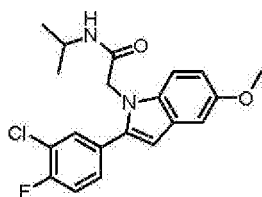


[0243] 参考例P-B1と同様の手法により、工程P-B1-1で得られた粗化合物(5.00g)、4-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロベンゼン(4.32g)から、表題化合物(3.57g、無色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 274($[M-H]^-$).

・参考例P-B6: 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0244] [化77]

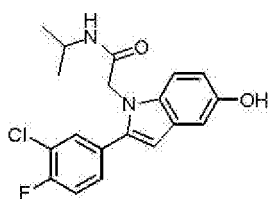


[0245] 参考例 P-B 2 と同様の手法により、参考例 P-B 5 で得られた化合物（3.55 g）から、表題化合物（4.25 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 375($[M+H]^+$).

・参考例 P-B 7 : 2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0246] [化78]

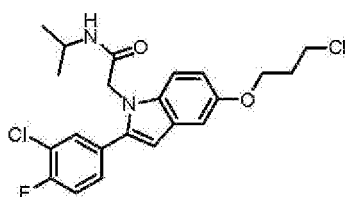


[0247] 参考例 P-B 3 と同様の手法により、参考例 P-B 6 で得られた化合物（4.20 g）から、表題化合物（4.55 g、緑色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 361($[M+H]^+$).

・参考例 P-B 8 : 2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- (3-クロロプロポキシ) -1H-インドール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0248] [化79]



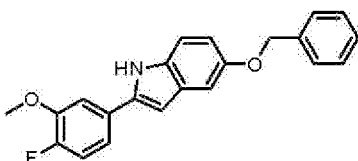
[0249] 参考例 P-B 4 と同様の手法により、参考例 P-B 7 で得られた化合物（2.00 g）から、表題化合物（1.29 g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 435($[M-H]^-$).

・参考例 P-B 9 : 5- (ベンジルオキシ) -2- (4-フルオロ-3-メ

トキシフェニル) - 1 H-インドールの合成

[0250] [化80]

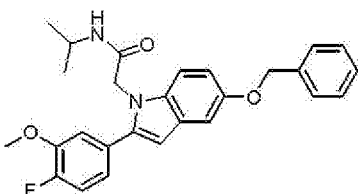


[0251] 参考例 P-B 1 と同様の手法により、5-ベンジルオキシインドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル (6.23 g)、5-ブロモ-2-フルオロアニソール (2.01 g) から、表題化合物 (1.25 g、淡黄色粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 348($[M+H]^+$).

・参考例 P-B 10 : 2-[5-(ベンジルオキシ)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0252] [化81]



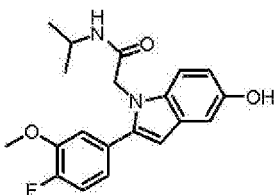
[0253] 参考例 P-B 2 と同様の手法により、参考例 P-B 9 で得られた化合物 (1.25 g) から、表題化合物 (1.01 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 447($[M+H]^+$).

・参考例 P-B 11 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0254]

[化82]

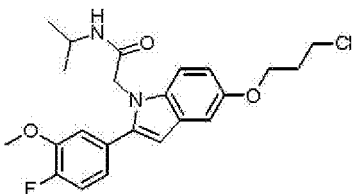


[0255] 参考例P-B10で得られた化合物（1.01g）のTHF溶液（23.0 mL）に水酸化パラジウム（100mg）を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応溶液をセライト（登録商標）濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物（867mg、褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 357($[M+H]^+$).

・参考例P-B12：2-[5-(3-クロロプロポキシ)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0256] [化83]



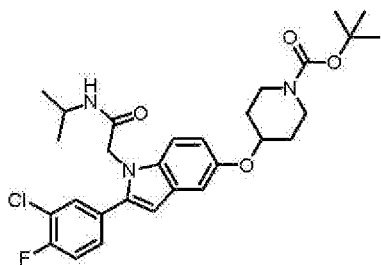
[0257] 参考例P-B4と同様の手法により、参考例P-B11で得られた化合物（500mg）から、表題化合物（444mg、淡黄色粉末）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 433($[M+H]^+$).

・参考例P-B13：tert-ブチル 4-({2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-1H-インドール-5-イル} オキシ) ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

[0258]

[化84]

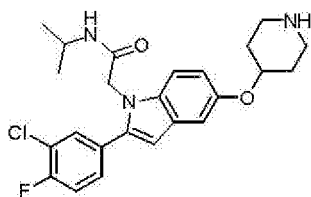


[0259] 窒素気流下、参考例P-B7で得られた化合物（1.00g）、1-Boo-4-メタンスルホニルオキシピペリジン（1.55g）および Cs_2CO_3 （1.81g）のMeCN懸濁液（20.0mL）を100℃にて8時間加熱攪拌後、放冷した。反応液に、 CHCl_3 （50mL）、水（50mL）を加え分液し、水層を CHCl_3 で抽出した。合わせた有機層をBrineにて洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮し、表題化合物（1.45g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 566($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

・参考例P-B14：2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0260] [化85]



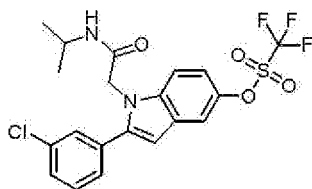
[0261] 窒素気流下、参考例P-B7で得られた化合物（1.40g）の CHCl_3 （28.0mL）溶液にトリフルオロ酢酸（14.0mL）を加え、室温下一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に HCl/IPA 溶液（2M、15mL）を加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に CHCl_3 （100mL）、飽和 NaHCO_3 水溶液（150mL）を加

え分液し、水層を CHCl_3 にて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60、移動層： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=98/2/0.2-90/10/1$ ；v/v/v）にて精製し、表題化合物（184 mg、褐色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 444($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例P-B15：2-（3-クロロフェニル）-1-〔2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル〕-1*H*-インドール-5-イル トリフルオロメタンスルホナートの合成

[0262] [化86]

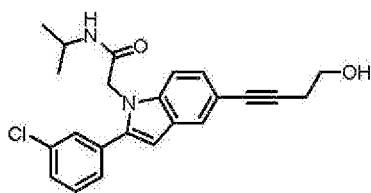


[0263] 参考例P-B3で得られた化合物（500 mg）、*N*-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（625 mg）、 Et_3N （177 mg）、 CHCl_3 （5.0 mL）の混合物を室温で3日間攪拌した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、有機層をBrineにて洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge KP-Sil、50 g）で精製し、表題化合物（774 mg、無色固体）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 4.69 (2 H, s), 5.26 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.73 (1 H, s), 7.21 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.28 - 7.34 (3 H, m), 7.44 - 7.47 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, $J=2.3$ Hz).

・参考例P-B16：2-〔2-（3-クロロフェニル）-5-（4-ヒドロキシブター-1-イン-1-イル）-1*H*-インドール-1-イル〕-*N*-イソプロピルアセトアミドの合成

[0264] [化87]

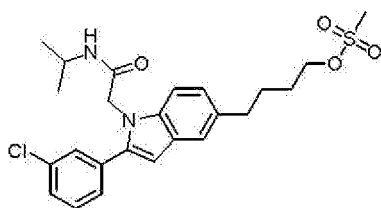


[0265] 参考例P-B15で得られた化合物(500mg)、3-ブチン-1-オール(0.10mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37mg)、 CuI (20mg)、 Et_3N (1.75mL)、DMF(9.2mL)の混合物を、窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。3-ブチン-1-オール(0.10mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37mg)をさらに加え、室温で1日間攪拌した。反応液に水、 EtOAc を加え分液後、*Brine*にて洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge K P-Sil、50g)で精製し、表題化合物(321mg、無色固体)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 – 1.08 (6 H, m), 1.68 – 1.74 (2 H, m), 2.74 – 2.81 (2 H, m), 4.12 – 4.19 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.40 – 5.46 (1 H, m), 6.64 (1 H, s), 7.13 (1 H, d, $J=1.4$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30 (1 H, s), 7.38 – 7.41 (2 H, m), 7.46 (2 H, d, $J=10.1$ Hz).

・参考例P-B17 : 4- {2- (3-クロロフェニル) -1- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル] -1H-インドール-5-イル} ブチル メタンスルホナートの合成

[0266] [化88]



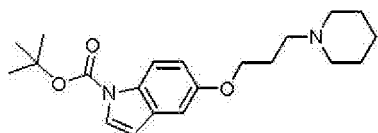
[0267] 参考例P-B16で得られた化合物(300mg)、パラジウム／炭素(5%) (300mg)、EtOH(3.0mL)の混合物を、水素置換後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液をセライト(登録商標)濾過し、減圧下濃縮した。

[0268] 得られた残査のCHCl₃懸濁液(5.0mL)に、0℃でEt₃N(0.212mL)、MsCl(0.088mL)を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液に水を加え、分液後、有機層を飽和NaHCO₃水溶液、Brineにて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、50g)で精製し、表題化合物(157mg、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 477([M+H]⁺).

・参考例P-B18: tert-ブチル 5-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]-1H-インドール-1-カルボキシラートの合成

[0269] [化89]



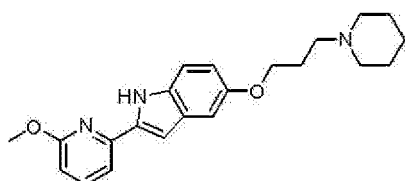
[0270] N-Boc-5-ヒドロキシインドール(5.0g)、1-ピペリジンプロパノール(4.95mL)、Toluene(100mL)、THF(25mL)の混合物にシアノメチレントリブチルホスホラン(7.3mL)を加え、85℃で3時間、100℃で3時間、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、100g)で精製し、表題化合物(3.97g)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 359([M+H]⁺).

・参考例P-B19: 2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-[3-

－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ］－１Ｈ－インドールの合成

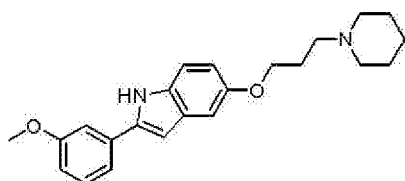
〔0271〕〔化90〕



[0272] 参考例 P-B 1 と同様の手法により、参考例 P-B 1 8 で得られた化合物 (2.50 g) から、表題化合物 (90 mg、淡褐色アモルファス) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 366([M+H]⁺).

・参考例 P-B20: 2-(3-メトキシフェニル)-5-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]-1H-インドールの合成

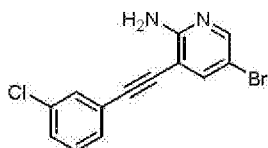
〔0273〕 〔化91〕



[0274] 参考例 P-B 1 と同様の手法により、参考例 P-B 1 8 で得られた化合物 (2.50 g) から、表題化合物 (64 mg、淡褐色アモルファス) を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 365([M+H]⁺).

・参考例 P-B 21 : 5-ブromo-3-[(3-クロロフェニル)エチニル]
ピリジン-2-アミンの合成

[0275] [1792]



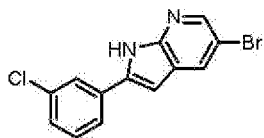
[0276] 2-アミノ-3, 5-ジブロモピリジン (2.00 g)、1-クロロ-3-エチニルベンゼン (0.986 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パ

ラジウム (11) ジクロリド (0.281 g)、ヨウ化銅 (I) (0.152 g)、トリエチルアミン (5.55 mL) を DMF (40 mL) に入れ、外温 110℃ で 4 時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (150 mL)、飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄した。水層を EtOAc (150 mL) で 2 回抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH、移動相: n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 33/64; v/v) にて精製し、表題化合物 (1.27 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 307([M+H]⁺).

・参考例 P-B22 : 5-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

[0277] [化93]



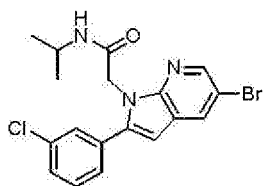
[0278] 参考例 P-B21 で得られた化合物 (0.550 g)、KOtBu (0.421 g) を THF (11 mL) と DMF (5.5 mL) の混合溶媒に入れ、外温 85℃ で 20 時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相: n-ヘキサン/酢酸エチル = 88/12 ~ 0/100; v/v) にて精製し、粗精製物を IPE で攪拌洗浄、ろ取、乾燥し、表題化合物 (0.279 g、褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 307([M+H]⁺).

