

明 細 書

発明の名称： H－P G D S を阻害する縮環化合物

技術分野

- [0001] 本発明は医薬分野で有用なH－P G D S を阻害する縮環化合物に関する。
詳細には、本発明は、造血器型プロスタグランジンD合成酵素阻害活性を有し、前記酵素が関与する疾患の予防や治療に有用な縮環化合物や、該化合物を含む医薬組成物及び前記酵素の阻害剤に関する。

背景技術

- [0002] プロスタグランジンD合成酵素は、様々なプロスタグランジンの共通中間体であるプロスタグランジンH₂をプロスタグランジンD₂へ変換する酵素である。

プロスタグランジンD合成酵素のうち、肥満細胞やT h 2 リンパ球などに分布する造血器型プロスタグランジンD合成酵素 (hematopoietic PGD synthase, H-PGDS) は、プロスタグランジンD₂の産生を介して種々の疾患（例えば、アレルギー疾患、炎症性疾患、神経筋関連疾患や虚血性疾患等）に関与することが知られている。

そのため、H－P G D S を阻害することで前記の種々の疾患を治療する医薬化合物の開発が試みられている（特許文献1～23及び非特許文献1～3）。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第WO2019／203296号
特許文献2：特開2013－14520号公報
特許文献3：国際公開第WO2012／033069号
特許文献4：国際公開第WO2011／090062号
特許文献5：国際公開第WO2010／104024号
特許文献6：国際公開第WO2007／007778号

特許文献7：特開2007-51121号公報

特許文献8：国際公開第WO2020/095215号

特許文献9：国際公開第WO2019/116256号

特許文献10：国際公開第WO2018/229629号

特許文献11：国際公開第WO2018/069863号

特許文献12：国際公開第WO2017/103851号

特許文献13：国際公開第WO2011/044307号

特許文献14：国際公開第WO2008/121670号

特許文献15：国際公開第WO2007/041634号

特許文献16：国際公開第WO2011/150457号

特許文献17：国際公開第WO2010/033977号

特許文献18：国際公開第WO2009/153721号

特許文献19：国際公開第WO2009/153720号

特許文献20：国際公開第WO2008/104869号

特許文献21：国際公開第WO2008/075172号

特許文献22：国際公開第WO2005/094805号

特許文献23：国際公開第WO2017/209272号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3795-3799

非特許文献2：J. Med. Chem. 2010, 53, 5536-5548

非特許文献3：Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021, 34, 127759

発明の概要

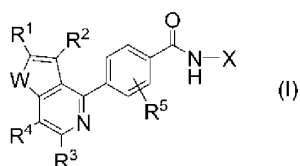
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、優れたH-PGDS阻害活性を有し、H-PGDSが関与する疾患の治療や予防に有用な新規縮環化合物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 前記の課題を解決すべく、本発明者らは新規化合物を広く合成し検討を行った結果、下記の式（I）で表される縮環化合物が、優れたH-PGD S阻害活性を有することを見だし、本発明を完成させた。

したがって、本発明は、式（I）：



[式（I）中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₆アルキル基を表し；

R²は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基を表し；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アルカノイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、（C₂₋₇アルカノイル）C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、C₃₋₆シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表し；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ

基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基又はジC₁₋₆アルキルアミノ基を表し；

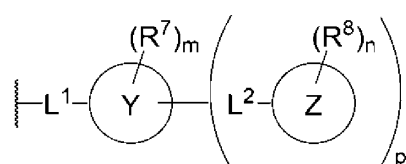
R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基又はヒドロキシC₁₋₆アルキル基を表し；

Wは、酸素原子、硫黄原子又は一般式：—N(R⁶)—で表される基を表し；

R⁶は、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表し；

Xは、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、(モノC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルキル基、(ジC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルキル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基、(モノC₁₋₆アルキルカルバモイル)C₁₋₆アルキル基、(ジC₁₋₆アルキルカルバモイル)C₁₋₆アルキル基、スルファモイルC₁₋₆アルキル基、(モノC₁₋₆アルキルスルファモイル)C₁₋₆アルキル基、(ジC₁₋₆アルキルスルファモイル)C₁₋₆アルキル基、又は、

一般式 (I)：



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し、

L¹は、単結合、C₁₋₆アルカンジイル基又はヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基を表し；

環Yは、C₆₋₁₀アリール基、ヘテロアリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し(ここで、前記C₃₋₁₀シクロアルキル基及び4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)；

R^7 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、イミノ基、アジド基、ヒドラジノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

L^2 は、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し；

環Zは、フェニル基、ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基(前記4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)を表し；

R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アル

キルスルホニルオキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、モノC₁₋₆アルキルスルファモイル基、ジC₁₋₆アルキルスルファモイル基、モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基、(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、モノ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)アミノ基、C₃₋₆シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

mは、0、1、2又は3を表し；

nは、0、1、又は2を表し；

pは、0又は1を表す)で表される基である。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩(以下、「本発明化合物」ともいう)に関する。

更に、本発明化合物には、式(1)において、R⁷がオキセタニルアミノ基、ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基、ハロC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基、ヒドロキシC₃₋₆シクロアルキル基、(ヒドロキシC₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルコキシ基又はC₃₋₆シクロアルキルカルボニル基であり、R⁸がモルホリノカルボニル基である化合物も含まれる。

[0007] 更に本発明は、本発明化合物を含有する医薬組成物、特にH-PGD Sが関与する疾患の治療又は予防に使用するための医薬組成物に関する。

更に本発明は、本発明化合物を含有するH-PGD S阻害剤に関する。

発明の効果

[0008] 本発明化合物は、後述の実施例で示されるように優れたH-PGD S阻害活性を有するので、H-PGD Sが関与する疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明化合物の特定に使用した用語の定義を説明する。

[0010] 式(1)(式(1)中の式(11)及び式(111)を含む。以下同様)中の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

- [0011] 式(1)中の「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1乃至6である直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基及び1,2,2-トリメチルプロピル基等が挙げられる。
- [0012] 式(1)中の「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、ブロモメチル基及びヨードメチル基等が挙げられる。
- [0013] 式(1)中の「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基及び3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。
- [0014] 式(1)中の「ヒドロキシハロC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記

「ハロC₁₋₆アルキル基」を意味し、例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル基及び2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

[0015] 式(1)中の「C₁₋₆アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基及びイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0016] 式(1)中の「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2乃至6である直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基及び4-ペンテニル基等が挙げられる。

[0017] 式(1)中の「C₂₋₇アルカノイル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」とカルボニル基が結合した基、すなわち炭素数2乃至7のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基及び2, 2-ジメチルプロパノイル基等が挙げられる。

[0018] 式(1)中の「ハロC₂₋₇アルカノイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「C₂₋₇アルカノイル基」を意味し、例えば3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル基等が挙げられる。

[0019] 式(1)中の「ヒドロキシC₂₋₇アルカノイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₂₋₇アルカノイル基」を意味し、例えば2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル基等が挙げられる。

- [0020] 式(1)中の「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」とスルホニル基が結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基及びイソヘキシルスルホニル基等が挙げられる。
- [0021] 式(1)中の「ハロC₁₋₆アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「ハロC₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、クロロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、1, 2-ジクロロエトキシ基、ブロモメトキシ基及びヨードメトキシ基等が挙げられる。
- [0022] 式(1)中の「C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基及びイソプロピルスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0023] 式(1)中の「ハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至3の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」を意味し、例えばフルオロメチルスルホニルオキシ基、ジフルオロメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基及び2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0024] 式(1)中の「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基及びtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

- [0025] 式(1)中の「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-ブチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ペンチルアミノ基及びN-ヘキシル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。
- [0026] 式(1)中の「モノC₂₋₇アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₂₋₇アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、2-メチルプロパノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、3-メチルブタノイルアミノ基及び2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ基等が挙げられる。
- [0027] 式(1)中の「(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、前記「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」の窒素原子に結合した水素原子が前記「C₂₋₇アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばN-アセチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロパノイルアミノ基、N-ブタノイル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ペンタノイルアミノ基、N-アセチル-N-エチルアミノ基及びN-アセチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0028] 式(1)中の「ジC₂₋₇アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「C₂₋₇アルカノイル基」で置換された基を意味し、例えばジアセチルアミノ基、ジプロパノイルアミノ基及びN-アセチル-N-プロパノイルアミノ基等が挙げられる。
- [0029] 式(1)中の「モノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基及びtert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

ルアミノ基等が挙げられる。

[0030] 式(1)中の「モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の1個の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基及び*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0031] 式(1)中の「ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基及び*N*-エチル-*N*-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0032] 式(1)中の「モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の1個の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、ブチルスルファモイル基、*sec*-ブチルスルファモイル基及び*tert*-ブチルスルファモイル基等が挙げられる。

[0033] 式(1)中の「ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の2個の水素原子が同一又は異なる前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジプロピルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基及び*N*-エチル-*N*-メチルスルファモイル基等が挙げられる。

[0034] 式(1)中の「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、3員乃至6員の脂肪族環状基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0035] 式(1)中の「ヒドロキシ C_{3-6} シクロアルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」を意味し、例えば1-ヒドロキシシクロプロピル

基、2-ヒドロキシシクロプロピル基及び1-ヒドロキシシクロブチル基等が挙げられる。

[0036] 式(1)中の「(ヒドロキシC₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1の前記「ヒドロキシC₃₋₆シクロアルキル基」で置換された前記「C₁₋₆アルコキシ基」を意味し、例えば(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ基、(2-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ基及び(1-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ基等が挙げられる。

[0037] 式(1)中の「C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基」とは、前記「C₃₋₆シクロアルキル」とカルボニル基が結合した基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基及びシクロヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

[0038] 式(1)中の「環状エーテル基」とは、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」の環を構成する炭素原子が1又は2個の酸素原子で置換された基を意味し、例えばオキシラニル基、オキセタニル基、オキシラニル基、ジオキシラニル基、オキサニル基及びジオキサニル基等が挙げられる。

[0039] 式(1)中の「環状アミノ基」とは、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」の環を構成する炭素原子が1又は2個の窒素原子で置換され、当該窒素原子上に結合手を有する基を意味し、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基及びピペラジン-1-イル基等が挙げられる。

[0040] 式(1)中の「ハロ環状アミノ基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1乃至5の同一又は異なる前記「ハロゲン原子」で置換された前記「環状アミノ基」を意味し、例えば3-フルオロアゼチジン-1-イル基、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル基及び3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル基等が挙げられる。

- [0041] 式(1)中の「(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2の同一又は異なる前記「C₁₋₆アルコキシ基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、1, 2-ジメトキシエチル基及び3-メトキシプロピル基等が挙げられる。
- [0042] 式(1)中の「(ハロC₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2の同一又は異なる前記「ハロC₁₋₆アルコキシ基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばフルオロメトキシメチル基、ジフルオロメトキシメチル基、トリフルオロメトキシメチル基、1-(フルオロメトキシ)エチル基、1-(ジフルオロメトキシ)エチル基、1-(トリフルオロメトキシ)エチル基、2-(フルオロメトキシ)エチル基、2-(ジフルオロメトキシ)エチル基、2-(トリフルオロメトキシ)エチル基、クロロメトキシメチル基及びブロモメトキシメチル基等が挙げられる。
- [0043] 式(1)中の「アミノC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のアミノ基で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、2-アミノ-1-メチルエチル基、1-アミノ-1-メチルエチル基、1, 2-ジアミノエチル基及び3-アミノプロピル基等が挙げられる。
- [0044] 式(1)中の「(モノC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばメチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基、1-(メチルアミノ)エチル基、2-(メチルアミノ)エチル基及び2-(イソプロピルアミノ)エチル基等が挙げられる。