・参考例 P-B23 : 2-[5-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-イソプロピルアセト

アミドの合成

[0279] [化94]

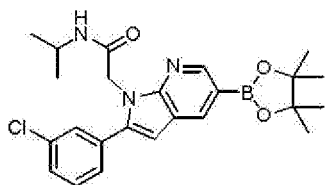


[0280] 参考例P-B22で得られた化合物 (0.278 g)、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド (0.244 g)、炭酸カリウム (0.375 g) をDMF (5.56 mL) に入れ、外温100℃で2時間攪拌した。更に、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド (0.08 g) を加え、外温100℃で30分間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：n-ヘキサン／酢酸エチル = 88／12～0／100；v／v) にて精製し表題化合物 (94 mg、褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 408([M+H]⁺).

・参考例P-B24：2-[2-(3-クロロフェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0281] [化95]



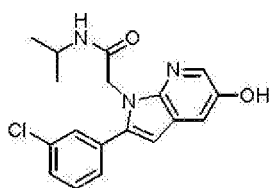
[0282] 参考例P-A6と同様の手法により、参考例P-B23で得られた化合物 (

94 mg) から、表題化合物 (275 mg、褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 454($[M+H]^+$).

・参考例 P-B25 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0283] [化96]

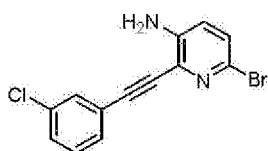


[0284] 参考例 P-A7 と同様の手法により、参考例 P-B24 で得られた化合物 (275 mg) から、表題化合物 (53 mg、褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 344($[M+H]^+$).

・参考例 P-B26 : 6-ブromo-2-[(3-クロロフェニル)エチニル]ピリジン-3-アミンの合成

[0285] [化97]



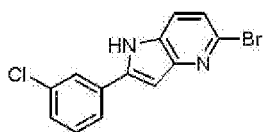
[0286] 参考例 P-B21 と同様の手法により、2,6-ジブromopiridin-3-アミン (2.17 g) から、表題化合物 (890 mg、茶褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 307($[M+H]^+$).

・参考例 P-B27 : 5-ブromo-2-(3-クロロフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンの合成

[0287]

[化98]

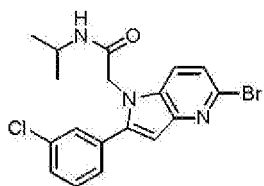


[0288] 参考例 P-B 2 2 と同様の手法により、参考例 P-B 2 6 で得られた化合物 (890 mg) から、表題化合物 (326 mg、茶褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 307($[M+H]^+$).

・参考例 P-B 2 8 : 2-[5-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0289] [化99]



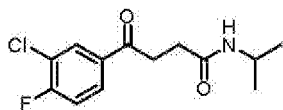
[0290] 参考例 P-B 2 7 で得られた化合物 (0.233 g) を DMF (4.0 mL) に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (33 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に 2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド (150 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水 (20 mL)、酢酸エチル (20 mL) を加え、分液後、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH、移動相 : n-ヘキサン/クロロホルム = 20/80 ~ 0/100 ; v/v) にて精製し、表題化合物 (172 mg、淡褐色固体) を得た。

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

・参考例 P-C 1 : 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-イソ

プロピル-4-オキソブタンアミドの合成

[0291] [化100]

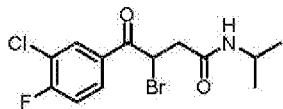


[0292] 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ酪酸 (1.35 g) のDMF溶液 (10 mL) に、氷冷下、HOBt · H₂O (1.35 g)、EDC · HCl (1.35 g)、イソプロピルアミン (0.6 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、攪拌し、析出した固体を濾取し、表題化合物 (1.63 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 272([M+H]⁺).

・参考例P-C2: 3-ブロモ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-イソプロピル-4-オキソブタンアミドの合成

[0293] [化101]



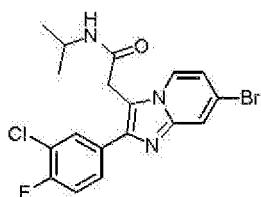
[0294] 参考例P-C1で得られた化合物 (2.28 g) の四塩化炭素懸濁液 (40 mL) に、氷冷下、臭素 (0.42 mL) の四塩化炭素溶液 (10 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、CHCl₃で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残査をn-Hexane/EtOAc (6/1; v/v) 混合溶媒で懸濁洗浄し、固体を濾取し、表題化合物 (2.56 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 350, 352([M+H]⁺).

・参考例P-C3: 2-[7-ブロモ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0295]

[化102]

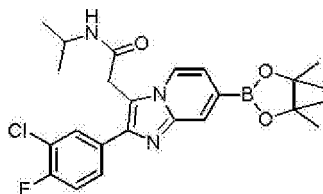


[0296] 参考例P-C2で得られた化合物(1.5g)、2-アミノ-4-ブロモピリジン(740mg)、MeCN(40mL)の混合物を外温100℃で6時間還流し、室温で3日間攪拌し、外温100℃で6時間還流した。減圧下溶媒を留去した後に、得られた残査をn-Hexane/EtOAc(4/1; v/v)混合溶媒で懸濁洗浄し、固体を濾取した。得られた固体をOHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-Sil、50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=75/25~0/100; v/v)にて精製し、表題化合物(430mg、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 424, 426([M+H]⁺).

・参考例P-C4: 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0297] [化103]



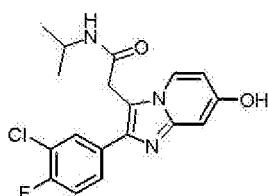
[0298] 窒素雰囲気下、参考例P-C3で得られた化合物(150mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン(108mg)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(30mg)及び酢酸カリウム(104mg)の1,4-ジオキサン(20

mL)、トルエン(20 mL)の混合溶液を外温100℃にて5時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮し、得られた残査にn-Hexane(25% IPE含有)、水を加え、室温で攪拌し、析出した固体を濾取し、表題化合物(155 mg、灰色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 472([M+H]⁺).

・参考例P-C5: 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0299] [化104]

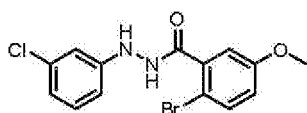


[0300] 参考例P-C4で得られた化合物(385 mg)のEtOH/THF(1/1; v/v)溶液(7.0 mL)に、氷冷下、NaHCO₃(554 mg)の水溶液(3.5 mL)を加えた後、30% H₂O₂水溶液(0.3 mL)を滴下し、3時間攪拌した。反応液に、氷冷下Na₂SO₃(350 mg)の水溶液(3.5 mL)、水(7.0 mL)を順に加え、攪拌し、析出した固体を濾取し、表題化合物(310 mg、灰色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 362([M+H]⁺).

・参考例P-D1: 2-ブロモ-N'-(3-クロロフェニル)-5-メトキシベンゾヒドラジドの合成

[0301] [化105]



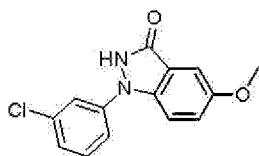
[0302] 2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸(6.45 g)、DMF(0.429 mL)をクロロホルム(77 mL)に入れ、オキサリルクロリド(4.79

mL)を加え、室温で2時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣にトリエチルアミン(11.6 mL)、(3-クロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(5.00 g)とTHF(64 mL)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液をクロロホルム(50 mL)で希釈し、飽和重曹水(150 mL)、飽和食塩水(150 mL)で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil、移動相:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10; v/v)にて精製した。粗精製物をIPEで攪拌洗浄、ろ過し、表題化合物(5.19 g、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 355([M+H]⁺).

・参考例P-D2: 1-(3-クロロフェニル)-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オンの合成

[0303] [化106]

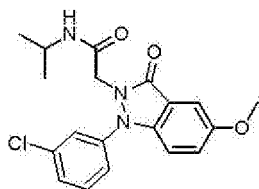


[0304] 参考例P-D1で得られた化合物(3.0 g)、ヨウ化銅(I)(0.161 g)、L-プロリン(0.194 g)、炭酸カリウム(2.33 g)をDMSO(84 mL)に入れ、室温で16時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(150 mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水(150 mL)、飽和食塩水(150 mL)で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil、移動相:クロロホルム/メタノール=99/1~92/8; v/v)にて精製し、表題化合物(1.41 g)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 275([M+H]⁺).

・参考例P-D3：2-[1-(3-クロロフェニル)-5-メトキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インダゾール-2-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

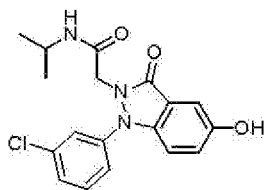
[0305] [化107]



[0306] 参考例P-B28と同様の手法により、参考例P-D2で得られた化合物（500mg）から、表題化合物（139mg、褐色アモルファス）を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 374([M+H]⁺).

・参考例P-D4：2-[1-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インダゾール-2-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0307] [化108]



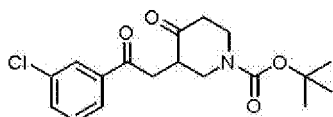
[0308] 参考例P-D3で得られた化合物（0.127g）をクロロホルム（2.5mL）に溶解し、氷冷下でBB_r₃/ヘキサン溶液（1.0mol/L、1.0mL）を加え室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、水（20mL）を加え、クロロホルム（20mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge KP-Sil、移動相：クロロホルム/メタノール=99/1~80/20；v/v）にて精製し、表題化合物（78.9mg、褐色ア

モルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 360($[M+H]^+$).

・参考例P-E1: tert-ブチル 3-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートの合成

[0309] [化109]

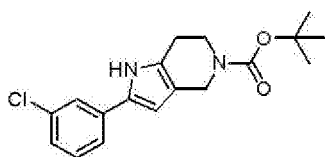


[0310] 1-Boc-4-ピペリドン (4.37 g) のトルエン溶液 (43.5 mL) にピロリジン (1.8 mL) を加え、microwave (150°C、1時間) にて反応を行った。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣のTHF溶液 (90 mL) に、2-ブロモ-3-クロロアセトフェノン (5.1 g)、 iPr_2NEt (7.5 mL) を加え、外温65°Cにて二日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil、移動相: $n-Hexane/EtOAc = 100/0 \sim 60/40$; v/v) にて精製し、表題化合物 (4.67 g、赤色油状物) を得た。

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.43 - 1.57 (9 H, m), 2.40 - 4.64 (9 H, m), 7.42 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.52 - 7.57 (1 H, m), 7.83 - 7.87 (1 H, m), 7.92 - 7.96 (1 H, m).

・参考例P-E2: tert-ブチル 2-(3-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-カルボキシラートの合成

[0311] [化110]

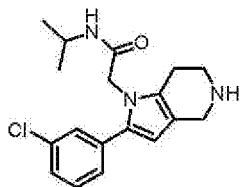


[0312] 参考例P-E1で得られた化合物(4.67g)のEtOH溶液(95mL)に、酢酸アンモニウム(5.11g)を加え、3時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後に、CHCl₃、飽和NaHCO₃水溶液を加え、CHCl₃抽出を行った。有機層を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil、移動相:n-Hexane/EtOAc=100/0~75/25;v/v)にて精製し、表題化合物(2.56g、黄色固体)を得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.50 (9 H, s), 2.69 – 2.77 (2 H, m), 3.69 – 3.81 (2 H, m), 4.44 (2 H, br. s.), 6.31 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.12 – 7.16 (1 H, m), 7.24 – 7.32 (2 H, m), 7.40 (1 H, s), 8.06 – 8.19 (1 H, m).

・参考例P-E3: 2-[2-(3-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0313] [化111]



[0314] 参考例P-E2で得られた化合物(2.56g)のDMF溶液(51mL)に、0℃で60%水素化ナトリウム(461mg)、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド(2.08g)を順に加え、室温で2時間攪拌した。60%水素化ナトリウム(307mg)、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド(1.39g)をさらに加え、室温で一晩攪拌した。反応液にMeOHを加え、減圧下濃縮した後に、水を加え、CHCl₃抽出を行い、有機層を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil、移動相:n-Hex

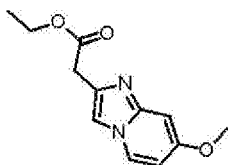
a n e / E t O A c = 1 0 0 / 0 ~ 6 0 / 4 0 ; v / v) にて精製し、精製物 (2.78 g、黄色固体) を得た。

得られた精製物 (2.78 g) に H C l / E t O A c 溶液 (4 M、28 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮した後に、水を加え、E t O A c にて分液を行った。得られた水層に飽和 N a H C O₃ 水溶液を加え、C H C l₃ 抽出を行い、有機層を減圧下濃縮し、表題化合物 (2.17 g、黄色固体) を得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.09 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.54 - 2.59 (2 H, m), 3.17 - 3.23 (2 H, m), 3.89 (2 H, s), 4.06 - 4.14 (1 H, m), 4.42 - 4.46 (2 H, m), 5.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.12 (1 H, s), 7.13 - 7.18 (1 H, m), 7.28 - 7.33 (3 H, m).