- [0045] 式(1)中の「(ジC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジプロピルアミノメチル基、ジイソプロピルアミノメチル基、1-(ジイソプロピルアミノ)エチル基、2-(ジイソプロピルアミノ)エチル基、(N-エチル-N-メチルアミノ)メチル基、1-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル基及び2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル基等が挙げられる。
- [0046] 式(1)中の「カルバモイルC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個のカルバモイル基で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基及び3-カルバモイルプロピル基等が挙げられる。
- [0047] 式(1)中の「(モノC₁₋₆アルキルカルバモイル)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばメチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基、イソプロピルカルバモイルメチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、1-(エチルカルバモイル)エチル基及び2-(エチルカルバモイル)エチル基等が挙げられる。
- [0048] 式(1)中の「(ジC₁₋₆アルキルカルバモイル)C₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基」で置換された前記「C₁₋₆アルキル基」を意味し、例えばジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、ジプロピルカルバモイルメチル基、ジイソプロピルカルバモイルメチル基、1-(ジメ

チルカルバモイル) エチル基、2- (ジメチルカルバモイル) エチル基、 (N-エチル-N-メチルカルバモイル) メチル基、1- (N-エチル-N-メチルカルバモイル) エチル基及び2- (N-エチル-N-メチルカルバモイル) エチル基等が挙げられる。

[0049] 式(1)中の「スルファモイル C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個のスルファモイル基で置換された前記「 C_{1-6} アルキル基」を意味し、例えばスルファモイルメチル基、1-スルファモイルエチル基、1-スルファモイルプロピル基、2-スルファモイルエチル基、2-スルファモイルプロピル基、2-スルファモイル-1-メチルエチル基、1-スルファモイル-1-メチルエチル基及び3-スルファモイルプロピル基等が挙げられる。

[0050] 式(1)中の「(モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル) C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」で置換された前記「 C_{1-6} アルキル基」を意味し、例えばメチルスルファモイルメチル基、エチルスルファモイルメチル基、プロピルスルファモイルメチル基、イソプロピルスルファモイルメチル基、1- (メチルスルファモイル) エチル基、2- (メチルスルファモイル) エチル基、1- (エチルスルファモイル) エチル基及び2- (エチルスルファモイル) エチル基等が挙げられる。

[0051] 式(1)中の「(ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル) C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1個の前記「ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基」で置換された前記「 C_{1-6} アルキル基」を意味し、例えばジメチルスルファモイルメチル基、ジエチルスルファモイルメチル基、ジプロピルスルファモイルメチル基、ジイソプロピルスルファモイルメチル基、1- (ジメチルスルファモイル) エチル基、2- (ジメチルスルファモイル) エチル基、(N-エチル-N-メチルスルファモイル) メチル基、1- (N-エチル-N-メチルスルファモイル) エチル基及び2- (N-エチル-N-メチルスルファモイル) エチル基等が挙げられる。

- [0052] 式(1)中の「C₁₋₆アルカンジイル基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」から水素原子1個を除去してなる二価の基を意味し、例えばメチレン基、エタン-1, 1-ジイル基、エタン-1, 2-ジイル基、プロパン-1, 1-ジイル基、プロパン-1, 2-ジイル基、プロパン-2, 2-ジイル基及びプロパン-1, 3-ジイル基等が挙げられる。
- [0053] 式(1)中の「ヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基」とは、置換可能な任意の位置が、1又は2以上、好ましくは1又は2のヒドロキシ基で置換された前記「C₁₋₆アルカンジイル基」を意味し、例えばヒドロキシメチレン基、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基、2-ヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基、1-ヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基、2-ヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基、1, 2-ジヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基及び1, 2-ジヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基等が挙げられる。
- [0054] 式(1)中の「C₆₋₁₀アリール基」とは、炭素数6乃至10である芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル基やナフチル基等が挙げられる。
- [0055] 式(1)中の「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1乃至4のヘテロ原子を含有する5員若しくは6員の単環を意味するか、又は該単環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 5-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 2, 4-トリアジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾチアゾ

リル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、イミダゾピリジル基、プリニル基、キノリル基、キノリジニル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基及びピリド [3, 2-b] ピリジル基等が挙げられる。

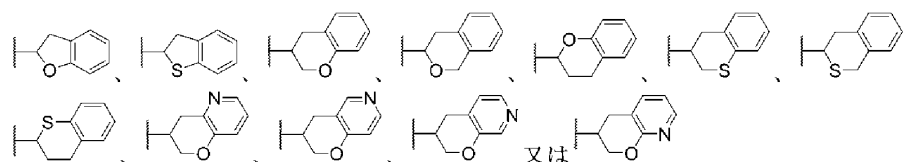
[0056] 式 (1) 中の「 C_{3-10} シクロアルキル基」とは、3員乃至10員の脂肪族環状基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基等が挙げられる。

「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えばインダン-1-イル基、インダン-2-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル基等が挙げられる。

更に、「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよく、このような環状基としては、例えばビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル基、ビスクロ [2, 2, 2] オクチル基、ビスクロ [3, 2, 1] オクチル基、スピロ [2, 3] ヘキシル基、スピロ [3, 3] ヘプチル基、スピロ [2, 5] オクチル基及びスピロ [3, 4] オクチル基等が挙げられる。

[0057] 式 (1) 中の「4-10員ヘテロシクリル基」とは、環を構成する原子数が4乃至10であり、かつ窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1乃至3のヘテロ原子を含有する脂肪族環状基を意味し、例えばアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、オキセタニル基、オキサニル基、オキサニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ジオキサニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基及びチオモルホリニル基等が挙げられる。

「４－１０員ヘテロシクリル基」は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば下記式（式中、波線は結合点を表す）で表される基等が挙げられる。



更に、「４－１０員ヘテロシクリル基」は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよく、このような環状基としては、例えば２－アザビスクロ〔２，２，１〕ヘプチル基、１－アザビスクロ〔２，２，２〕オクチル基、２－アザビスクロ〔２，２，２〕オクチル基、２－アザスピロ〔３，３〕ヘプチル基、２－アザスピロ〔３，４〕オクチル基及び２－オキサスピロ〔３，５〕ノニル基等が挙げられる。

[0058] 一般式（ⅠⅠⅠ）中の「４－１０員含窒素ヘテロシクリル基」とは、前記「４－１０員ヘテロシクリル基」のうち、環を構成する原子中に１若しくは２以上、好ましくは１個の窒素原子を含有し、当該窒素原子を介して式（Ⅰ）の L^2 に結合する脂肪族環状基を意味し、例えばアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基及び２－アザスピロ〔３，３〕ヘプチル基等が挙げられる。

[0059] 式（Ⅰ）中の「ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が、１又は２以上、好ましくは１又は２のヒドロキシ基で置換された前記「 C_{1-6} アルコキシ基」を意味し、例えば２－ヒドロキシエトキシ基、２－ヒドロキシプロポキシ基、３－ヒドロキシプロポキシ基及び２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ基等が挙げられる。

[0060] 式（Ⅰ）中の「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、スルファニル基の水素原子が前記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基及びイソヘキシルチオ基等が挙げら

れる。

[0061] 式(1)中の「モノ(ハロC₁₋₆アルキル)アミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「ハロC₁₋₆アルキル基」で置換された基を意味し、例えば2-フルオロエチルアミノ基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ基及び2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0062] 式(1)中の「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」とカルボニル基が結合した基、すなわち、炭素数2乃至7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基及びペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0063] 式(1)中の「モノ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)アミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が前記「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基及びペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0064] 式(1)中の「オキシ基」とは、二重結合を介して結合する酸素原子(=O)を意味する。従って、オキシ基が炭素原子に結合した場合は当該炭素原子と一緒にカルボニル基を形成し、1個のオキシ基が硫黄原子に結合した場合は当該硫黄原子と一緒にスルフィニル基を形成し、2個のオキシ基が硫黄原子に結合した場合は当該硫黄原子と一緒にスルホニル基を形成する。オキシ基が環を構成する炭素原子に結合した環状基の例としては、例えば2-オキソピロリジン-3-イル基、2-オキソピペリジン-4-イル基、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル基、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル基、6-オキソ-

1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル基及び1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル基等が挙げられる。オキソ基が環を構成する硫黄原子に結合した環状基の例としては、例えば1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-5-イル基及び1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基等が挙げられる。

[0065] 「置換可能な任意の位置」とは、炭素原子、窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子上の置換可能な水素原子であって、当該水素原子の置換が化学的に許容され、その結果、安定な化合物をもたらすものの部位を意味する。

[0066] 次に、式(1)を構成する各基を詳細に説明する。

[0067] 式(1)の R^1 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、好ましくは水素原子である。

R^1 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^1 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

[0068] 式(1)の R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基を表し、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である。

R^2 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^2 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^2 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

R^2 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^2 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

[0069] 式(1)の R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} ア

ルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表し、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である。

R^3 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^3 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^3 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

R^3 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^3 の C_{2-7} アルカノイル基としては、アセチル基やプロパノイル基が好ましい。

R^3 の C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基やエチルスルホニル基が好ましい。

R^3 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^3 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^3 の C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基やエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R^3 のハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R^3 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^3 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やN-エチル-N-メチルアミノ基が好ましい。

R^3 のモノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基やプロパノイルアミノ基が好ましい。

R^3 の(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ基やN-アセチル-N-エチルアミノ基が好ましい。

R^3 のジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基としては、ジアセチルアミノ基やジプロパノイルアミノ基が好ましい。

R^3 のモノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基やエチルスルホニルアミノ基が好ましい。

R^3 のモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基やエチルカルバモイル基が好ましい。

R^3 のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基やN-エチル-N-メチルカルバモイル基が好ましい。

R^3 のモノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基としては、メチルスルファモイル基やエチルスルファモイル基が好ましい。

R^3 のジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル基やN-エチル-N-メチルスルファモイル基が好ましい。

R^3 の C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

R^3 の環状エーテル基としては、オキセタニル基やオキソラニル基が好ましい。

R^3 の環状アミノ基としては、アゼチジン-1-イル基やピロリジン-1-イル基が好ましい。

R^3 のハロ環状アミノ基としては、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基や3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基が好ましい。

[0070] 式(1)の R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基

、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基を表し、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である。

R^4 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^4 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^4 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

R^4 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^4 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^4 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^4 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^4 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やN-エチル-N-メチルアミノ基が好ましい。

[0071] 式(1)の R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル基を表し、好ましくは水素原子又はフッ素原子である。

R^5 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^5 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^5 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

R^5 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシエチル基が好ましい。

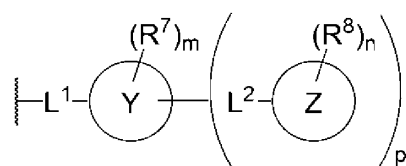
[0072] 式(1)のWは、酸素原子、硫黄原子又は一般式： $-N(R^6)-$ (R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す)で表される基を表し、好ましくは酸素原

子又は一般式： $-N(R^6)-$ （式中、 R^6 は前記と同義である）であり、より好ましくは酸素原子又は $-NH-$ である。

R^6 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

[0073] 式（I）のXは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、（ C_{1-6} アルコキシ） C_{1-6} アルキル基、（ハロ C_{1-6} アルコキシ） C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、（モノ C_{1-6} アルキルアミノ） C_{1-6} アルキル基、（ジ C_{1-6} アルキルアミノ） C_{1-6} アルキル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基、（モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル） C_{1-6} アルキル基、（ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル） C_{1-6} アルキル基、スルファモイル C_{1-6} アルキル基、（モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル） C_{1-6} アルキル基、（ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル） C_{1-6} アルキル基、又は、

一般式（II）：



（式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し、

L^1 は、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基又はヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基を表し；

環Yは、 C_{6-10} アリール基、ヘテロアリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基（前記 C_{3-10} シクロアルキル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい）又は4-10員ヘテロシクリル基（前記4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい）を表し；

R^7 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基

、ホルミル基、イミノ基、アジド基、ヒドラジノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、（ C_{1-6} アルコキシ） C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ（ハロ C_{1-6} アルキル）アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、（ C_{2-7} アルカノイル） C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

L^2 は、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し；

環 Z は、フェニル基、ヘテロアリール基又は4－10員ヘテロシクリル基（前記4－10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい）を表し；

R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、（ C_{1-6} アルコキシ） C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカ

ノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ (C_{2-7} アルコキシカルボニル) アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

m は、0、1、2 又は 3 を表し；

n は、0、1、又は 2 を表し；

p は、0 又は 1 を表す) で表される基である。

[0074] X の C_{1-6} アルキル基としては、ブチル基やヘキシル基が好ましい。

X の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

X のハロ C_{1-6} アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロエチル基や 2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基が好ましい。

X のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、3-ヒドロキシプロピル基や 2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。

X の (C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、3-メトキシプロピル基や 2-エトキシエチル基が好ましい。

X の (ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、2-(ジフルオロメトキシ)エチル基や 2-(トリフルオロメトキシ)エチル基が好ましい。

X のアミノ C_{1-6} アルキル基としては、2-アミノエチル基や 2-アミノプロピル基が好ましい。

X の (モノ C_{1-6} アルキルアミノ) C_{1-6} アルキル基としては、2-(メチルアミノ)エチル基や 2-(イソプロピルアミノ)エチル基が好ましい。

X の (ジ C_{1-6} アルキルアミノ) C_{1-6} アルキル基としては、2-(ジイソプロピルアミノ)エチル基や 2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル基が好ましい。

X のカルバモイル C_{1-6} アルキル基としては、2-カルバモイルエチル基や 2-カルバモイルプロピル基が好ましい。

X の (モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル) C_{1-6} アルキル基としては、2-(メチルカルバモイル)エチル基や 2-(エチルカルバモイル)エチル基が好ましい。

Xの（ジC₁₋₆アルキルカルバモイル）C₁₋₆アルキル基としては、2-（ジメチルカルバモイル）エチル基や2-（N-エチル-N-メチルカルバモイル）エチル基が好ましい。

XのスルファモイルC₁₋₆アルキル基としては、2-スルファモイルエチル基や2-スルファモイルプロピル基が好ましい。

Xの（モノC₁₋₆アルキルスルファモイル）C₁₋₆アルキル基としては、2-（メチルスルファモイル）エチル基や2-（エチルスルファモイル）エチル基が好ましい。

Xの（ジC₁₋₆アルキルスルファモイル）C₁₋₆アルキル基としては、2-（ジメチルスルファモイル）エチル基や2-（N-エチル-N-メチルスルファモイル）エチル基が好ましい。

[0075] L¹のC₁₋₆アルカンジイル基としては、メチレン基やプロパン-1, 3-ジイル基が好ましい。

L¹のヒドロキシC₁₋₆アルカンジイル基としては、2-ヒドロキシエタン-1, 1-ジイル基や2-ヒドロキシエタン-1, 2-ジイル基が好ましい。

L¹としては、単結合又はメチレン基が好ましい。

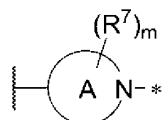
[0076] 環YのC₆₋₁₀アリール基としては、フェニル基やナフチル基が好ましい。

環Yのヘテロアリール基としては、ピラゾリル基やピリジル基が好ましい。

環YのC₃₋₁₀シクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、インダン-1-イル基やスピロ[3.3]ヘプチル基が好ましい。

環Yの4-10員ヘテロシクリル基としては、4-10員含窒素ヘテロシクリル基や、4-10員ヘテロシクリル基とベンゼン環又はヘテロアリール環とが縮合してなる縮合ヘテロシクリル基が好ましい。

環Yは、好ましくは、一般式（III）：



(式中、

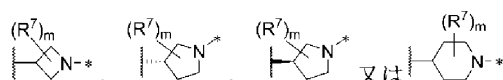
波線は L^1 への結合点を表し、

*は L^2 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義であり、

環Aは4-10員含窒素ヘテロシクリル基である)で表される基であり；

環Yは、より好ましくは、一般式：



(式中、

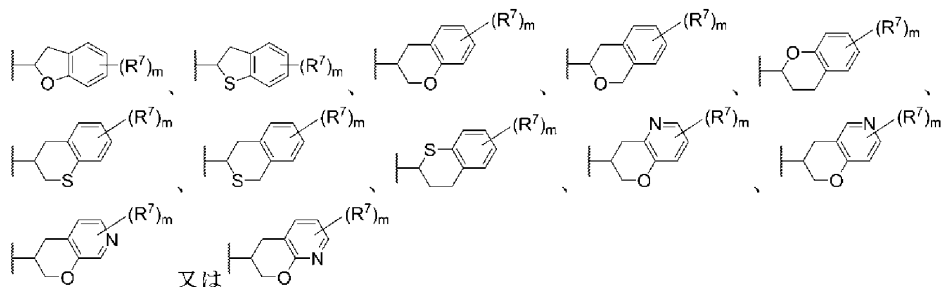
波線は L^1 への結合点を表し、

*は L^2 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である)で表される基である。

好ましい環Yとしては、4-10員ヘテロシクリル基とベンゼン環又はヘテロアリール環とが縮合してなる縮合ヘテロシクリル基も挙げられ；

より好ましい環Yとしては、一般式：



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である)で表される基が挙げられる。

[0077] R^7 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^7 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^7 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^7 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-

トリフルオロエチル基が好ましい。

R^7 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基が好ましい。

R^7 の(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、2-メトキシエチル基や2-エトキシエチル基が好ましい。

R^7 の C_{2-7} アルカノイル基としては、アセチル基やプロパノイル基が好ましい。

R^7 の C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基やエチルスルホニル基が好ましい。

R^7 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^7 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^7 のヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基や2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基が好ましい。

R^7 の C_{1-6} アルキルチオ基としては、メチルチオ基やエチルチオ基が好ましい。

R^7 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^7 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やN-エチル-N-メチルアミノ基が好ましい。

R^7 のモノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基としては、2, 2-ジフルオロエチルアミノ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基が好ましい。

R^7 の C_{2-7} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基やエトキシカルボニル基が好ましい。

R^7 のモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基やエチルカルバモイル基が好ましい。

R^7 のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基やN-エチル-N-メチルカルバモイル基が好ましい。

R⁷のC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基やエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R⁷のハロC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基や2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R⁷のモノC₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、メチルスルファモイル基やエチルスルファモイル基が好ましい。

R⁷のジC₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル基やN-エチル-N-メチルスルファモイル基が好ましい。

R⁷のモノC₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基やプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁷の(C₂₋₇アルカノイル)C₁₋₆アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ基やN-アセチル-N-エチルアミノ基が好ましい。

R⁷のジC₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、ジアセチルアミノ基やジプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁷のモノC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基やエチルスルホニルアミノ基が好ましい。

R⁷のモノ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)アミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ基やtert-ブトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

R⁷のC₃₋₆シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

R⁷の環状エーテル基としては、オキセタニル基やオキソラニル基が好ましい。

R⁷の環状アミノ基としては、アゼチジン-1-イル基やピロリジン-1-イル基が好ましい。

R⁷のハロ環状アミノ基としては、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基や3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル基が好ましい。

R⁷のオキシ基が環を構成する炭素原子に結合した環状基としては、2-オ

キソピロリジン-3-イル基や2-オキソピペリジン-4-イル基が好ましい。

R^7 のオキソ基が環を構成する硫黄原子に結合した環状基としては、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-5-イル基や1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基が好ましい。

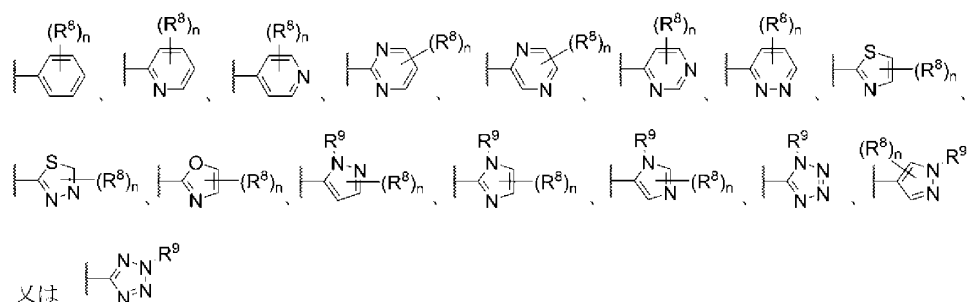
[0078] L^2 の C_{1-6} アルカンジイル基としては、メチレン基やエタン-1,2-ジイル基が好ましい。

L^2 のヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基としては、ヒドロキシメチレン基や1-ヒドロキシエタン-1,1-ジイル基が好ましい。

[0079] 環Zのヘテロアリール基としては、テトラゾリル基やピリミジニル基が好ましい。

環Zの4-10員ヘテロシクリル基としては、ピロリジニル基やイソチアゾリジニル基が好ましい。

環Zは、好ましくはフェニル基又はヘテロアリール基（好ましくは5若しくは6員の含窒素ヘテロアリール基）であり、より好ましくは一般式：



(式中、

波線は L^2 への結合点を表し、

R^8 及び n は前記と同義であり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である)で表される基である。

[0080] R^8 のハロゲン原子としては、フッ素原子や塩素原子が好ましい。

R^8 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^8 の C_{2-6} アルケニル基としては、ビニル基やアリル基が好ましい。

R^8 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、トリフルオロメチル基や2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

R^8 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、ヒドロキシメチル基や1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基が好ましい。

R^8 の(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、メトキシメチル基やエトキシメチル基が好ましい。

R^8 の C_{2-7} アルカノイル基としては、アセチル基やプロパノイル基が好ましい。

R^8 の C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基やエチルスルホニル基が好ましい。

R^8 の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ基やエトキシ基が好ましい。

R^8 のハロ C_{1-6} アルコキシ基としては、ジフルオロメトキシ基やトリフルオロメトキシ基が好ましい。

R^8 のモノ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基やエチルアミノ基が好ましい。

R^8 のジ C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基やN-エチル-N-メチルアミノ基が好ましい。

R^8 の C_{2-7} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基やエトキシカルボニル基が好ましい。

R^8 のモノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基やエチルカルバモイル基が好ましい。

R^8 のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基やN-エチル-N-メチルカルバモイル基が好ましい。

R^8 の C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基やエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R^8 のハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメチル

スルホニルオキシ基や 2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニルオキシ基が好ましい。

R⁸のモノ C₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、メチルスルファモイル基やエチルスルファモイル基が好ましい。

R⁸のジ C₁₋₆アルキルスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル基や N-エチル-N-メチルスルファモイル基が好ましい。

R⁸のモノ C₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基やプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁸の (C₂₋₇アルカノイル) C₁₋₆アルキルアミノ基としては、N-アセチル-N-メチルアミノ基や N-アセチル-N-エチルアミノ基が好ましい。

R⁸のジ C₂₋₇アルカノイルアミノ基としては、ジアセチルアミノ基やジプロパノイルアミノ基が好ましい。

R⁸のモノ C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基やエチルスルホニルアミノ基が好ましい。

R⁸のモノ (C₂₋₇アルコキシカルボニル) アミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ基や tert-ブトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