・参考例 P-F 1 : エチル (7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセタートの合成

[0315] [化112]



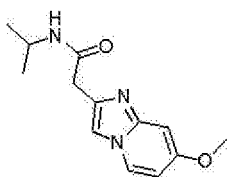
[0316] 2-アミノ-4-メトキシピリジン (3.00 g)、4-クロロアセト酢酸エチル (4.93 mL) の E t O H 溶液 (60 mL) を 90℃ で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を E t O A c で希釈後、飽和 N a H C O₃ 水溶液, B r i n e で洗浄した。有機層を M g S O₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S N A P C a r t r i d g e H P-S i l、移動相 : C H C l₃ / M e O H = 99 / 1 ~ 95 / 5 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (1.90 g、黒色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 235([M+H]⁺).

・参考例 P-F 2 : N-イソプロピル-2-(7-メトキシイミダゾ [1,

2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミドの合成

[0317] [化113]

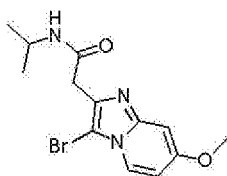


[0318] イソプロピルアミン (4.79 g) の CHCl_3 溶液 (40 mL) に氷冷下, ジメチルアルミニウム塩化物 / *n*-Hexane (0.95 M, 66.2 mL) を滴下し、30 分間攪拌し。反応液に、参考例 P-F 1 で得られた化合物 (1.90 g) の CHCl_3 溶液 (60 mL) を滴下し、17 時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液を滴下し、1 時間攪拌後、セライト (登録商標) 濾過した。濾液を水、Brine で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相: CHCl_3 / MeOH = 99 / 1 ~ 95 / 5 ; v / v) で精製し、表題化合物 (1.19 g、褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 248 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-F 3 : 2-(3-ブロモ-7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0319] [化114]



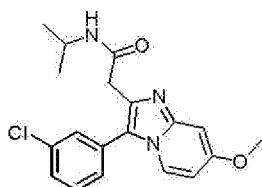
[0320] 参考例 P-F 2 で得られた化合物 (1.19 g) の DMF 溶液 (12 mL) に氷冷下, N-ブロモスクシンイミド (942 mg) を加え、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液を EtOAc で希釈し、水、Brine で洗浄し、有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し

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（SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：CHCl₃/MeOH=99/1～95/5；v/v）で精製し、表題化合物（1.10g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 326([M+H]⁺).

・参考例P-F4：2-[3-(3-クロロフェニル)-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0321] [化115]

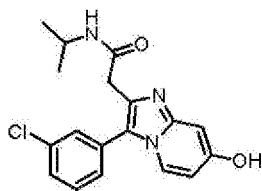


[0322] 参考例P-F3で得られた化合物（322mg）、3-クロロフェニルボロン酸（201mg）のジメトキシエタン溶液（3.30mL）にPd(PPh₃)₄（57mg）、Na₂CO₃水溶液（2M、1.38mL）を加え、90℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、Brineで洗浄した。有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をOHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：CHCl₃/MeOH=99/1～95/5；v/v）、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge KP-NH、移動相：CHCl₃/EtOAc=80/20～50/50；v/v）で精製し、表題化合物（247mg、淡黄色油状物）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 358([M+H]⁺).

・参考例P-F5：2-[3-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0323] [化116]

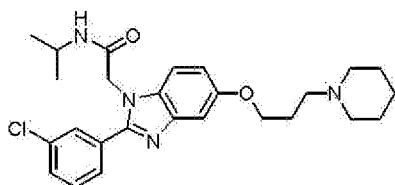


[0324] 参考例P-F4で得られた化合物(247mg)のDMF溶液(3.5mL)にナトリウムチオメトキシド(194mg)を加え、120℃で2時間攪拌した。反応液をEtOAcで希釈し、水、Brineで洗浄し、有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-Hexane/EtOAc(9/1; v/v)で懸濁洗浄し、固体を濾取し、表題化合物(90mg、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 344([M+H]⁺).

・実施例A-1 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0325] [化117]



[0326] 参考例P-B28と同様の手法により、参考例P-A3で得られた化合物(200mg)から、表題化合物(40.1mg、薄褐色固体)を得た。

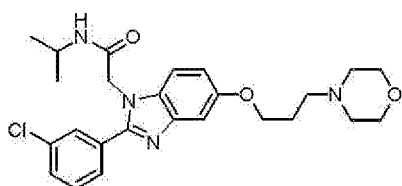
MS (ESI pos.) m/z : 469([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.42 - 1.50 (2 H, m), 1.59 - 1.65 (4 H, m), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 2.38 - 2.49 (4 H, m), 2.49 - 2.59 (2 H, m), 4.09 (2 H, s), 4.20 (1 H, s), 4.76 (2 H, s), 5.43 - 5.48 (1 H, m), 6.99 - 7.04 (1 H, m), 7.21 (1 H, d, J=9.

2 Hz), 7.32 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.46 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.48 - 7.51 (1 H, m), 7.52 - 7.55 (1 H, m), 7.72 - 7.78 (1 H, m).

・実施例 A-2 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (モルホリン-4-イル) プロポキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0327] [化118]



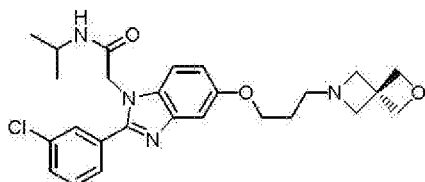
[0328] 参考例 P-A 8 で得られた化合物 (100 mg)、モルホリン (0.62 mL)、 iPr_2NEt (0.207 mL) およびヨウ化カリウム (119 mg) の $EtOH$ (2.0 mL) 溶液を、外温 $100^\circ C$ にて 10 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH、28 g、移動相 : $n-Hexane/CHCl_3 = 70/30 \sim 0/100$; v/v)、OH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil、10 g、移動相 : $EtOAc/MeOH = 99/1 \sim 85/15$; v/v) にて精製した。精製物に $EtOAc$ (0.5 mL)、 $IP E$ (2.0 mL) を加え、室温で一晩懸濁洗浄した。固体を濾取し、表題化合物 (59 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 471 ($[M+H]^+$).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 2.45 - 2.63 (6 H, m), 3.71 - 3.78 (4 H, m), 4.12 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.17 - 4.24 (1 H, m), 4.77 (2 H, s), 5.44 - 5.49 (1 H, m), 7.02 (1 H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.45 - 7.48 (1 H, m), 7.50 - 7.52 (1 H, m), 7.53 - 7.56 (1 H, m), 7.76 (1 H, t, J=1.9 Hz).

・実施例 A-3 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (2-オキサー 6-アザスピロ [3. 3] ヘプター 6-イル) プロポキシ] -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0329] [化119]



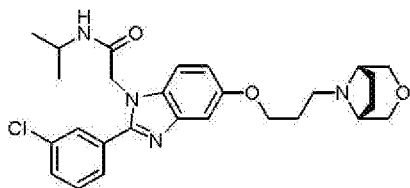
[0330] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 8 で得られた化合物 (100 mg) と 2-オキサー 6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン シュウ酸塩 (102.9 mg) から表題化合物 (15 mg、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 483([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.83 - 1.90 (2 H, m), 2.60 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.39 (4 H, s), 4.06 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.16 - 4.24 (1 H, m), 4.73 - 4.78 (6 H, m), 5.48 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.21 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.49 - 7.52 (1 H, m), 7.52 - 7.56 (1 H, m), 7.74 - 7.76 (1 H, m).

・実施例 A-4 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -5- {3- [(1R, 5S) -3-オキサー 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター 8-イル] プロポキシ} -1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0331] [化120]



[0332] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 8 で得られた化合物 (10

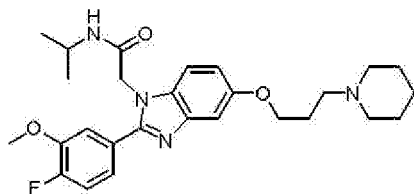
0 mg) と 3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン 塩酸塩 (106.8 mg) から表題化合物 (34 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 497([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.83 - 2.06 (6 H, m), 2.45 - 2.55 (2 H, m), 3.04 - 3.13 (2 H, m), 3.53 (2 H, d, J=9.5 Hz), 3.68 - 3.78 (2 H, m), 4.12 - 4.26 (3 H, m), 4.77 (2 H, s), 5.44 - 5.50 (1 H, m), 7.03 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.22 (1 H, d, J=9.1 Hz), 7.35 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.49 - 7.53 (1 H, m), 7.53 - 7.56 (1 H, m), 7.75 - 7.77 (1 H, m).

・実施例 A-5 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0333] [化121]



[0334] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 13 で得られた化合物 (36.8 mg) とピペリジン (25.1 μL) から表題化合物 (14.4 mg、薄褐色固体) を得た。

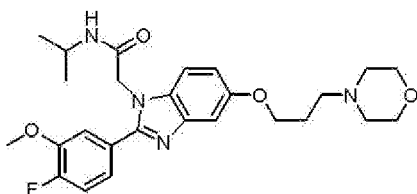
MS (ESI pos.) m/z : 483([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.07 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.35 - 1.42 (2 H, m), 1.47 - 1.52 (4 H, m), 1.83 - 1.91 (2 H, m), 2.29 - 2.37 (4 H, m), 2.38 - 2.42 (2 H, m), 3.82 - 3.88 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.03 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.81 (2 H, s), 6.91 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.18 - 7.21 (1 H, m), 7.31 - 7.42 (3 H, m), 7.56 - 7.61 (1 H, m), 8.34 (1 H, d, J=7.3 Hz).

・実施例 A-6 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -5-

－ [3－（モルホリン－4－イル）プロポキシ]－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル}－N－イソプロピルアセトアミドの合成

[0335] [化122]



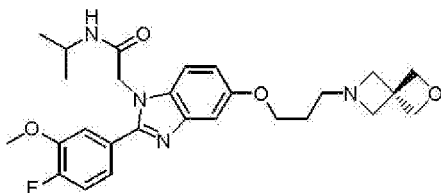
[0336] 実施例A－2と同様の手法により、参考例P－A 1 3で得られた化合物（36.8 mg）とモルホリン（22.2 μ L）から表題化合物（15.5 mg、薄褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 485([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, s), 1.86 – 1.93 (2 H, m), 2.34 – 2.41 (4 H, m), 2.43 – 2.47 (2 H, m), 3.55 – 3.61 (4 H, m), 3.82 – 3.87 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.05 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.81 (2 H, s), 6.92 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.21 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.30 – 7.43 (3 H, m), 7.58 (1 H, dd, J=8.3, 1.8 Hz), 8.34 (1 H, d, J=7.3 Hz).

・実施例A－7：2－{2－（4－フルオロ－3－メトキシフェニル）－5－[3－（2－オキサー6－アザスピロ[3.3]ヘプター6－イル）プロポキシ]－1H－ベンゾイミダゾール－1－イル}－N－イソプロピルアセトアミドの合成

[0337] [化123]



[0338] 実施例A－2と同様の手法により、参考例P－A 1 3で得られた化合物（1

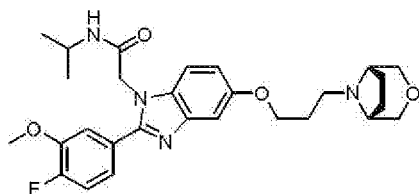
0.0 mg) と 2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン シュウ酸塩 (99.7 mg) から表題化合物 (25 mg、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 497([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.80 – 1.91 (2 H, m), 2.55 – 2.62 (2 H, m), 3.38 (4 H, br. s.), 3.96 (3 H, s), 4.06 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.15 – 4.24 (1 H, m), 4.72 – 4.79 (6 H, m), 5.49 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.14 – 7.17 (1 H, m), 7.19 – 7.24 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=7.8, 2.1 Hz).