R⁸の C₃₋₆シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

R⁸の環状エーテル基としては、オキセタニル基やオキソラニル基が好ましい。

R⁸の環状アミノ基としては、アゼチジン-1-イル基やピロリジン-1-イル基が好ましい。

R⁸のハロ環状アミノ基としては、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基や 3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル基が好ましい。

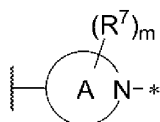
[0081] m としては、p が 1 の場合、0 が好ましく、p が 0 の場合、1 又は 2 が好ましい。

n としては、0 又は 1 が好ましい。

[0082] 本発明の一態様では、X は、好ましくは一般式 (I I) で表される基であ

る。

[0083] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 1 であり、かつ、環 Y が一般式 (III) :



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

* は L^2 への結合点を表し、

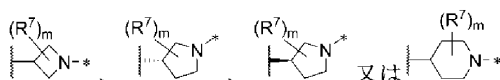
R^7 及び m は前記と同義であり、

環 A は 4 - 10 員含窒素ヘテロシクリル基である) で表されるものであり

、

より好ましくは、更に m が 0 であるか、又は、 L^2 が単結合であるものである。

[0084] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 1 であり、かつ、環 Y が一般式 :



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

* は L^2 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である) で表されるものであり、より好ましくは、更に m が 0 であるか、又は、 L^2 が単結合であるものである。

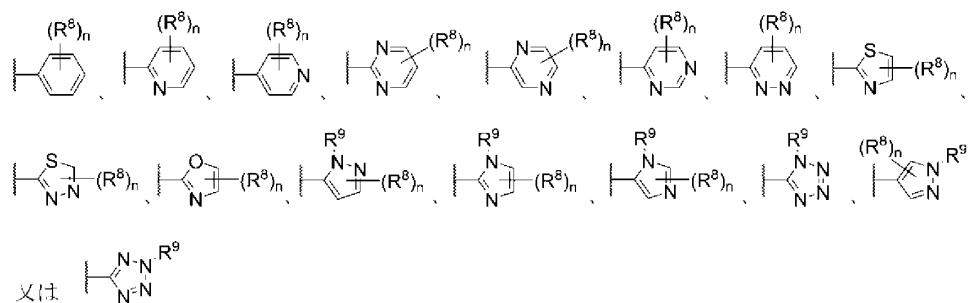
[0085] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 1 であり、かつ、環 Z がフェニル基又はヘテロアリール基であるものである。

。

[0086] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 1 であり、かつ、環 Z がフェニル基又は 5 若しくは 6 員の含窒素ヘテロアリ

ール基であるものである。

[0087] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 1 であり、かつ、環 Z が、一般式：



(式中、

波線は L^2 への結合点を表し、

R^8 及び n は前記と同義であり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である) で表されるものである。なお、 R^9 は、 R^8 が環 Z を構成する窒素原子を介して結合する場合の R^8 の選択肢である。

R^9 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル基やエチル基が好ましい。

R^9 のハロ C_{1-6} アルキル基としては、2, 2, 2-トリフルオロエチル基や 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基が好ましい。

R^9 のヒドロキシ C_{1-6} アルキル基としては、2-ヒドロキシエチル基や 3-ヒドロキシプロピル基が好ましい。

R^9 の (C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基としては、2-メトキシエチル基や 2-エトキシエチル基が好ましい。

R^9 の C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル基やシクロブチル基が好ましい。

[0088] 本発明の一態様では、一般式 (I I) で表される基は、好ましくは、 p が 0 であり、かつ、環 Y が、 C_{3-10} シクロアルキル基 (前記 C_{3-10} シクロアルキル基はベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していても

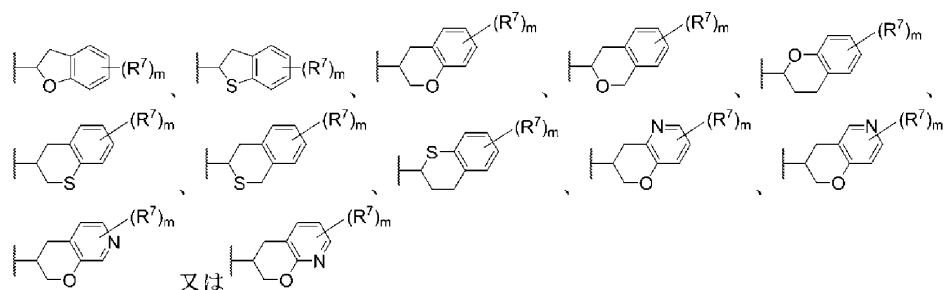
よく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい) 又は 4-10員ヘテロシクリル基 (前記 4-10員ヘテロシクリル基はベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)

であるものである。

[0089] 本発明の一態様では、一般式 (I) で表される基は、好ましくは、 p が 0 であり、かつ、環 Y が C_{3-10} シクロアルキル基 (前記 C_{3-10} シクロアルキル基はベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい) であるものである。

[0090] 本発明の一態様では、一般式 (I) で表される基は、好ましくは、 p が 0 であり、かつ、環 Y が、4-10員ヘテロシクリル基とベンゼン環又はヘテロアリール環とが縮合してなる縮合ヘテロシクリル基であるものである。

[0091] 本発明の一態様では、一般式 (I) で表される基は、好ましくは、 p が 0 であり、かつ、環 Y が一般式：

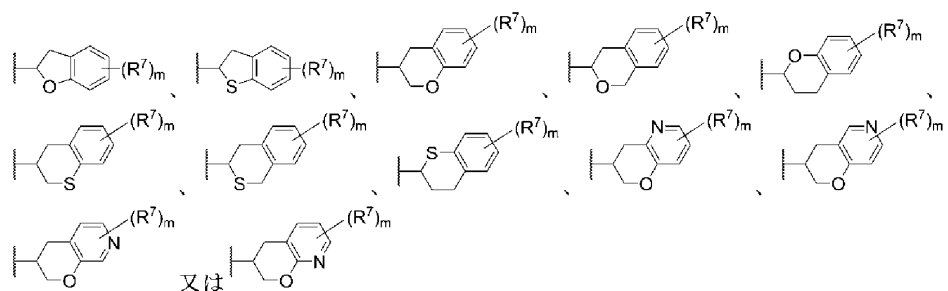


(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である) で表される基であるものである。

[0092] 本発明の一態様では、一般式 (I) で表される基は、好ましくは、 L^1 がメチレン基であり、 p が 0 であり、かつ、環 Y が一般式：

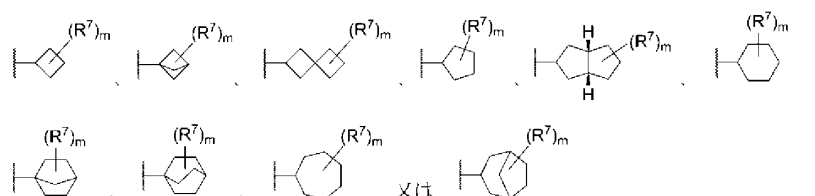


(式中、

波線はL¹への結合点を表し、

R⁷及びmは前記と同義である)で表される基であるものである。

[0093] また、本発明の一態様では、一般式(11)で表される基は、好ましくは、pが0であり、かつ、環Yが一般式：



(式中、

波線はL¹への結合点を表し、

R⁷及びmは前記と同義である)で表される基であるものである。

[0094] 本発明化合物の具体例としては実施例に記載されたものが挙げられるが、なかでも、以下の化合物(1)～(49)が好ましい。

(1) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド；

(2) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド；

(3) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベン

ズアミド；

(4) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド；

(5) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド；

(6) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド；

(7) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド；

(8) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド；

(9) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド；

(10) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド；

(11) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド；

(12) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

(13) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド；

- (14) N- (クロマン-3-イルメチル) -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (15) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- (1-プロピオニルピペリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (16) N- [1- (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (17) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド ;
- (18) N- [1- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (19) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド ;
- (20) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- (t r a n s -4-ヒドロキシシクロヘキシル) ベンズアミド ;
- (21) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [t r a n s -4- (1-ヒドロキシシクロプロピル) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (22) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- {t r a n s -4- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) メトキシ] シクロヘキシル} ベンズアミド ;
- (23) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- (t r a n s -4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) ベンズアミド ;
- (24) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベンズアミド ;
- (25) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [t r a n s -4- (メトキシ-d₃) シクロヘキシル] ベンズアミド ;

- (26) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-イソプロポキシシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (27) N-{trans-4-[(2, 2-ジフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (28) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(オキセタン-3-イルアミノ)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (29) 4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (30) 4-[6-(ヒドロキシメチル-d₂)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (31) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (32) N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (33) N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (34) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (35) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (36) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

－４－イル) ベンズアミド；

(37) ３－フルオロ－N－[t r a n s－４－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル) シクロヘキシル]－４－(１H－ピロロ[３，２－c] ピリジン－４－イル) ベンズアミド；

(38) N－[t r a n s－４－(２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ) シクロヘキシル]－４－(６－メチルフロ[３，２－c] ピリジン－４－イル) ベンズアミド；

(39) N－(４－ヒドロキシビシクロ[２．２．２] オクタン－１－イル)－４－(６－メチルフロ[３，２－c] ピリジン－４－イル) ベンズアミド；

(40) N－(t r a n s－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)－４－(６－メチルフロ[３，２－c] ピリジン－４－イル) ベンズアミド；

(41) ３－フルオロ－４－(フロ[３，２－c] ピリジン－４－イル)－N－(４－ヒドロキシビシクロ[２．２．２] オクタン－１－イル) ベンズアミド；

(42) ３－フルオロ－４－(フロ[３，２－c] ピリジン－４－イル)－N－(t r a n s－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル) ベンズアミド；

(43) ３－フルオロ－４－(フロ[３，２－c] ピリジン－４－イル)－N－{t r a n s－４－[(１－ヒドロキシシクロプロピル) メトキシ] シクロヘキシル} ベンズアミド；

(44) ４－(フロ[３，２－c] ピリジン－４－イル)－N－[c i s－４－(２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ) シクロヘキシル] ベンズアミド；

(45) ４－(フロ[３，２－c] ピリジン－４－イル)－N－(４－ヒドロキシビシクロ[２．２．１] ヘプタン－１－イル) ベンズアミド；

(46) N－(４－シアノビシクロ[２．２．２] オクタン－１－イル)－

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド；

(47) 4-〔4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド〕ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド；

(48) 4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔cis-4-〔（1-ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ〕シクロヘキシル〕ベンズアミド；及び

(49) 4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔cis-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル〕ベンズアミド

[0095] 式（1）の化合物は、不斉中心、キラル軸、及びキラル面を有してもよい。

式（1）の化合物は、ラセミ体として、ラセミ混合物として、及び個々のジアステレオマーとして生じ得る。

式（1）の化合物には、光学異性体を含む全ての可能な異性体、及びそれらの混合物が包含される。

式（1）の化合物は、互変異性体として存在してもよい。本明細書にて一方の互変異性体構造のみが描かれている場合でも、双方の互変異性体型が本発明に包含される。

[0096] 式（1）の化合物には、当該分子内の1又は2以上の原子がその同位体で置換されたアイソトポログが包含される。本明細書において、同位体とは、原子番号が同一で、質量数が異なる原子を意味する。従って、本明細書における「同位体で置換」とは、原子番号が同一であるが、天然に通常存在するものとは異なる質量数を有する原子への置換を意味する。