・実施例 A-8 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-{3-[(1R, 5S)-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル]プロポキシ}-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0339] [化124]



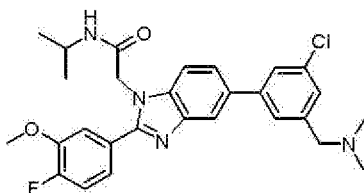
[0340] 実施例 A-2 と同様の手法により参考例 P-A 13 で得られた化合物 (100 mg) と 3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン 塩酸塩 (103.4 mg) から表題化合物 (46 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 511([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 – 2.04 (6 H, m), 2.46 – 2.54 (2 H, m), 3.04 – 3.11 (2 H, m), 3.50 – 3.56 (2 H, m), 3.68 – 3.76 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.14 – 4.24 (3 H, m), 4.77 (2 H, s), 5.47 – 5.51 (1 H, m), 7.02 (1 H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.14 – 7.18 (1 H, m), 7.19 – 7.24 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=8.1, 1.9 Hz).

・実施例 A-9 : 2-[5-{3-クロロ-5-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0341] [化125]



[0342] 参考例 P-A 16 で得られた化合物 (90 mg) を THF (8 mL) と MeOH (3 mL) の混合溶媒に溶解し、50%メチルアミン水溶液 (68 μ L)、AcOH (65 μ L) を加え 30 分間攪拌した。NaBH₃CN (18.7 mg) を加え室温で 16 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH, 移動相: クロロホルム/n-ヘキサン=80/20; v/v)、分取 pTLC (クロロホルム/メタノール=8/1; v/v) を 2 回展開で精製し、高極性側の粗精製物を n-ヘキサン/酢酸エチル (=4/1; v/v) で洗浄し、表題化合物 (8.2 mg、無色固体) を得た。

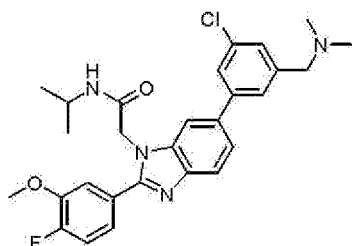
MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.29 (6 H, s), 3.45 - 3.53 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.17 - 4.24 (1 H, m), 4.81 (2 H, s), 5.50 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.17 - 7.24 (2 H, m), 7.30 - 7.33 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 7.42 - 7.46 (1 H, m), 7.49 (1 H, br. s.), 7.52 - 7.54 (1 H, m), 7.57 - 7.60 (1 H, m), 8.02 - 8.05 (1 H, m).

・実施例 A-10 : 2-[6-{3-クロロ-5-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0343]

[化126]



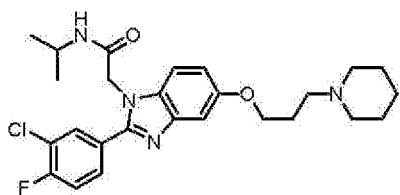
[0344] 実施例 A-9 で得られた低極性側の粗精製物を n-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (13.7 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 – 1.16 (6 H, m), 2.24 – 2.38 (6 H, m), 3.44 – 3.55 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.18 – 4.26 (1 H, m), 4.85 (2 H, s), 5.51 – 5.64 (1 H, m), 7.21 – 7.26 (2 H, m), 7.30 – 7.33 (1 H, m), 7.44 – 7.55 (4 H, m), 7.58 – 7.62 (1 H, m), 7.90 (1 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-11 : 2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0345] [化127]



[0346] 参考例 P-A19 で得られた化合物 (10 g)、1-ピペリジンプロパノール (7.92 g)、CMBP (13.3 g) をトルエン (75 mL) と THF (25 mL) の混合溶媒に溶解し、外温 90℃ で 30 分間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル, 移動相 : クロロホルム/メタノール = 100/0 → 90/10 ; v/v)、(クロマトレックス NH, 移動相 : n-ヘキサ

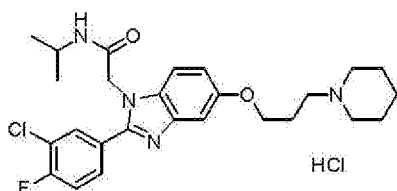
ン／クロロホルム＝１００／０→０／１００； v/v ）で精製し、得られた粗精製物を酢酸エチル／*n*-ヘキサン（＝２／１； v/v ）で２回攪拌洗浄、ろ取、乾燥し、表題化合物（８．８０ｇ、淡桃色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 487($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.05 – 1.09 (6 H, m), 1.38 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 1.45 – 1.53 (4 H, m), 1.84 – 1.91 (2 H, m), 2.29 – 2.37 (4 H, m), 2.38 – 2.42 (2 H, m), 3.81 – 3.88 (1 H, m), 4.01 – 4.06 (2 H, m), 4.82 (2 H, s), 6.91 – 6.95 (1 H, m), 7.19 – 7.22 (1 H, m), 7.38 – 7.42 (1 H, m), 7.59 – 7.64 (1 H, m), 7.79 – 7.83 (1 H, m), 7.94 – 7.98 (1 H, m), 8.37 (1 H, d, $J=7.3$ Hz).

・実施例 A-12 : 2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-[3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1*H*-ベンゾイミダゾール-1-イル} -*N*-イソプロピルアセトアミド 塩酸塩の合成

[0347] [化128]



[0348] 実施例 A-11 で得られた化合物（５．００ｇ）を EtOH （４４．８ mL）に溶解し、 HCl ／エタノール溶液（２ mol/L、６．２ mL）を加え、室温で１時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、 EtOH で３回、 EtOAc で３回共沸した。 EtOAc （５０ mL）を加え、加熱下で EtOH （７．２ mL）を加えた。室温で一晩攪拌し、 Et_2O （５０ mL）を加えた後にろ取、乾燥し、表題化合物（４．８７ｇ）を得た。

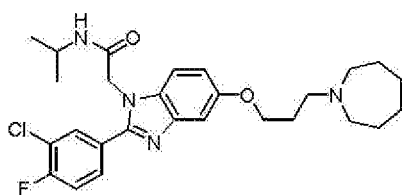
MS (ESI pos.) m/z : 487($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.07 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.66 – 1.85 (6 H, m), 2.14 – 2.24 (2 H, m), 2.85 – 2.96 (2 H, m), 3.21 (2 H, br. s.), 3.47 (2 H, d, $J=10.5$ Hz), 3.80 – 3.88 (1 H, m), 4.07 – 4.14

(2 H, m), 4.84 (2 H, s), 6.95 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.24 – 7.29 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, J=9.2 Hz), 7.59 – 7.66 (1 H, m), 7.78 – 7.84 (1 H, m), 7.93 – 7.99 (1 H, m), 8.39 – 8.45 (1 H, m), 9.86 (1 H, br. s.).

・実施例 A – 13 : 2 – {5 – [3 – (アゼパン – 1 – イル) プロポキシ] – 2 – (3 – クロロ – 4 – フルオロフェニル) – 1 H – ベンゾイミダゾール – 1 – イル} – N – イソプロピルアセトアミドの合成

[0349] [化129]



[0350] 実施例 A – 2 と同様の手法により参考例 P – A 24 で得られた化合物 (100 mg) とヘキサメチレンイミン (77.1 μ L) から表題化合物 (16.9 mg、淡黄色固体) を得た。

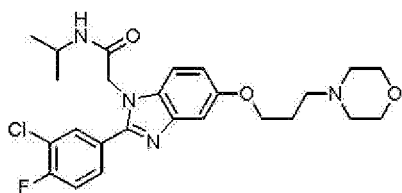
MS (ESI pos.) m/z : 501([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.50 – 1.61 (4 H, m), 1.68 – 1.80 (4 H, m), 2.05 – 2.15 (2 H, m), 2.80 (6 H, br. s.), 4.09 – 4.13 (2 H, m), 4.16 – 4.23 (1 H, m), 4.74 (2 H, s), 5.48 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (1 H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.19 – 7.22 (1 H, m), 7.27 – 7.32 (2 H, m), 7.54 – 7.58 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, J=6.9, 2.3 Hz).

・実施例 A – 14 : 2 – {2 – (3 – クロロ – 4 – フルオロフェニル) – 5 – [3 – (モルホリン – 4 – イル) プロポキシ] – 1 H – ベンゾイミダゾール – 1 – イル} – N – イソプロピルアセトアミドの合成

[0351]

[化130]



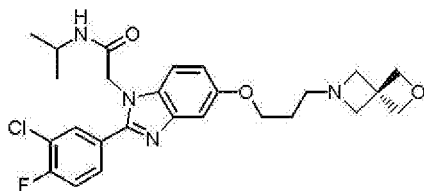
[0352] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 24 で得られた化合物（100 mg）とモルホリン（59.8 μ L）から表題化合物（18.4 mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 489([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.07 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.86 – 1.93 (2 H, m), 2.34 – 2.41 (4 H, m), 2.45 (2 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.58 (4 H, t, $J=4.6$ Hz), 3.80 – 3.89 (1 H, m), 4.03 – 4.08 (2 H, m), 4.82 (2 H, s), 6.94 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.38 – 7.43 (1 H, m), 7.59 – 7.64 (1 H, m), 7.79 – 7.84 (1 H, m), 7.96 (1 H, dd, $J=7.1, 2.1$ Hz), 8.38 (1 H, d, $J=7.8$ Hz).

・実施例 A-15 : 2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- [3- (2-オキサー-6-アザスピロ [3.3] ヘプター-6-イル) プロポキシ] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0353] [化131]



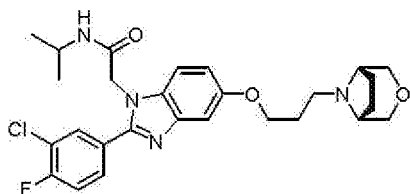
[0354] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 25 で得られた化合物（100 mg）と 2-オキサー-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン シュウ酸塩（99 mg）から表題化合物（36 mg、無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 501($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.82 – 1.89 (2 H, m), 2.56 – 2.62 (2 H, m), 3.34 – 3.44 (4 H, m), 4.03 – 4.07 (2 H, m), 4.16 – 4.23 (1 H, m), 4.73 (2 H, s), 4.75 (4 H, s), 5.45 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1 H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.18 – 7.22 (1 H, m), 7.27 – 7.32 (2 H, m), 7.53 – 7.57 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, $J=6.8, 2.3$ Hz).

・実施例 A-16 : 2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- {3- [(1R, 5S) -3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル] プロポキシ} -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0355] [化132]



[0356] 実施例 A-2 と同様の手法により、参考例 P-A 25 で得られた化合物 (100 mg) と 3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン 塩酸塩 (77 mg) から表題化合物 (69.3 mg、淡褐色固体) を得た。

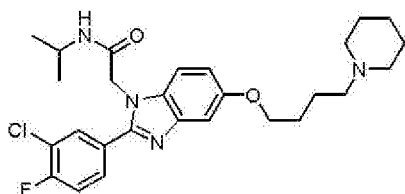
MS (ESI pos.) m/z : 515($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.2$ Hz), 1.86 – 1.96 (4 H, m), 1.97 – 2.03 (2 H, m), 2.47 – 2.53 (2 H, m), 3.05 – 3.11 (2 H, m), 3.51 – 3.55 (2 H, m), 3.69 – 3.75 (2 H, m), 4.14 – 4.17 (2 H, m), 4.17 – 4.24 (1 H, m), 4.74 (2 H, s), 5.47 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.01 – 7.04 (1 H, m), 7.21 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.32 (1 H, m), 7.33 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 7.54 – 7.58 (1 H, m), 7.84 (1 H, dd, $J=6.6, 2.1$ Hz).

・実施例 A-17 : 2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-

－[4－（ピペリジン－１－イル）ブトキシ]－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－１－イル}－Ｎ－イソプロピルアセトアミドの合成

[0357] [化133]



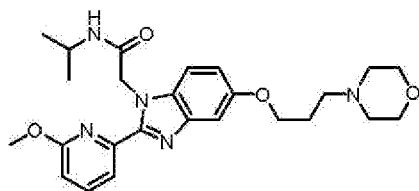
[0358] 実施例 A－２と同様の手法により参考例 P－A 2 6 で得られた化合物（１００ mg）とピペリジン（８２ μL）から表題化合物（２８．６ mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 501([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.44 (2 H, br. s.), 1.59 – 1.64 (4 H, m), 1.73 (2 H, d, J=7.3 Hz), 1.81 – 1.87 (2 H, m), 2.34 – 2.46 (6 H, m), 4.04 – 4.08 (2 H, m), 4.16 – 4.23 (1 H, m), 4.74 (2 H, s), 5.47 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.00 – 7.02 (1 H, m), 7.18 – 7.21 (1 H, m), 7.27 – 7.32 (2 H, m), 7.54 – 7.57 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, J=6.9, 1.8 Hz).