例えば、式（1）の化合物を構成する水素原子は、 ^2H （D）又は ^3H （T）で置換されていてもよく、同様に、式（1）を構成する炭素原子は、 ^{11}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C で置換されていてもよい。 ^2H （D）などの安定同位体で置換されたアイソトポログは、代謝安定性がより高くなることに起因する治療的利点を得られる場合があり有用である。一方、 ^3H （T）や ^{14}C などの放射性同位体で置換されたアイソトポログは、薬物及び／又は基質の組織分布研究において

有用である。なお、これらのアイソトポログは、対応する同位体を含む適切な試薬を用いて、本明細書に開示されている方法又はそれに類似した方法により調製することができる。

[0097] 式(1)の化合物の「薬学的に許容される塩」は、医薬として許容できる限り特に制限されない。例えば、式(1)の化合物がカルボキシル基、水酸基又は酸性のヘテロアリール基(テトラゾリル基等)を有する場合の当該カルボキシル基、水酸基若しくは酸性ヘテロアリール基における塩基付加塩や、式(1)の化合物がアミノ基又は塩基性のヘテロアリール基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性ヘテロアリール基における酸付加塩等が挙げられる。

[0098] 塩基付加塩としては、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩)；アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩)；アンモニウム塩や；有機アミン塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩)等が挙げられる。

[0099] 酸付加塩としては、無機酸塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩)；有機酸塩(例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等)や；スルホン酸塩(例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩)等が挙げられる。

[0100] 「薬学的に許容される塩」は、有機合成分野で用いられている方法に従い製造できる。例えば、式(1)の化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液又は酸性溶液で中和滴定することで製造できる。

[0101] 「薬学的に許容される塩」には、水又はエタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0102] 次に、本発明化合物の製法を具体的に説明するが、製法はこれらに限定されない。反応順序は適宜変更でき、合理的と思われる工程から実施してもよ

い。

各工程間に、置換基変換（置換基の変換又は更なる修飾）工程を挿入してもよい。

反応性官能基が存在する場合は、保護・脱保護を行ってもよい。保護基や保護・脱保護の方法としては、有機合成分野で用いられるものを使用できる。例えば、文献記載の方法〔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3版、T. W. グリーン（T. W. Greene）著、John Wiley & Sons社（1999年）参照〕や、それに準じる方法を適宜使用できる。保護・脱保護は、必要に応じて、任意の工程で任意の回数実施できる。

[0103] 特に断らない限り、以下の製法では、便宜上、遊離状化合物を用いているが、遊離状化合物の塩を用いて製造することもできる。

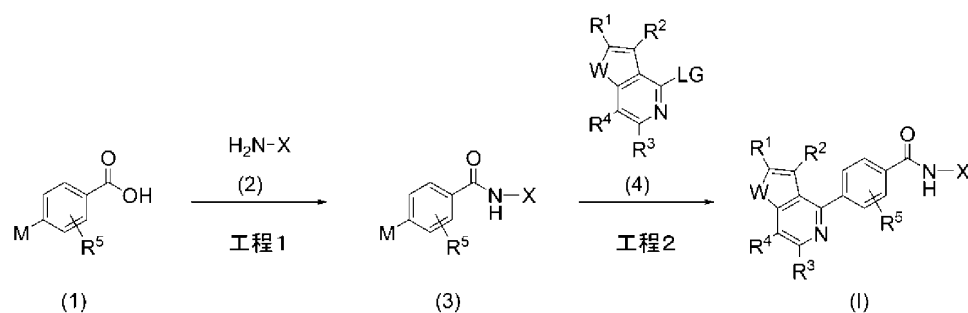
反応の進行を促進するために、例示した試薬以外の試薬を適宜使用してもよい。各反応における加熱には、必要に応じて、マイクロ波の照射を利用してもよい。

製法が未記載の原料化合物は市販されているか、又は既知の合成反応を組み合わせて容易に調製可能である。

各工程で得られた化合物は、慣用手段（結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等）に従い単離・精製してもよいが、単離・精製なしに次工程に進んでもよい。

[0104] 製造法1：式（I）の化合物の製造法（その1）

[0105]



[0106] (式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 及び X は、前記と同義であり、

M は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩又は環状トリオールボレート塩等であり、

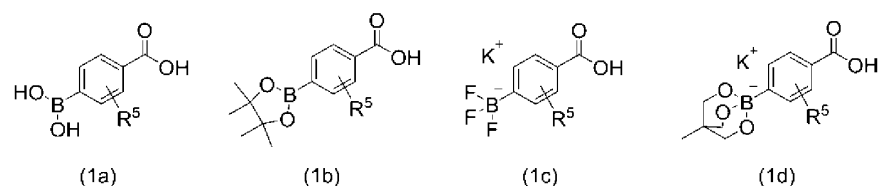
L G は、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

[0107] 工程 1 :

式 (1) の化合物 (以下、「化合物 (1)」ともいう) と、式 (2) の化合物 (以下、「化合物 (2)」ともいう) とを、縮合剤の存在下で反応させて、式 (3) の化合物 (以下、「化合物 (3)」ともいう) を得る。

化合物 (1) としては、例えば、以下に示すボロン酸 (1 a)、ボロン酸エステル (1 b)、トリフルオロホウ酸塩 (1 c) や、環状トリオールボレート塩 (1 d) 等が挙げられる。

[0108]



[0109] 化合物 (2) は市販品を使用できるが、公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれに準じる方法を必要に応じて適宜組み合わせて製造してもよい。

縮合剤の例としては、 N 、 N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DC C)、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 (ED C)、 N 、 N' - カルボニルジイミダゾール (CD I)、ジフェニルリン酸アジド (DP P A)、(1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (COM U) や 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 (HAT U) 等が挙げられる。

工程 1 では、必要に応じて塩基を用いてもよい。塩基の例としては、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウム *tert*－ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等が挙げられ、特にN，N－ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンが好ましい。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノールや水等が挙げられ、特にN，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジクロロメタンやクロロホルムが好ましい。

化合物（2）の使用量は、化合物（1）1 モルに対して、通常 1 乃至 3 モル、好ましくは 1 乃至 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物（1）1 モルに対して、通常 1 乃至 10 モル、好ましくは 1 乃至 3 モルである。

反応温度は、通常 0℃ 乃至 100℃ であり、好ましくは 0℃ 乃至 60℃ である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 24 時間であり、好ましくは 30 分間乃至 5 時間である。

[0110] 工程 2：

化合物（3）と、式（4）の化合物（以下、「化合物（4）」ともいう）とを、パラジウム触媒及び塩基の存在下、カップリング反応させて、式（1）の化合物を得る。

化合物（4）は市販品を使用できるが、公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれに準じる方法を必要に応じて適宜組み合わせることにより製造してもよい。

パラジウム触媒の例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン錯体、[1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム（II）や[1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム（II）等が挙げられる。

工程2では、必要に応じてホスフィン配位子を用いてもよい。ホスフィン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス（2-メチルフェニル）ホスフィン、トリ（2-フリル）ホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、（4-ジメチルアミノフェニル）ジ-tert-ブチルホスフィン（Amphos）、2-[ジ（tert-ブチル）ホスフィノ]-1, 1'-ビフェニル（JohnPhos）、2-[ジ（tert-ブチル）ホスフィノ]-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル（tBuDavePhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-1, 1'-ビフェニル（CyJohnPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル（DavePhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル（XPhos）や4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサントレン（Xantphos）等が挙げられる。

塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム、N，N－ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、アセトニトリルや水等が挙げられる。

反応溶媒は単一でもよく、二種以上を組み合わせた混合溶媒でもよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせ、エタノールと水の組み合わせ、トルエンと水の組み合わせや、1，4－ジオキサンと水の組み合わせ等が挙げられる。

化合物（3）の使用量は、化合物（4）1モルに対して、通常1乃至3モル、好ましくは1乃至2モルである。

パラジウム触媒の使用量は、化合物（4）1モルに対して、通常0.01乃至0.5モル、好ましくは0.03乃至0.2モルである。

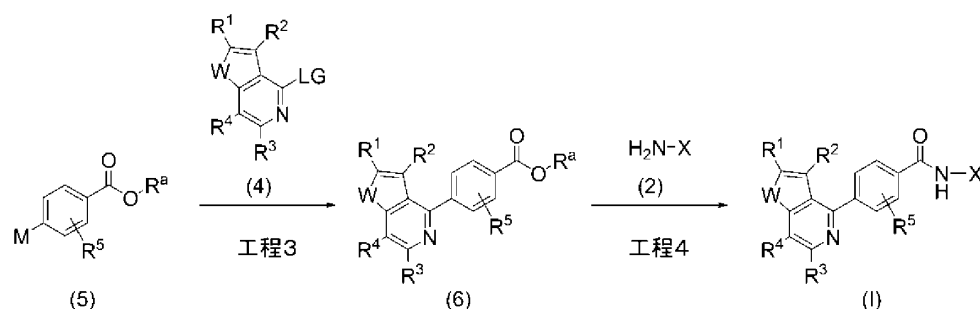
塩基の使用量は、化合物（4）1モルに対して、通常1乃至10モル、好ましくは1乃至3モルである。

反応温度は、通常20℃乃至160℃であり、好ましくは20℃乃至120℃である。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好ましくは30分間乃至5時間である。

[0111] 製造法2：式（1）の化合物の製造法（その2）

[0112]



[0113] (式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W及びXは、前記と同義であり、

Mは、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩又は環状トリオールボレート塩等であり、

L Gは、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり、

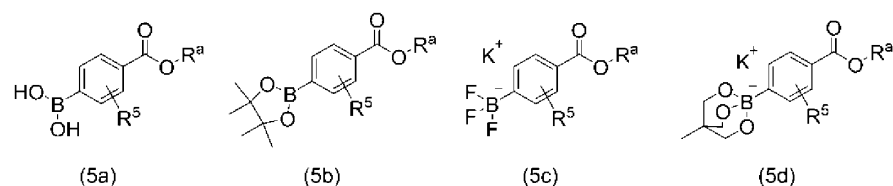
R^aはC₁₋₆アルキル基を表す。）

[0114] 工程3：

式(5)の化合物(以下、「化合物(5)」ともいう)と、化合物(4)とを、パラジウム触媒及び塩基の存在下、カップリング反応させて、式(6)の化合物(以下、「化合物(6)」ともいう)を得る。

化合物(5)としては、例えば、以下に示すボロン酸(5a)、ボロン酸エステル(5b)、トリフルオロホウ酸塩(5c)や環状トリオールボレート塩(5d)等が挙げられる。

[0115]



[0116] 化合物(4)は市販品を使用できるが、公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれに準じる方法を必要に応じて適宜組み合わせて製造してもよい。

パラジウム触媒の例としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体、[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II)や[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II)等が挙げら

れる。

工程3では、必要に応じてホスフィン配位子を用いてもよい。ホスフィン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス（2-メチルフェニル）ホスフィン、トリ（2-フリル）ホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、（4-ジメチルアミノフェニル）ジ-*tert*-ブチルホスフィン（Amphos）、2-〔ジ（*tert*-ブチル）ホスフィノ〕-1, 1'-ビフェニル（JohnPhos）、2-〔ジ（*tert*-ブチル）ホスフィノ〕-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル（tBuDavePhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-1, 1'-ビフェニル（CyJohnPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-N, N-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル（DavePhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル（XPhos）や4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン（Xantphos）等が挙げられる。

塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、カリウム*tert*-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノール、アセトニトリルや水等が挙げられる。

反応溶媒は、単一でもよく、二種以上を組み合わせた混合溶媒でもよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせ、エタノールと水の組み合わせ、トルエンと水の組み合わせや、1, 4-ジオキサンと水の組み合わせ等が挙げられる。

化合物（５）の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常１乃至３モル、好ましくは１乃至２モルである。