・実施例 A－１８：N－イソプロピル－２－{２－（６－メトキシピリジン－２－イル）－５－[３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ]－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－１－イル} アセトアミドの合成

[0359] [化134]



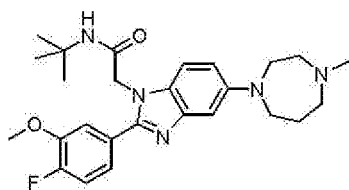
[0360] 実施例 A－１１と同様の手法により、参考例 P－A 2 9 で得られた化合物（８０ mg）から表題化合物（１３．９ mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 468($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.01 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.88 – 1.93 (2 H, m), 2.35 – 2.41 (4 H, m), 2.43 – 2.47 (2 H, m), 3.56 – 3.61 (4 H, m), 3.75 – 3.82 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.05 – 4.08 (2 H, m), 5.50 (2 H, s), 6.88 – 6.94 (2 H, m), 7.21 – 7.23 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83 – 7.88 (1 H, m), 7.92 – 7.95 (1 H, m), 8.04 (1 H, d, $J=7.3$ Hz).

・実施例 A-19 : N-tert-ブチル-2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] アセトアミドの合成

[0361] [化135]



[0362] 参考例 P-A33 で得られた化合物 (50 mg)、1-メチル-1,4-ジアゼパン (17 μL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg)、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチルピフェニル-2-アミン (9 mg) を THF (1.0 ml) に懸濁させ 1 mol/L-LiHMDS の THF 溶液 (253 μL) を入れ 65 $^\circ\text{C}$ で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-sphere、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim80/20$; v/v)、(SNAP Cartridge KP-NH、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim99/1$; v/v) にて精製し、粗精製物をヘキサン洗浄、ろ取り表題化合物 (10.3 mg、無色固体) を得た。

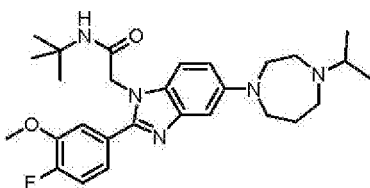
MS (ESI pos.) m/z : 468($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.30 (9 H, s), 2.03 – 2.12 (2 H, m)

, 2.41 (3 H, br. s.), 2.58 - 2.65 (2 H, m), 2.76 - 2.83 (2 H, m), 3.57 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.63 - 3.68 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.66 (2 H, s), 5.52 (1 H, s), 6.85 (1 H, dd, J=9.1, 2.5 Hz), 7.10 - 7.12 (1 H, m), 7.14 - 7.24 (3 H, m), 7.39 (1 H, dd, J=8.1, 1.9 Hz).

・実施例 A-20 : N-tert-ブチル-2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-(4-イソプロピル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]アセトアミドの合成

[0363] [化136]



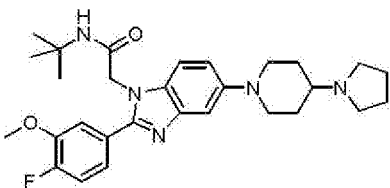
[0364] 実施例 A-19 と同様の手法により、参考例 P-A33 で得られた化合物 (50 mg) から表題化合物 (13.3 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.96 - 1.06 (6 H, m), 1.30 (9 H, s), 1.92 - 2.02 (2 H, m), 2.52 - 2.70 (2 H, m), 2.78 - 2.89 (2 H, m), 2.89 - 3.01 (1 H, m), 3.61 (4 H, br. s.), 3.95 (3 H, s), 4.66 (2 H, s), 5.52 (1 H, br. s.), 6.86 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.09 - 7.24 (4 H, m), 7.36 - 7.42 (1 H, m).

・実施例 A-21 : N-tert-ブチル-2-{2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}アセトアミドの合成

[0365] [化137]



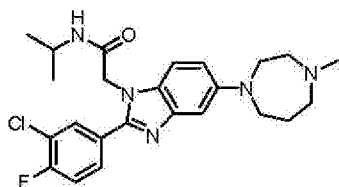
[0366] 実施例 A-19 と同様の手法により、参考例 P-A33 で得られた化合物 (50 mg) から表題化合物 (7.5 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 508($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.30 (9 H, s), 1.71 – 2.32 (13 H, m), 2.76 – 2.83 (2 H, m), 3.72 (2 H, d, $J=11.6$ Hz), 3.95 (3 H, s), 4.68 (2 H, s), 5.47 (1 H, s), 7.10 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (3 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.33 – 7.40 (2 H, m).

・実施例 A-22 : 2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0367] [化138]



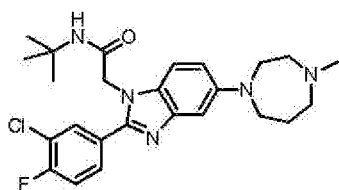
[0368] 実施例 A-19 と同様の手法により、参考例 P-A17 で得られた化合物 (200 mg) から表題化合物 (5.6 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 458($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.02 – 2.21 (2 H, m), 2.37 – 2.54 (3 H, m), 2.54 – 2.72 (2 H, m), 2.72 – 2.90 (2 H, m), 3.57 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 3.69 (2 H, br. s.), 4.16 – 4.25 (1 H, m), 4.71 (2 H, s), 5.52 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.84 – 6.90 (1 H, m), 7.16 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.51 – 7.58 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, $J=7.0, 2.1$ Hz).

・実施例 A-23 : N-tert-ブチル-2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] アセトアミドの合成

[0369] [化139]



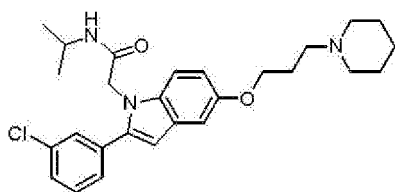
[0370] 実施例A-19と同様の手法により、参考例P-A36で得られた化合物（200mg）から表題化合物（26.2mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 472([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.32 (9 H, s), 2.02 – 2.18 (2 H, m), 2.38 – 2.47 (3 H, m), 2.57 – 2.70 (2 H, m), 2.75 – 2.85 (2 H, m), 3.57 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.61 – 3.73 (2 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.46 (1 H, s), 6.87 (1 H, dd, J=9.1, 2.5 Hz), 7.07 – 7.11 (1 H, m), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.29 (1 H, t, J=8.7 Hz), 7.58 (1 H, ddd, J=8.6, 4.4, 2.3 Hz), 7.83 (1 H, dd, J=6.8, 2.3 Hz).

・実施例B-1 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0371] [化140]



[0372] 参考例P-B3で得られた化合物（200mg）、1-ピペリジンプロパノール（148mg）およびシアノメチレントリブチルホスホラン（312mg）のトルエン（7.0mL）溶液を85℃にて4時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、CHCl₃で抽出した。有機層をBrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil、25 g、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 99/1/0.1 \sim 95/5/0.5$; v/v/v) にて精製した。精製物を IPE にて懸濁洗浄し、固体を濾取し、表題化合物 (178 mg、無色固体) を得た。

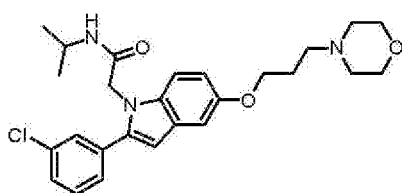
MS (ESI pos.) m/z : 468 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.41 – 1.51 (2 H, m), 1.58 – 1.66 (4 H, m), 1.97 – 2.08 (2 H, m), 2.35 – 2.58 (6 H, m), 4.09 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.33 – 5.38 (1 H, m), 6.61 (1 H, s), 6.93 – 6.98 (1 H, m), 7.12 – 7.19 (2 H, m), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.38 – 7.41 (2H, m), 7.44 (1 H, s).

実施例 B-1 と同様の手法により、参考例 P-B 3 から実施例 B-2 ~ 3 の化合物を合成した。

・実施例 B-2 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (モルホリン-4-イル) プロポキシ] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0373] [化141]



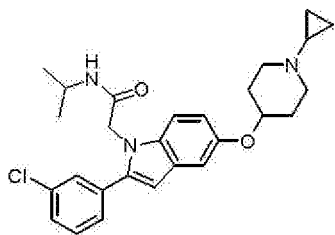
[0374] MS (ESI pos.) m/z : 470 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.99 – 2.06 (2 H, m), 2.45 – 2.61 (6 H, m), 3.75 (4 H, t, $J=4.6$ Hz), 4.08 – 4.18 (3 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.33 – 5.38 (1 H, m), 6.61 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.32 (1 H, m), 7.38 – 7.41 (2 H, m), 7.43 – 7.46 (1 H,

m).

・実施例B-3：2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0375] [化142]

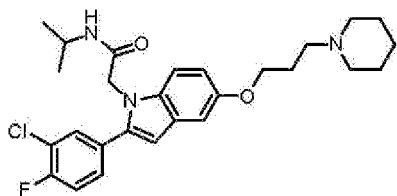


[0376] MS (ESI pos.) m/z : 466([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.39 - 0.52 (4 H, m), 1.05 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.62 - 1.68 (1 H, m), 1.79 - 1.88 (2 H, m), 1.97 - 2.05 (2 H, m), 2.45 - 2.54 (2 H, m), 2.91 - 2.99 (2 H, m), 4.10 - 4.18 (1 H, m), 4.34 (1 H, br. s.), 4.65 (2 H, s), 5.39 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.61 (1 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.16 - 7.20 (2 H, m), 7.28 - 7.31 (1 H, m), 7.39 - 7.41 (2 H, m), 7.43 - 7.45 (1 H, m).

・実施例B-4：2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0377] [化143]



[0378] 参考例P-B8で得られた化合物 (70.0 mg)、ピペリジン (40.2 mg)、iPr₂NEt (81.3 mg) およびヨウ化カリウム (26.1 mg) のEtOH (1.4 mL) 溶液を、外温80℃にて一晩攪拌した。放

冷後、反応液に水を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相： $0.1\% \text{ TFA} \text{ MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 10/90 \sim 90/10$; v/v ）にて精製した。フラクションを飽和 NaHCO_3 水溶液にて中和し、 CHCl_3 にて抽出し、 MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物（ 12.3 mg 、茶色固体）を得た。

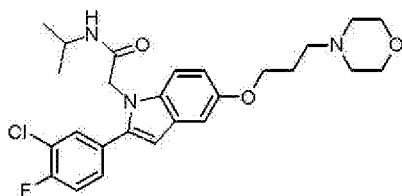
MS (ESI pos.) m/z : $486([M+H]^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.05 (6 H, d, $J=6.4 \text{ Hz}$), 1.42 – 1.50 (2 H, m), 1.59 – 1.67 (4 H, m), 1.98 – 2.09 (2 H, m), 2.36 – 2.58 (6 H, m), 4.06 – 4.10 (2 H, m), 4.10 – 4.17 (1 H, m), 4.63 (2 H, s), 5.30 – 5.35 (1 H, m), 6.57 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd, $J=8.9, 2.5 \text{ Hz}$), 7.13 (1 H, d, $J=2.3 \text{ Hz}$), 7.16 (1 H, d, $J=9.2 \text{ Hz}$), 7.22 – 7.26 (1 H, m), 7.27 – 7.30 (1 H, m), 7.48 – 7.51 (1 H, m).

実施例 B-4 と同様の手法により、参考例 P-B 4、参考例 P-B 8、参考例 P-B 12 から実施例 B-5 ~ 16 の化合物を合成した。

・実施例 B-5 : 2- { 2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-[3-(モルホリン-4-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル } -N-イソプロピルアセトアミド

[0379] [化144]



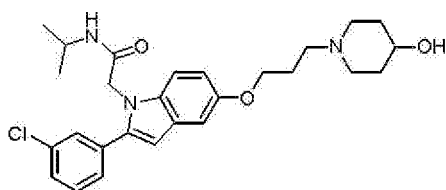
[0380] MS (ESI pos.) m/z : $488([M+H]^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.05 (6 H, d, $J=6.9 \text{ Hz}$), 1.99 – 2.06 (2 H, m), 2.50 (4 H, br. s.), 2.56 – 2.60 (2 H, m), 3.72 – 3.77 (4 H, m), 4.08 – 4.17 (3 H, m), 4.63 (2 H, s), 5.31 – 5.35 (1 H, m), 6.5

8 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd, $J=9.2, 2.3$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=9.2$ Hz), 7.23 – 7.26 (1 H, m), 7.27 – 7.30 (1 H, m), 7.48 – 7.51 (1 H, m).

・実施例 B-6 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0381] [化145]

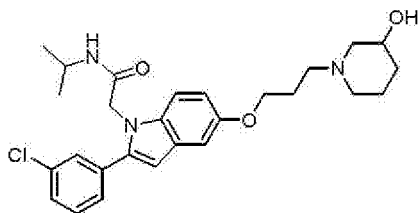


[0382] MS (ESI pos.) m/z : 484($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.34 – 1.43 (1 H, m), 1.59 – 1.66 (2 H, m), 1.88 – 1.95 (2 H, m), 1.97 – 2.06 (2 H, m), 2.12 – 2.27 (2 H, m), 2.49 – 2.61 (2 H, m), 2.77 – 2.89 (2 H, m), 3.68 – 3.77 (1 H, m), 4.09 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 4.14 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 4.65 (2 H, s), 5.36 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.61 (1 H, s), 6.95 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.39 – 7.41 (2 H, m), 7.44 (1 H, br. s).

・実施例 B-7 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0383] [化146]

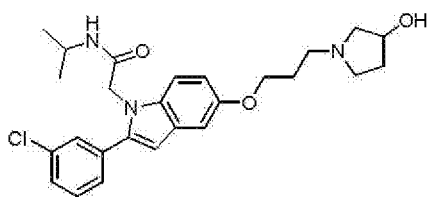


[0384] MS (ESI pos.) m/z : 484($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.51 – 1.56 (1 H, m), 1.58 – 1.65 (2 H, m), 1.78 – 1.86 (1 H, m), 1.98 – 2.04 (2 H, m), 2.25 – 2.62 (7 H, m), 3.81 – 3.88 (1 H, m), 4.09 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.37 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.61 (1 H, s), 6.95 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.39 – 7.41 (2 H, m), 7.43 – 7.45 (1 H, m).

・実施例 B-8 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0385] [化147]

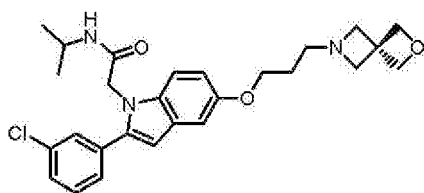


[0386] MS (ESI pos.) m/z : 470($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.73 – 1.80 (1 H, m), 1.85 – 1.95 (1 H, m), 2.01 – 2.08 (2 H, m), 2.17 – 2.24 (1 H, m), 2.30 – 2.35 (1 H, m), 2.55 (1 H, dd, $J=10.1, 5.0$ Hz), 2.69 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 2.74 (1 H, d, $J=10.1$ Hz), 2.92 – 2.97 (1 H, m), 4.09 – 4.18 (3 H, m), 4.36 (1 H, br. s.), 4.65 (2 H, s), 5.37 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.61 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.38 – 7.41 (2 H, m), 7.43 – 7.45 (1 H, m).

・実施例 B-9 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ-6-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

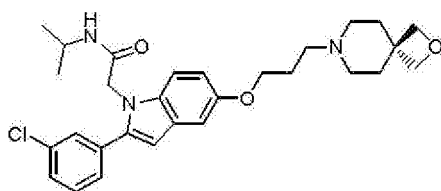
[0387] [化148]

[0388] MS (ESI pos.) m/z : 482($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.03 – 1.06 (6 H, m), 1.83 – 1.88 (2 H, m), 2.59 (2 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.38 (4 H, s), 4.05 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.10 – 4.17 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 4.76 (4 H, s), 5.33 – 5.37 (1 H, m), 6.59 – 6.61 (1 H, m), 6.92 – 6.95 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.39 – 7.41 (2 H, m), 7.43 – 7.45 (1 H, m).

・実施例B-10 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (2-オキサー7-アザスピロ [3.5] ノナー7-イル) プロポキシ] -1-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

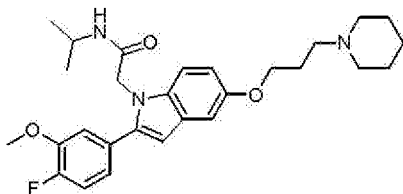
[0389] [化149]

[0390] MS (ESI pos.) m/z : 510($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.83 – 2.05 (6 H, m), 2.26 – 2.55 (6 H, m), 4.08 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.11 – 4.17 (1 H, m), 4.43 (4 H, s), 4.65 (2 H, s), 5.35 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.60 (1 H, s), 6.93 – 6.96 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 – 7.31 (1 H, m), 7.39 – 7.41 (2 H, m), 7.43 – 7.45 (1 H, m).

・実施例 B-11 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -
5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-インドール-1
-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0391] [化150]

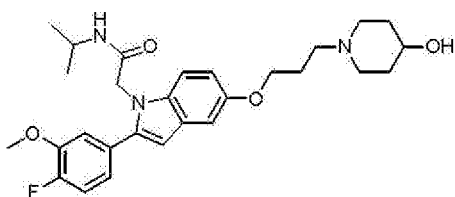


[0392] MS (ESI pos.) m/z : 482([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.43 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 1.66 (4 H, m), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 2.38 - 2.58 (6 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.10 - 4.17 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.39 - 5.43 (1 H, m), 6.57 (1 H, d, J=0.9 Hz), 6.93 - 6.97 (2 H, m), 7.01 (1 H, dd, J=8.0, 2.1 Hz), 7.13 - 7.19 (3 H, m).

・実施例 B-12 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -
5- [3- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-インドール-1
-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0393] [化151]



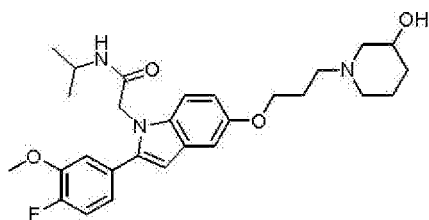
[0394] MS (ESI pos.) m/z : 498([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.36 - 1.42 (1 H, m), 1.59 - 1.67 (2 H, m), 1.89 - 1.97 (2 H, m), 1.99 - 2.06 (2 H, m), 2.14 - 2.24 (2 H, m), 2.53 - 2.60 (2 H, m), 2.79 - 2.87 (2 H, m), 3.69 - 3.77 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.09 (2 H, t, J=6.2 Hz), 4

.10 - 4.17 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.41 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.57 (1 H, s), 6.92 - 6.97 (2 H, m), 7.01 (1 H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.12 - 7.19 (3 H, m).

・実施例 B-13 : 2 - {2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - インドール - 1 - イル} - N - イソプロピルアセトアミド

[0395] [化152]

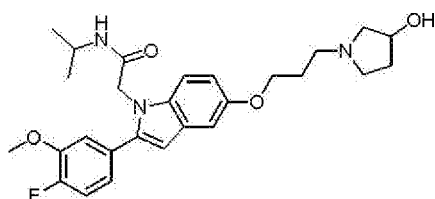


[0396] MS (ESI pos.) m/z : 498($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.51 - 1.65 (3 H, m), 1.78 - 1.88 (1 H, m), 1.98 - 2.05 (2 H, m), 2.25 - 2.63 (7 H, m), 3.85 (1 H, br. s.), 3.91 (3 H, s), 4.09 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 4.11 - 4.17 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.42 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.58 (1 H, s), 6.92 - 6.97 (2 H, m), 7.01 (1 H, dd, $J=8.0, 2.1$ Hz), 7.12 - 7.19 (3 H, m).

・実施例 B-14 : 2 - {2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - インドール - 1 - イル} - N - イソプロピルアセトアミド

[0397] [化153]

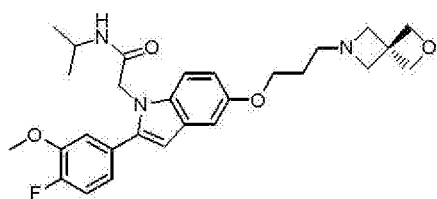


[0398] MS (ESI pos.) m/z : 484($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.74 – 1.81 (1 H, m), 1.86 – 1.96 (1 H, m), 2.02 – 2.08 (2 H, m), 2.17 – 2.25 (1 H, m), 2.30 – 2.37 (1 H, m), 2.52 – 2.59 (1 H, m), 2.68 – 2.72 (2 H, m), 2.74 – 2.77 (1 H, m), 2.92 – 2.98 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.09 – 4.17 (3 H, m), 4.33 – 4.39 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.41 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.57 (1 H, s), 6.93 – 6.97 (2 H, m), 7.01 (1 H, dd, $J=8.0$, 2.1 Hz), 7.13 – 7.19 (3 H, m).

・実施例 B-15 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -5- [3- (2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミド

[0399] [化154]



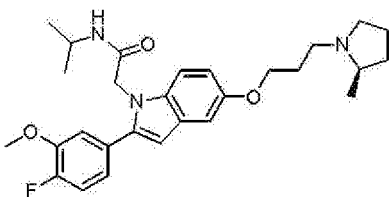
[0400] MS (ESI pos.) m/z : 496($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.82 – 1.89 (2 H, m), 2.56 – 2.61 (2 H, m), 3.38 (4 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.05 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4.09 – 4.17 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 4.76 (4 H, s), 5.38 – 5.42 (1 H, m), 6.56 (1 H, s), 6.91 – 6.97 (2 H, m), 6.99 – 7.02 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.14 – 7.19 (2 H, m).

・実施例 B-16 : 2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -5- {3- [(2R) -2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ} -1 H-インドール-1-イル] -N-イソプロピルアセトアミド

[0401]

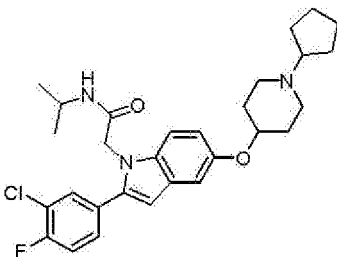
[化155]

[0402] MS (ESI pos.) m/z : 482($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.09 – 1.16 (3 H, m), 1.38 – 1.49 (1 H, m), 1.64 – 2.37 (8 H, m), 2.99 – 3.08 (1 H, m), 3.16 – 3.26 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.06 – 4.18 (3 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.38 – 5.43 (1 H, m), 6.57 (1 H, s), 6.93 – 6.97 (2 H, m), 6.99 – 7.02 (1 H, m), 7.13 – 7.19 (3 H, m).

・実施例B-17 : 2- {2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5- [(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0403] [化156]



[0404] 参考例P-B14で得られた化合物 (70.0 mg)、シクロペンタノン (26.5 mg) の CHCl_3 (3.5 mL) 溶液に酢酸 (47.3 mg) を加えて、室温下1時間攪拌した。続いてトリアセトキシボロヒドリド (73.5 mg) を加え、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil、10 g, 移動相 : CHCl_3)

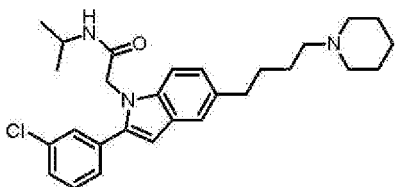
／MeOH／NH₄OH＝99／1／0.1～95／5／0.5；v／v／v）にて精製した。精製物をIPEにて懸濁洗浄し、固体を濾取し、表題化合物（33.8mg、茶色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 512([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.05 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.40 – 1.48 (2 H, m), 1.49 – 1.62 (2 H, m), 1.66 – 1.76 (2 H, m), 1.84 – 1.95 (4 H, m), 2.01 – 2.10 (2 H, m), 2.29 – 2.41 (2 H, m), 2.50 – 2.58 (1 H, m), 2.81 – 2.91 (2 H, m), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 4.30 – 4.37 (1 H, m), 4.62 (2 H, s), 5.33 – 5.37 (1 H, m), 6.57 (1 H, s), 6.96 – 6.99 (1 H, m), 7.15 – 7.19 (2 H, m), 7.22 – 7.26 (1 H, m), 7.28 – 7.30 (1 H, m), 7.48 – 7.51 (1 H, m).