パラジウム触媒の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常０．０１乃至０．５モル、好ましくは０．０３乃至０．２モルである。

塩基の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常１乃至１０モル、好ましくは１乃至３モルである。

反応温度は、通常２０℃乃至１６０℃であり、好ましくは２０℃乃至１２０℃である。

反応時間は、通常１０分間乃至２４時間であり、好ましくは３０分間乃至５時間である。

[0117] 工程４：

化合物（６）を、塩基触媒の存在下、化合物（２）でアミド化して、式（１）の化合物を得る。

化合物（２）は市販品を使用できるが、公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれに準じる方法を必要に応じて適宜組み合わせることにより製造してもよい。

塩基触媒の例としては、１，５，７－トリアザビシクロ〔４．４．０〕デカー５－エン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕－７－ウンデセン（ＤＢＵ）やナトリウムメトキシド等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、トルエン、２－メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリルやジメチルスルホキシド等が挙げられ、特にトルエン、２－メチルテトラヒドロフランやテトラヒドロフランが好ましい。

化合物（２）の使用量は、化合物（６）１モルに対して、通常１乃至２０モル、好ましくは１乃至１０モルである。

塩基触媒の使用量は、化合物（６）１モルに対して、通常０．０１乃至１

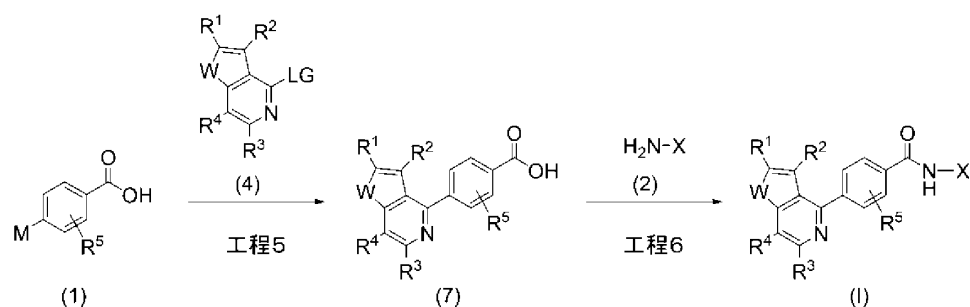
モル、好ましくは0.1乃至0.6モルである。

反応温度は、通常20℃乃至160℃であり、好ましくは40℃乃至110℃である。

反応時間は、通常1時間乃至48時間であり、好ましくは5時間乃至48時間である。

[0118] 製造法3：式(1)の化合物の製造法(その3)

[0119]



[0120] (式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 及び X は、前記と同義であり、

M は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩又は環状トリオールボレート塩等であり、

LG は、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

[0121] 工程5：

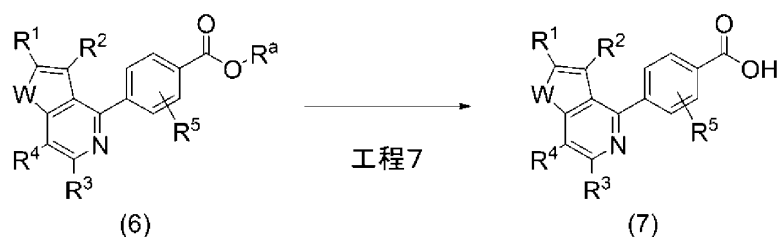
製造法1の工程2に準じた方法に従い、化合物(1)と化合物(4)とを、パラジウム触媒及び塩基の存在下、カップリング反応させて式(7)の化合物(以下、「化合物(7)」ともいう)を得る。

[0122] 工程6：

製造法1の工程1に準じた方法に従い、化合物(7)と化合物(2)とを縮合剤の存在下で反応させて式(I)の化合物を得る。

[0123] 製造法4：式(7)の化合物の製造法

[0124]



[0125] (式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び W は、前記と同義であり、

R^a は C_{1-6} アルキル基を表す。)

[0126] 工程 7 :

化合物(6)を、塩基の存在下、加水分解して、化合物(7)を得る。

塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障が無いものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノールや水等が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノールや水である。

反応溶媒は、単一でもよく、二種以上を組み合わせた混合溶媒でもよい。

混合溶媒の例としては、メタノールと水の組み合わせや、エタノールと水の組み合わせ等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(6) 1モルに対して、通常1モル乃至大過剰である。

反応温度は、通常0℃乃至160℃であり、好ましくは0℃乃至130℃である。

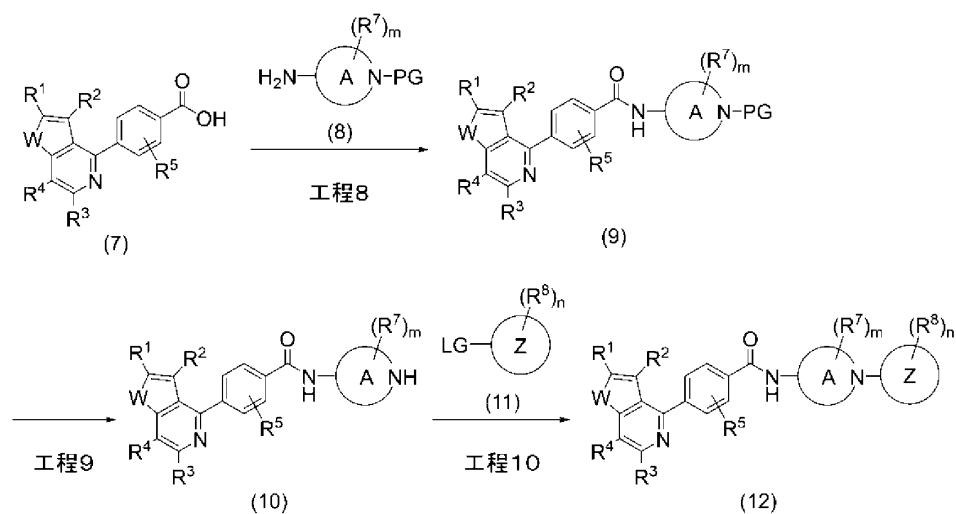
反応時間は、通常0.5時間乃至48時間であり、好ましくは10分間乃至5時間である。

[0127] 製造法5：式(12)の化合物の製造法

[0128] 式(12)の化合物は、式(1)において、 X が一般式(11)の基(式(11)中、 L^1 は単結合であり、環 Y は一般式(111)の基であり、 L^2 は

単結合であり、 p は 1 である）である化合物に該当する。

[0129]



[0130] (式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、環 A、環 Z、 m 及び n は、前記と同義であり、

PG はアミンの保護基であり、

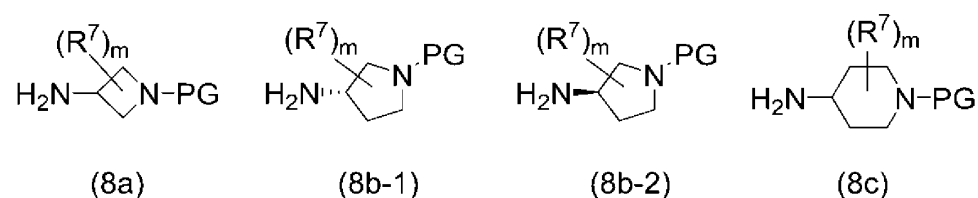
LG はハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

[0131] 工程 8 :

製造法 1 の工程 1 に準じた方法に従い、化合物 (7) と、式 (8) の化合物 (以下、「化合物 (8)」ともいう) とを、縮合剤の存在下で反応させて、式 (9) の化合物 (以下、「化合物 (9)」ともいう) を得る。

化合物 (8) としては、例えば、以下に示すアゼチジン (8a)、ピロリジン (8b-1)、ピロリジン (8b-2) やピペリジン (8c) 等が挙げられる。

[0132]



[0133] PG（アミンの保護基）としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、トリチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基等が挙げられ、特にtert-ブトキシカルボニル基や4-メトキシベンジル基が好ましい。

[0134] 工程9：

化合物（9）を、酸性条件下又は水素添加条件下で脱保護して、式（10）の化合物（以下、「化合物（10）」ともいう）を得る。

[0135] 酸性条件下での脱保護

酸性条件下で使用する酸としては、例えば、塩化水素、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸やp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエンや水等が挙げられる。

酸の使用量は、化合物（9）1モルに対して、通常0.01モル乃至大過剰である。

反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好ましくは0℃乃至40℃である。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好ましくは10分間乃至5時間である。

[0136] 水素添加条件下での脱保護

水素添加条件下では触媒を使用する。触媒としては、例えば、5%パラジウム-活性炭素、10%パラジウム-活性炭素、20%水酸化パラジウム-活性炭素、ラネーニッケル、白金や酸化白金等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば

、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、トルエンや酢酸エチル等が挙げられる。

触媒の使用量は、化合物（９）１モルに対して、通常０．０１乃至１モル、好ましくは０．０５乃至０．２モルである。

反応温度は、通常０℃乃至１００℃であり、好ましくは１０℃乃至４０℃である。

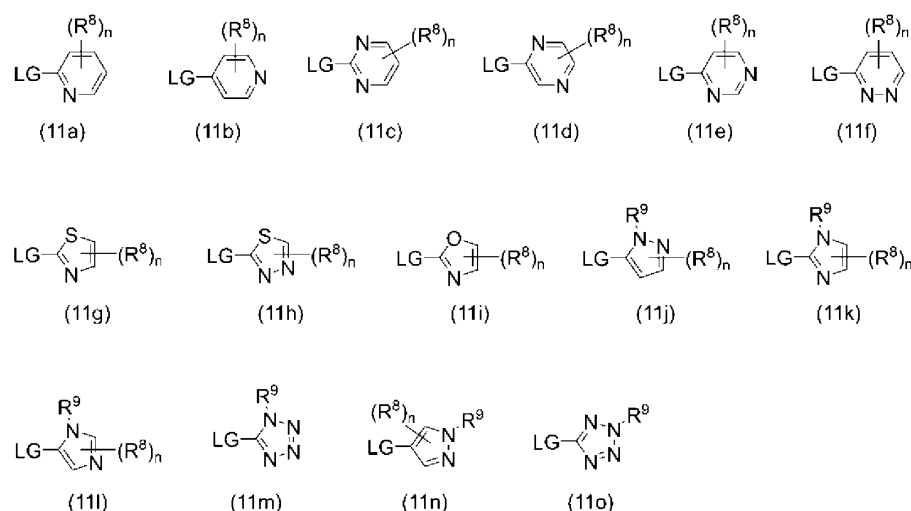
反応時間は、通常１０分間乃至２４時間であり、好ましくは３０分間乃至５時間である。

[0137] 工程１０：

化合物（１０）と、式（１１）の化合物（以下、「化合物（１１）」ともいう）とを、塩基の存在下で反応させて、化合物（１２）を得る。

化合物（１１）としては、例えば、以下に示すピリジン（１１ａ）、ピリジン（１１ｂ）、ピリミジン（１１ｃ）、ピラジン（１１ｄ）、ピリミジン（１１ｅ）、ピリダジン（１１ｆ）、チアゾール（１１ｇ）、チアジアゾール（１１ｈ）、オキサゾール（１１ｉ）、ピラゾール（１１ｊ）、イミダゾール（１１ｋ）、イミダゾール（１１ｌ）、テトラゾール（１１ｍ）、ピラゾール（１１ｎ）やテトラゾール（１１ｏ）等が挙げられる。

[0138]



[0139] 塩基としては、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン

、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムや水素化カリウム等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノールや水等が挙げられ、特に *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドンやジメチルスルホキシドが好ましい。

化合物 (11) の使用量は、化合物 (10) 1 モルに対して、通常 1 乃至 3 モル、好ましくは 1 乃至 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (10) 1 モルに対して、通常 1 乃至 10 モル、好ましくは 1 乃至 3 モルである。

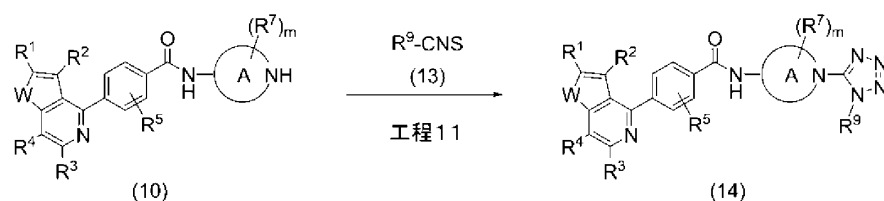
反応温度は、通常 0℃ 乃至 200℃ であり、好ましくは 0℃ 乃至 160℃ である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 24 時間であり、好ましくは 30 分間乃至 10 時間である。

[0140] 製造法 6：式 (14) の化合物の製造法

[0141] 式 (14) の化合物は、式 (I) において、X が一般式 (II) の基 (式 (II) 中、 L^1 は単結合であり、環 Y は一般式 (III) の基であり、 L^2 は単結合であり、p は 1 である) である化合物に該当する。

[0142]



[0143] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^9 、環A、 m は、前記と同義である。)

[0144] 工程11：化合物(10)と、式(13)の化合物(以下、「化合物(13)」ともいう)との反応により生成するチオウレア中間体を、アルキル化剤と反応させてS-アルキルイソチオウレア中間体とした後、アジ化ナトリウムと反応させて、式(14)の化合物(以下、「化合物(14)」ともいう)を得る。

[0145] 化合物(13)は市販品を使用できるが、公知の方法又はそれに準じた方法により製造してもよい。

アルキル化剤の例としては、1,3-プロパンスルトン、1,4-ブタンスルトン、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、硫酸ジメチルや硫酸ジエチル等が挙げられ、特に1,3-プロパンスルトンが好ましい。なお、アルキル化剤として1,3-プロパンスルトンを用いる場合、過剰の1,3-プロパンスルトンを塩基の添加により不活性化した後、アジ化ナトリウムとの反応を行うことが好ましい。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、特にトリエチルアミンが好ましい。

アルキル化剤と塩基は同時に添加してもよい。

反応溶媒は、反応に支障がないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、トルエン等が挙げられ、特にアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドやN-メチルピロリドンが好ましい。

化合物(13)の使用量は、化合物(10)1モルに対して、通常1乃至3モル、好ましくは1乃至2モルである。

アルキル化剤の使用量は、化合物(10)1モルに対して、通常1乃至5モル、好ましくは1乃至3モルである。

塩基の使用量は、化合物（１０）１モルに対して、通常１乃至１０モル、好ましくは１乃至６モルである。

アジ化ナトリウムの使用量は、化合物（１０）１モルに対して、通常１乃至２０モル、好ましくは１乃至１２モルである。

反応温度は、化合物（１３）の添加後は、通常２０℃乃至１６０℃であり、好ましくは１００℃であり、アルキル化剤の添加後は、通常２０℃乃至１６０℃であり、好ましくは１００℃であり、塩基の添加後は、通常２０℃乃至１６０℃であり、好ましくは１００℃であり、アジ化ナトリウムの添加後は、通常２０℃乃至１６０℃であり、好ましくは５０℃乃至１００℃である。

反応時間は、化合物（１３）の添加後は、通常１０分間乃至２４時間であり、好ましくは３０分間乃至８時間であり、アルキル化剤の添加後は、通常１０分間乃至７２時間であり、好ましくは１時間乃至１６時間であり、塩基の添加後は、通常５分間乃至１時間であり、好ましくは３０分間乃至１時間であり、アジ化ナトリウムの添加後は、通常１０分間乃至７２時間であり、好ましくは１時間乃至１２時間である。

[0146] 次に、本発明化合物を含む医薬組成物及びH-PGDS阻害剤について説明する。

[0147] 「H-PGDS」とは、造血器型プロスタグランジンD合成酵素（hematopoietic PGD synthase）をいう。

[0148] 「H-PGDSを阻害する」とは、H-PGDSのプロスタグランジンD合成酵素としての活性を消失又は減弱させること、例えば後述する実施例２２に記載の条件下でH-PGDSの活性を阻害することをいう。

[0149] 「H-PGDS阻害剤」とは、H-PGDSを阻害するための薬剤をいう。

[0150] 「H-PGDSが関与する疾患を治療又は予防するための医薬組成物」とは、H-PGDSを阻害することにより、H-PGDSが関与する疾患を治療又は予防するための医薬組成物をいう。

[0151] 「H-PGDSが関与する疾患」の例としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、好酸球性肺炎、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、嚢胞性線維症、光線角化症、慢性蕁麻疹、皮膚炎、筋ジストロフィー、サルコペニア、廃用性筋萎縮、筋損傷、創傷、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性腸疾患、虚血性腎疾患、虚血性胃疾患、虚血性肝臓疾患、糖尿病性虚血肢やバージャー病等が挙げられる。

[0152] 本発明の医薬組成物や阻害剤は製剤として提供できる。

[0153] 「製剤」は、薬学的に許容される担体を本発明化合物と共に含んでもよい。

製剤は、医薬分野で一般的に使用されている製剤化技術を用いて製造できる。

[0154] 「薬学的に許容される担体」の例としては、溶剤（例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油）、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ）、湿潤剤（例えば、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、アスコルビン酸、 α -トコフェロール）、懸濁化剤（ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステア

リン酸グリセリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース）、保存剤（例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、緩衝剤（例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム）や、溶解補助剤（例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム）等が挙げられる。

[0155] 製剤は、用途に応じて種々の剤型で存在できる。製剤は固体でも液体でもよい。また製剤は経口剤でも外用剤でもよい。製剤の例としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、坐剤、軟膏剤、注射剤や、点滴剤等が挙げられる。

[0156] 製剤における本発明化合物の含量は用途に応じて適宜選択できるが、例えば経口剤の場合、製剤の総質量に対して0.1～100質量%、好ましくは5～98質量%の本発明化合物を有効成分として配合できる。

[0157] 製剤は、本発明化合物以外の薬剤（以下、「併用薬剤」ともいう）を含有していてもよい。併用薬剤は用途に応じて適宜選択できる。

「併用」とは、複数の有効成分を組合わせて使用することをいう。併用の例としては、配合剤としての使用、キットとしての使用や、各有効成分を同一又は異なる投与経路で別個に投与する態様等が挙げられる。

実施例

[0158] 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り、市販品を使用した。

実施例において、室温とは1℃乃至40℃を意味する。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、特に記載の無い限り、カラムとしてバイオタージュ（Biotage）社製Biotage（登録商標）S

NAP Ultra Silica Cartridge若しくはSNAP KP-Sil Cartridge、又は富士シリシア化学社製CHROMATOREX（登録商標）Q-PACK SI、Q-PACK NH若しくはQ-PACK CO₂Hを用い、移動相として酢酸エチル／*n*-ヘキサン、メタノール／クロロホルム、又はメタノール／酢酸エチルを用いた。

逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、カラムとしてバイオタージ（Biotage）社製Biotage（登録商標）SNAP Ultra C18 Cartridgeを用い、移動相として0.1%トリフルオロ酢酸水溶液及び0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を用いた。

逆相分取液体クロマトグラフィーでは、カラムとしてYMC社製YMC-ActusTriart C18を用い、移動相として0.1%トリフルオロ酢酸水溶液及び0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を用いた。

分取薄層クロマトグラフィーでは、TLC（シリカゲルプレート）としてメルク（Merck）社製PLC Silica gel 60 F254を用いた。

[0159] ¹H-NMRは、日本電子（JEOL）社製ECZ400S（400MHz）を用いて測定した。NMRデータの化学シフトは、用いた重水素化溶媒中の残留プロトンを基準にして百万分率（ppm、δ）で表示した。

マスペクトルは、ウォーターズ（Waters）社製ACQUITY（登録商標）SQDを使用し、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）で測定した。ESI-MSデータは実測値（found）を記載した。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークが観測される。

マイクロ波反応は、バイオタージ（Biotage）社製Initiator（登録商標）を用いて行った。

[0160] 略号の意味を以下に示す。

s：シングレット

d：ダブレット

t：トリプレット

q : カルテット

dd : ダブル ダブレット

m : マルチプレット

br : ブロード

CDCl_3 : 重水素化クロロホルム

CD_3OD : 重水素化メタノール

$\text{DMSO}-d_6$: 重水素化ジメチルスルホキシド

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

EDC : 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

NMP : N-メチルピロリドン

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体

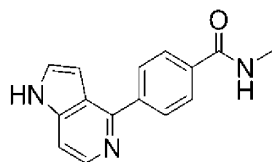
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)

THF : テトラヒドロフラン

[0161] 実施例 1

N-メチル-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [1] (以下、化合物 [1] という) の合成

[0162]



[0163] 4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (76 mg) のエタノール (1.0 mL) / 水 (1.0 mL) 溶液に、N-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベン

ズアミド (116 mg)、炭酸カリウム (90 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (13 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (78 mg) を白色固体として得た。

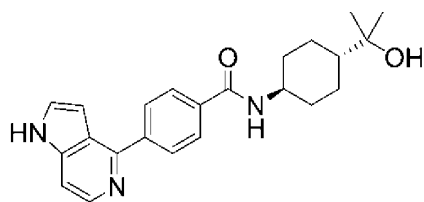
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.70 (br, 1H), 8.59–8.45 (m, 1H), 8.28 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56–7.54 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.81–6.79 (m, 1H), 2.81 (d, $J=4.6$ Hz, 3H).

ESI-MS: 252.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0164] 実施例 2

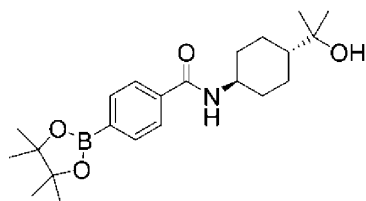
N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [2] (以下、化合物 [2] という) の合成

[0165]



[0166] (1) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド [2-1] (以下、化合物 [2-1] という) の合成

[0167]



[0168] 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸(2.44g)のDMF(33mL)溶液に、DIPEA(1.84mL)及び(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート(4.63g)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール(2.01g)を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンに懸濁し、固体を濾取することにより表題化合物(2.54g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 5.92 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.01–3.84 (m, 1H), 2.27–2.09 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 2H), 1.45–1.11 (m, 23H).

ESI-MS: 388.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0169] (2) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[2]の合成

4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(770mg)のエタノール(12.5mL)/水(12.5mL)溶液に、化合物[2-1](2.54g)、炭酸カリウム(906mg)及び[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェ

ニルアリル] パラジウム (I I) (163 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体を濾取した。得られた固体をクロロホルム (400 mL) /メタノール (200 mL) 溶液に溶解し、強酸性陽イオン交換樹脂 (H形) (ダウエックス™ 50WX2, 50-100メッシュ) を充填したカラムに注入した。カラムをクロロホルム/メタノール (体積比2/1) 溶液で洗浄し、2 Mアンモニア/メタノール溶液で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (984 mg) を白色固体として得た。

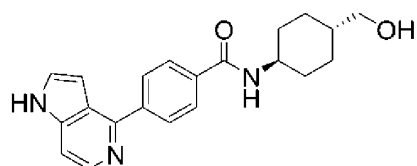
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.70 (br, 1H), 8.36-8.20 (m, 2H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.24-0.96 (m, 9H).