・実施例B-18：2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [4- (ピペリジン-1-イル) ブチル] -1H-インドール-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0405] [化157]

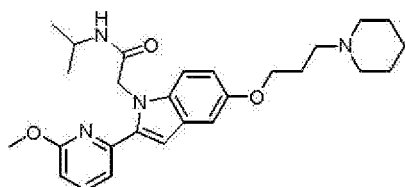


[0406] 参考例P-B17で得られた化合物（150mg）のMeCN懸濁液（1.5mL）にK₂CO₃（217mg）、ピペリジン（0.093mL）を加え、80℃で5時間攪拌した。放冷後、水を加え、CHCl₃で抽出した。有機層をBrineで洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：0.1% TFA MeCN／H₂O＝10／90～90／10；v／v）にて精製した。フラクションを飽和NaHCO₃水溶液にて中和し、CHCl₃にて抽出し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物（47mg、無色固体）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 – 1.07 (6 H, m), 1.41 – 2.72 (16 H, m), 2.74 – 2.80 (2 H, m), 4.12 – 4.19 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.41 – 5.46 (1 H, m), 6.64 (1 H, s), 7.11 – 7.14 (1 H, m), 7.18 – 7.21 (1 H, m), 7.29 – 7.32 (1 H, m), 7.38 – 7.41 (2 H, m), 7.44 – 7.48 (2 H, m).

・実施例 B-19 : N-イソプロピル-2- {2- (5-メトキシピリジン-3-イル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} アセトアミドの合成

[0407] [化158]



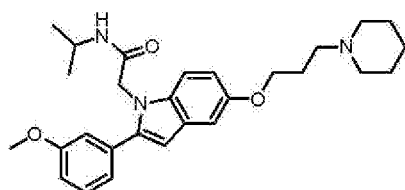
[0408] 参考例 P-B2 と同様の手法により、参考例 P-B19 で得られた化合物 (90 mg) から、表題化合物 (22 mg、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 465($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.35 – 3.12 (14 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.08 – 4.17 (3 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.35 – 5.39 (1 H, m), 6.67 (1 H, s), 6.95 (1 H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.22 (1 H, dd, $J=2.7, 1.9$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J=2.9$ Hz).

・実施例 B-20 : N-イソプロピル-2- {2- (3-メトキシフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1 H-インドール-1-イル} アセトアミドの合成

[0409] [化159]



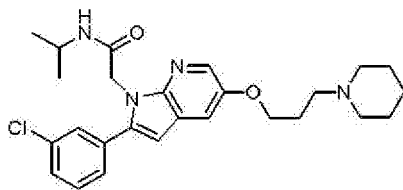
[0410] 参考例 P-B 2 と同様の手法により、参考例 P-B 20 で得られた化合物 (90 mg) から、表題化合物 (35 mg、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 464($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.03 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.37 – 2.86 (14 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.08 – 4.17 (3 H, m), 4.68 (2 H, s), 5.38 – 5.42 (1 H, m), 6.60 (1 H, s), 6.90 – 6.94 (1 H, m), 6.94 – 6.98 (2 H, m), 6.99 – 7.01 (1 H, m), 7.12 – 7.14 (1 H, m), 7.15 – 7.18 (1 H, m), 7.35 – 7.39 (1 H, m).

・実施例 B-21 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0411] [化160]



[0412] 実施例 A-11 と同様の手法により、参考例 P-B 25 で得られた化合物 (30 mg) から表題化合物 (26.8 mg、淡褐色固体) を得た。

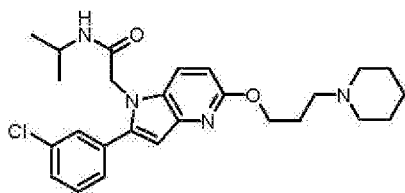
MS (ESI pos.) m/z : 469($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.41 – 1.52 (4 H, m), 1.65 (4 H, br. s.), 1.99 – 2.16 (2 H, m), 2.46 (4 H, br. s.), 4.03 – 4.09 (1 H, m), 4.10 – 4.13 (2 H, m), 4.79 (2 H, s), 6.30 – 6.36 (1 H, m), 6.53 (1 H, s), 7.39 – 7.44 (2 H, m), 7.45 – 7.47 (1 H, m), 7.48 – 7.51 (1 H, m), 7.58 – 7.61 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, $J=2.8$ Hz).

・実施例 B-22 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -5- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-

1-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0413] [化161]



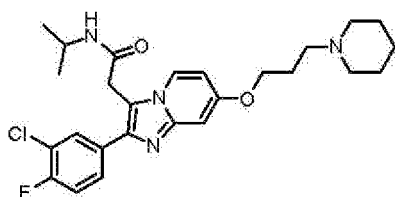
[0414] 参考例P-B28で得られた化合物(100mg)、1-ピペリジンプロパノール(150 μ L)、酢酸パラジウム(II)(8.9mg)、rac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(9.8mg)、炭酸セシウム(267mg)を1,4-ジオキサン(10mL)に入れ、外温110 $^{\circ}$ Cで23時間攪拌した。不溶物をセライト(登録商標)でろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage SNAP Cartridge KP-NH, 移動相:クロロホルム)、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相:0.1% TFA MeCN/H₂O=10/90~90/10; v/v)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage SNAP Cartridge HP-Sil, 移動相:クロロホルム/MeOH=99/1~70/30; v/v)で精製し、得られた粗精製物をn-ヘキサンで洗浄、ろ過、乾燥し表題化合物(27.0mg、淡褐色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 469([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.06 (6 H, s), 1.34 - 1.45 (2 H, m), 1.45 - 1.62 (6 H, m), 1.85 - 2.01 (2 H, m), 2.38 (4 H, br. s.), 3.81 - 3.87 (1 H, m), 4.29 - 4.34 (2 H, m), 4.70 (2 H, s), 6.60 (1 H, s), 6.62 (1 H, d, J=9.2 Hz), 7.49 - 7.60 (4 H, m), 7.76 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1 H, d, J=7.8 Hz).

・実施例C-1 : 2-{2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0415] [化162]



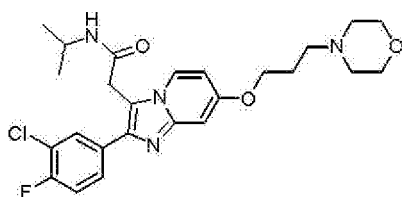
[0416] 実施例B-1と同様の手法により、参考例P-C5で得られた化合物（100mg）から、表題化合物（30mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 487($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.34 – 1.41 (2 H, m), 1.47 – 1.53 (4 H, m), 1.86 – 1.93 (2 H, m), 2.28 – 2.42 (6 H, m), 3.83 – 3.90 (3 H, m), 4.09 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 6.68 (1 H, dd, $J=7.6, 2.5$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.50 (1 H, t, $J=8.9$ Hz), 7.80 – 7.84 (1 H, m), 7.95 (1 H, dd, $J=7.3, 1.8$ Hz), 8.26 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 8.27 – 8.31 (1 H, m).

・実施例C-2 : 2- { 2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -7-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0417] [化163]



[0418] 実施例B-1と同様の手法により、参考例P-C5で得られた化合物（100mg）から、表題化合物（36mg、無色固体）を得た。

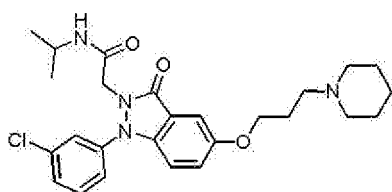
MS (ESI pos.) m/z : 489($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.10 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.88 – 1.95 (2 H, m), 2.33 – 2.41 (4 H, m), 2.44 (2 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.54 – 3

.61 (4 H, m), 3.81 – 3.92 (3 H, m), 4.10 (2 H, t, J=6.4 Hz), 6.67 – 6.70 (1 H, m), 6.95 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.79 – 7.84 (1 H, m), 7.95 (1 H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 8.26 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.29 (1 H, d, J=7.3 Hz).

・実施例D－１：2-{1-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-5-[3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]-1,3-ジヒドロ-2H-インダゾール-2-イル}-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0419] [化164]



[0420] 実施例A－１１と同様の手法により参考例P－D４で得られた化合物（３０ｍｇ）から表題化合物（１１．０ｍｇ、淡褐色固体）を得た。

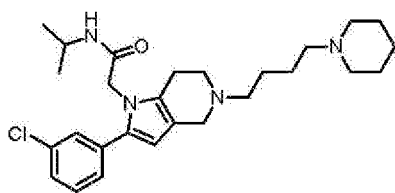
MS (ESI pos.) m/z : 485([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.09 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.42 – 1.50 (2 H, m), 1.61 – 1.70 (4 H, m), 1.99 – 2.09 (2 H, m), 2.36 – 2.60 (6 H, m), 3.96 – 4.03 (1 H, m), 4.04 – 4.08 (2 H, m), 4.31 (2 H, s), 6.12 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.94 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (1 H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.18 – 7.22 (2 H, m), 7.31 – 7.33 (1 H, m), 7.36 – 7.44 (2 H, m).

・実施例E－１：2-{2-(3-クロロフェニル)-5-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル}-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0421]

[化165]



[0422] 参考例P-E3で得られた化合物(143mg)のMeCN溶液(3.0 mL)に、 iPr_2NEt (0.184 mL)、1-ブromo-4-クロロブタン(0.06 mL)を加え、60℃で一晩撹拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣とピペリジン(1.5 mL)の混合物をmicrowave(180℃、2時間)にて反応させた。減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相: 0.1% TFA MeCN/H₂O = 10/90~90/10; v/v)にて精製した。フラクションを飽和NaHCO₃水溶液にて中和し、CHCl₃にて抽出し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた精製物を、TLCプレートNH(移動相: n-Hexane/EtOAc = 1/2; v/v)にてさらに精製し、表題化合物(9.4 mg、黄色アモルファス)を得た。

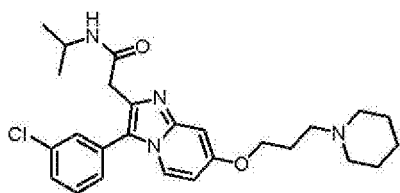
MS (ESI pos.) m/z : 471([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.07 - 1.10 (6 H, m), 1.41 - 1.48 (2 H, m), 1.53 - 2.22 (8 H, m), 2.28 - 2.47 (6 H, m), 2.54 - 2.59 (2 H, m), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.81 (2 H, t, J=5.7 Hz), 3.50 (2 H, s), 3.65 (1 H, s), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.43 (2 H, s), 5.24 (1 H, d, J=8.7 Hz), 6.11 (1 H, s), 7.14 (1 H, dt, J=7.5, 1.5 Hz), 7.24 - 7.32 (3 H, m).

・実施例F-1 : 2- {3- (3-クロロフェニル) -7- [3- (ピペリジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} -N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0423]

[化166]



[0424] 実施例 B-1 と同様の手法により、参考例 P-F 5 で得られた化合物 (90 mg) から、表題化合物 (25 mg、黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 469([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.46 (2 H, br. s.), 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.68 (2 H, br. s.), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 2.34 - 2.54 (6 H, m), 3.62 (2 H, s), 4.03 - 4.14 (3 H, m), 6.54 (1 H, dd, J=7.6, 2.5 Hz), 6.88 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.24 - 7.26 (1 H, m), 7.32 - 7.36 (1 H, m), 7.39 - 7.42 (1 H, m), 7.43 - 7.48 (2 H, m), 7.93 (1 H, d, J=7.3 Hz).

[0425] 試験例 1

・ V 1 b 受容体結合試験

ヒト V 1 b 受容体を一過性に発現させた 293 FT 細胞を回収し、15 mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4、2 mmol/L 塩化マグネシウム、0.3 mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1 mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸を含む) 中でホモジナイズした。得られたホモジネートを 50,000 × g、4℃で 20 分間遠心分離し、沈殿物を 75 mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4、12.5 mmol/L 塩化マグネシウム、0.3 mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1 mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸、250 mmol/L ショ糖を含む) に再懸濁して粗膜標品とし、結合試験実施前まで -80℃にて保存した。結合試験の際は、この粗膜標品を 50 mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4、10 mmol/L 塩化マグネシウム、0.1% ウシ血清アルブミンを含む) にて希釈し、各被検化合物、及び [³H] AVP (最終

濃度 0.4 ~ 1 nmol/L) と混合し、室温で 60 分間インキュベーションした。被検化合物は DMSO にて段階的に希釈し、混合時の被検化合物の最終濃度は、0.01 nmol/L ~ 1 μ mol/L である。インキュベーション後、混合溶液を 0.3% ポリエチレンイミンを浸透させた GF/C フィルターへと吸引濾過した。この GF/C フィルターを乾燥させてシンチレーターを加えた後、トップカウント（パーキンエルマー社）を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定した。10 μ mol/L の未標識 AVP 存在下での放射活性を 0% とし、未標識 AVP 非存在下での放射活性を 100% とする。各濃度の被検化合物存在化での放射活性より用量反応曲線を作成し、被検化合物の 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。本発明の化合物の IC_{50} 値は、約 1 nM ~ 約 1000 nM の範囲であった。代表的な化合物の IC_{50} 値を表 1 に示す。

[0426] [表1]

実施例番号	IC_{50} 値 (nmol/L)	実施例番号	IC_{50} 値 (nmol/L)	実施例番号	IC_{50} 値 (nmol/L)
A-1	14.4	B-1	8.7	C-1	10.7
A-2	14.1	B-2	6.4	C-2	9.9
A-3	8.3	B-3	10.4	D-1	375
A-4	5.0	B-4	4.9	E-1	522
A-5	43.3	B-5	8.9	F-1	82.0
A-6	29.3	B-6	18.4		
A-7	4.8	B-7	73.4		
A-8	2.5	B-8	52.3		
A-9	2.6	B-9	5.3		
A-10	141	B-10	20.2		
A-12	7.6	B-11	52.1		
A-13	32.9	B-12	45.3		
A-14	12.5	B-13	87.1		
A-15	3.8	B-14	87.2		
A-16	1.7	B-15	8.3		
A-17	176	B-16	166		
A-18	83.6	B-17	0.86		
A-19	3.4	B-18	20.1		
A-20	8.6	B-19	387		
A-21	1.1	B-20	129		
A-22	15.4	B-21	21.4		
A-23	3.1	B-22	47.1		

[0427] 試験例 2

・ V 1 b 受容体拮抗作用測定

ヒト V 1 b 受容体安定発現 CHO 細胞は、Ham' s F-12 (10% FBS、0.5 mg/mL Geneticin を含む) にて培養した。試験前日に 96 well ポリドリジンコーティング黒プレートにて、1 well あたり 20,000 細胞数にて播種した。試験当日に培養液を除いた後、ロード用液 (1×HBSS、10 mmol/L HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン、1.25 mmol/L Probenecid、0.02% Pluronic F-127、1.5 μmol/L Fluo-4-AM、pH 7.4) を添加し、CO₂ インキュベーター内で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、上記のロード用液を除き、各被検化合物を含む試験溶液 (1×HBSS、10 mmol/L HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン、1.25 mmol/L Probenecid、pH 7.4) を加え、CO₂ インキュベーター内で 30 分間インキュベーションした。被検化合物は DMSO にて段階的に希釈し、測定時の被検化合物の最終濃度は、0.1 nmol/L ~ 1 μmol/L となる。インキュベーション後、FDSS (浜松ホトニクス社) にて蛍光値の測定と AVP の添加を行った。AVP は、測定時の最終濃度が 2.5 nmol/L となるように添加した。この濃度は、AVP による最大反応の 70~80% を示す濃度である。被検化合物および AVP を添加しない well の蛍光値を 0% とし、被検化合物の添加がなく、AVP のみを添加する well の蛍光値を 100% とする。各濃度の被検化合物存在下での AVP 添加後の蛍光値より用量反応曲線を作成し、50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。その結果を表 2 に示す。

[0428]

[表2]

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A-1	212
A-5	122
A-6	25.9
A-9	101
A-11	88.0
A-13	62.4
A-14	53.5
B-1	97.0
B-4	21.9
B-5	8.0
B-9	21.4
B-17	6.0
B-21	50.8

産業上の利用可能性

[0429] 本発明により、気分障害（うつ病を含む）、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の治療又は予防剤を提供することが可能となる。

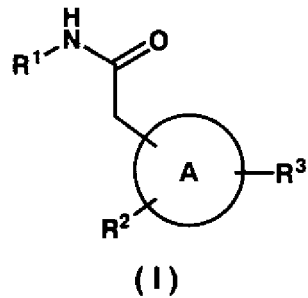
請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化1]

式 (I)

【化1】



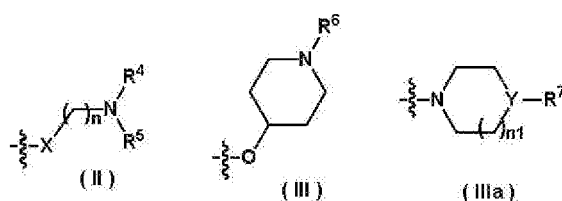
[式 (I) 中、

R^1 は、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル及び C_{1-5} アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、 C_{3-7} シクロアルキル又は4～8員の飽和複素環を示し；

R^2 は、アリール又はヘテロアリール（該アリール及びヘテロアリールは、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及び C_{1-5} アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^3 は、下記式 (II)、(III) 又は (IIIa) のいずれかを示し；

[化2]



Xは単結合、酸素原子又はフェニレン（該フェニレンは、ハロゲン原

子で置換されてもよい。)を示し;

nは1~4の整数を示し;

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル(該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されてもよい。)、C₃₋₇シクロアルキル又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4~8員の飽和若しくは不飽和複素環(該4~8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1~2個の基で置換されてもよい。)を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4~8員の飽和若しくは不飽和複素環(該4~8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル(該C₁₋₅アルキルは、1~2個のヒドロキシで置換されてもよい。)、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₅アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1~2個の基で置換されてもよく、さらに該4~8員の飽和及び不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)、2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプター6-イル又は2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナー7-イルを形成してもよく;

R⁶は、C₁₋₅アルキル、C₃₋₇シクロアルキル又は4~8員の飽和複素環を示し;

Yは窒素原子又は式CHを示し;

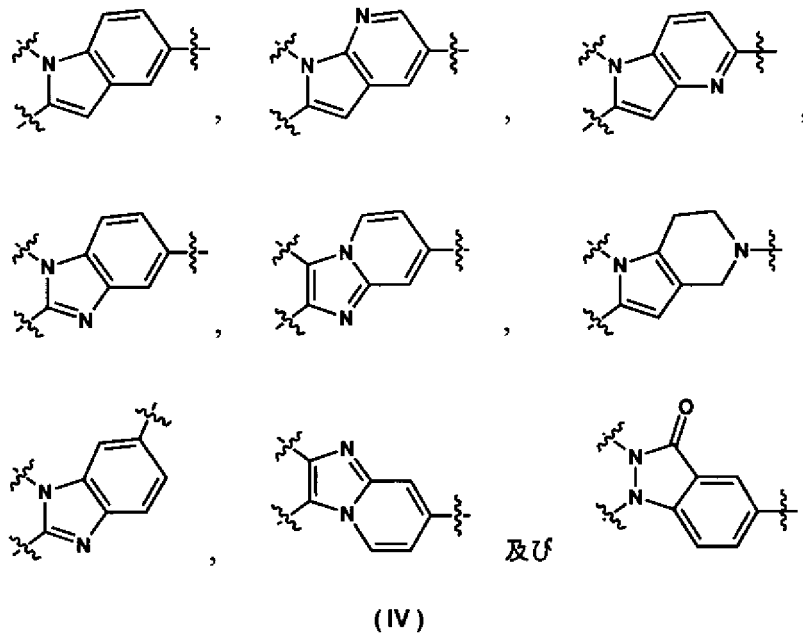
Yが窒素原子の場合は、R⁷はC₁₋₅アルキルを示し;

Y が式 C H の場合は、R⁷ は 4 ～ 8 員の含窒素飽和複素環を示し；

n 1 は 1 又は 2 の整数を示し；

A 環は下記式群 (I V) のいずれかの構造を示す。]

[化3]

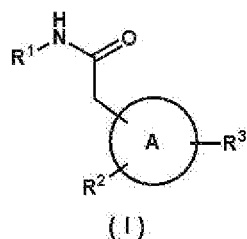


で表される縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2]

式 (I)

[化4]



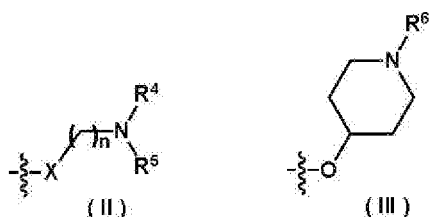
[式 (I) 中、

R¹ は、C₁₋₅ アルキル (該 C₁₋₅ アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇ シクロアルキル及び C₁₋₅ アルコキシからなる群より選ばれる 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい。)、C₃₋₇ シクロアルキル又は 4 ～ 8 員の飽和複素環を示し；

R^2 は、アリール又はヘテロアリール（該アリール及びヘテロアリールは、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及び C_{1-5} アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示し；

R^3 は、下記式（I I）又は（I I I）のいずれかを示し；

[化5]



Xは単結合、酸素原子又はフェニレン（該フェニレンは、ハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し；

nは1～4の整数を示し；

R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル及び C_{1-5} アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、 C_{3-7} シクロアルキル又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{2-5} アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示すか、

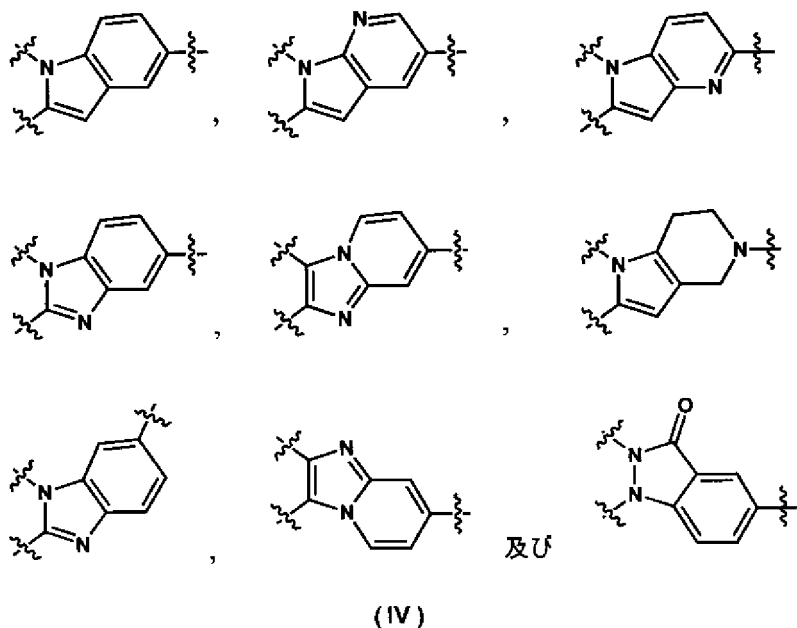
又は R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、ヒドロキシ、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、

1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。) 、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{2-5} アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル、ジ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和及び不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。)、2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプター6-イル又は2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナー7-イルを形成してもよく;

R^6 は、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又は4～8員の飽和複素環を示し;

A環は下記式群(IV)のいずれかの構造を示す。]

[化6]



で表される縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3]

上記式(1)において、

R^1 が、 C_{1-5} アルキルであり;

R^2 が、アリール又はヘテロアリール(該アリール及びヘテロアリー

ルは、 C_{1-5} アルコキシ及びハロゲン原子からなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよい。) であり；

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、 C_{1-5} アルキルであるか、

又は R^4 及び R^5 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の酸素原子を含んでもよい 4 ～ 8 員の飽和複素環（該 4 ～ 8 員の飽和複素環は、ヒドロキシ及び C_{1-5} アルキルからなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 4 ～ 8 員の飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。）、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 3]ヘプター-6-イル又は2-オキサー-7-アザスピロ[3. 5]ノナー-7-イルを形成してもよく；

R^6 が、 C_{3-7} シクロアルキルである請求項 1 又は 2 に記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

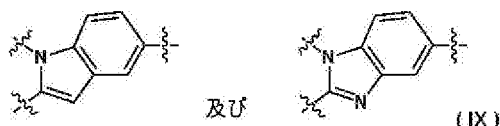
[請求項4] 上記式 (I) において、

R^2 が、フェニル又はピリジル（該フェニル及びピリジルは、 C_{1-5} アルコキシ及びハロゲン原子からなる群より選ばれる 1 ～ 2 個の基で置換されてもよい。）である請求項 1 ～ 3 いずれか一項に記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項5] 上記式 (I) において、

A 環は下記式群 (IX) のいずれかの構造を示す、請求項 1 ～ 4 いずれか一項に記載の縮環アゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[化7]



[請求項6] 請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の縮環アゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病

、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤。

[請求項7] 請求項1～5のいずれか一項に記載の縮環アゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、医薬組成物。