ESI-MS: 378.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0170] 実施例3

N-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[3] (以下、化合物[3]という) の合成

[0171]



[0172] 実施例2の方法に準じて、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.69 (br, 1H), 8.37-8.21 (m, 2H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1

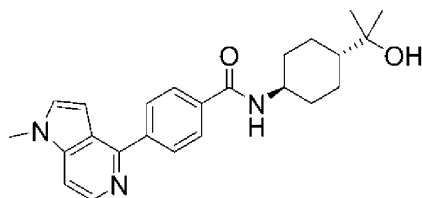
H), 7.41 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.86–6.72 (m, 1H), 4.40 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.84–3.67 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 2H), 1.95–1.69 (m, 4H), 1.44–1.19 (m, 3H), 1.08–0.88 (m, 2H).

ESI-MS: 350.3 $[M+H]^+$

[0173] 実施例4

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[4] (以下、化合物[4]という)の合成

[0174]



[0175] 4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (14 mg) の1,4-ジオキサン (1.3 mL) / 水 (0.30 mL) 溶液に、化合物[2-1] (30 mg)、リン酸三カリウム (33 mg) 及びPdCl₂(dppf) (5.7 mg) を室温に加え、マイクロ波反応装置を用いて130℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.0 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79–3.64 (m, 1H), 1.96–1.74 (m

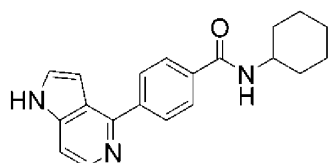
, 4 H), 1.41–1.25 (m, 2 H), 1.24–0.95 (m, 9 H).

ESI-MS: 392.2 [M+H]⁺

[0176] 実施例 5

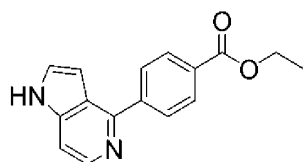
N-シクロヘキシル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [5] (以下、化合物 [5] という) の合成

[0177]



[0178] (1) 4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [5-1] (以下、化合物 [5-1] という) の合成

[0179]



[0180] 4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (839 mg) のエタノール (5.5 mL) / 水 (5.5 mL) 溶液に、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (1.39 g)、炭酸カリウム (988 mg) 及び [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム (11) (143 mg) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (1.19 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.14 (br, 1H), 8.45 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.39–7.28 (m, 2

H), 6.91–6.77 (m, 1H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H).

ESI-MS: 267.3 [M+H]⁺

[0181] (2) N-シクロヘキシル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [5] の合成

化合物 [5-1] (40 mg) のトルエン (0.30 mL) 溶液に、1, 5, 7-トリアザビシクロ [4.4.0] デカ-5-エン (6.3 mg) 及びシクロヘキシルアミン (86 µL) を室温に加え、80℃で31時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.4 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.71 (br, 1H), 8.37–8.20 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.87–3.71 (m, 1H), 1.93–1.66 (m, 4H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.42–1.06 (m, 5H).

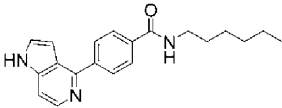
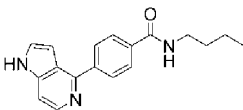
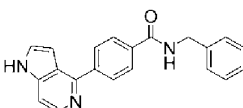
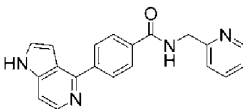
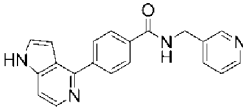
ESI-MS: 320.4 [M+H]⁺

[0182] 実施例 6～58

実施例 5 の工程 (2) に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 6～58 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

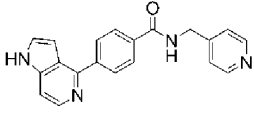
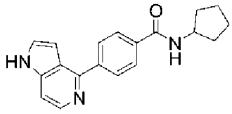
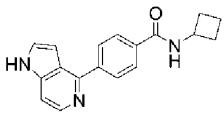
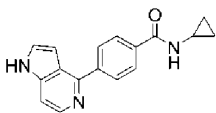
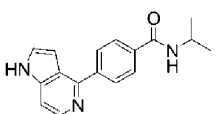
[0183]

[表1-1]

実施例	構造	名称	E S I - M S
6		N-ヘキシル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	322.4 [M+H] ⁺
7		N-ブチル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	294.3 [M+H] ⁺
8		N-ベンジル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	328.3 [M+H] ⁺
9		N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	329.3 [M+H] ⁺
10		N-(ピリジン-3-イルメチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	329.3 [M+H] ⁺

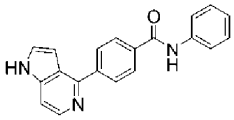
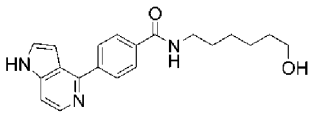
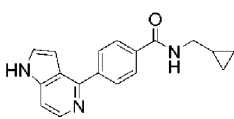
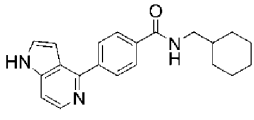
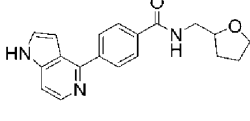
[0184]

[表1-2]

1 1		N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	329.3 [M+H] ⁺
1 2		N-シクロペンチル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	306.3 [M+H] ⁺
1 3		N-シクロブチル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	292.3 [M+H] ⁺
1 4		N-シクロプロピル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	278.3 [M+H] ⁺
1 5		N-イソプロピル-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	280.3 [M+H] ⁺

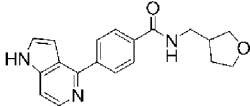
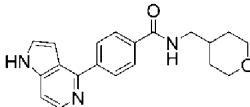
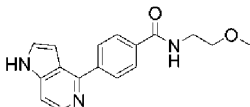
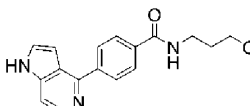
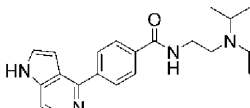
[0185]

[表1-3]

16		N-フェニル-4-((1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	314.3 [M+H] ⁺
17		N-(6-ヒドロキシヘキシル)-4-((1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	338.4 [M+H] ⁺
18		N-(シクロプロピルメチル)-4-((1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	292.3 [M+H] ⁺
19		N-(シクロヘキシルメチル)-4-((1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	334.4 [M+H] ⁺
20		4-((1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]ベンズアミド	322.3 [M+H] ⁺

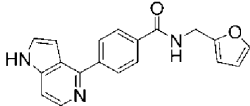
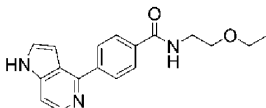
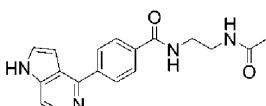
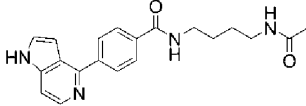
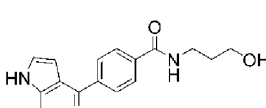
[0186]

[表1-4]

2 1		4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[(テトラヒドロフラン-3-イル) メチル] ベンズアミド	3 2 2. 4 [M+H] ⁺
2 2		4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] ベンズアミド	3 3 6. 3 [M+H] ⁺
2 3		N-(2-メトキシエチル) -4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	2 9 6. 3 [M+H] ⁺
2 4		N-(3-メトキシプロピル) -4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 1 0. 3 [M+H] ⁺
2 5		N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル] -4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 6 5. 4 [M+H] ⁺

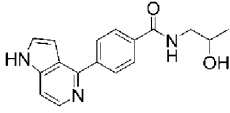
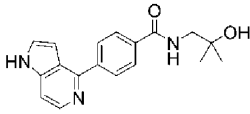
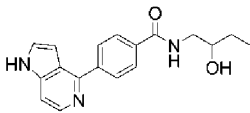
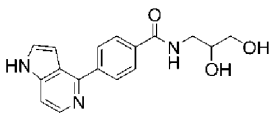
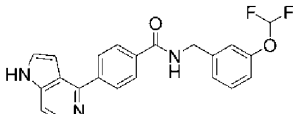
[0187]

[表1-5]

26		N-(2-フラン-2-イルメチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	318.3 [M+H] ⁺
27		N-(2-エトキシエチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	310.3 [M+H] ⁺
28		N-(2-アセトアミドエチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	323.3 [M+H] ⁺
29		N-(4-アセトアミドブチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	351.4 [M+H] ⁺
30		N-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	296.2 [M+H] ⁺

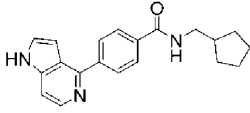
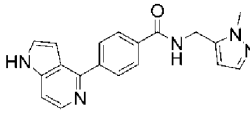
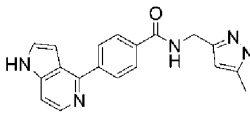
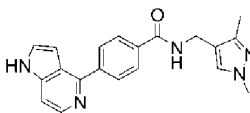
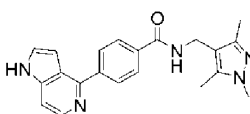
[0188]

[表1-6]

3 1		N- (2-ヒドロキシプロピル) - 4- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	296. 2 [M+H] ⁺
3 2		N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 4- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	310. 3 [M+H] ⁺
3 3		N- (2-ヒドロキシブチル) - 4- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	310. 1 [M+H] ⁺
3 4		N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	312. 3 [M+H] ⁺
3 5		N- [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 4- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	394. 3 [M+H] ⁺

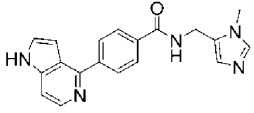
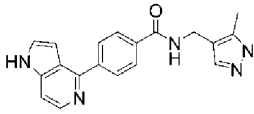
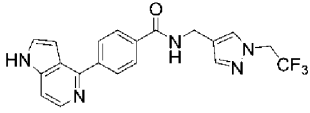
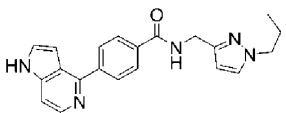
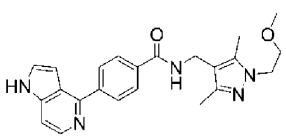
[0189]

[表1-7]

36		N-(シクロペンチルメチル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	320.3 [M+H] ⁺
37		N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	332.3 [M+H] ⁺
38		N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	346.4 [M+H] ⁺
39		N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	346.4 [M+H] ⁺
40		4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ベンズアミド	360.4 [M+H] ⁺

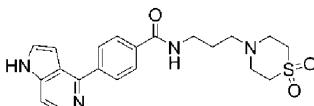
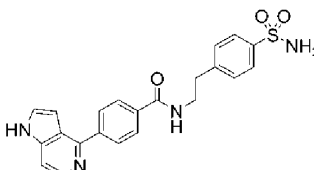
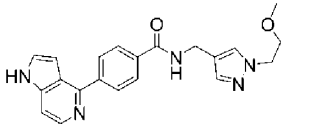
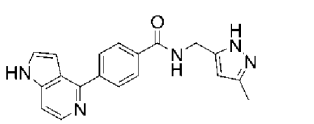
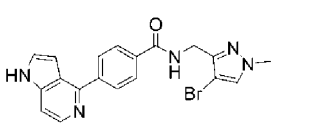
[0190]

[表1-8]

4 1		N-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル〕-4-(1H-ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル)ベンズアミド	332.3 [M+H] ⁺
4 2		N-〔(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル〕-4-(1H-ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル)ベンズアミド	346.3 [M+H] ⁺
4 3		4-(1H-ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル)-N-{〔1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル}ベンズアミド	400.3 [M+H] ⁺
4 4		N-〔(1-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル〕-4-(1H-ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル)ベンズアミド	360.3 [M+H] ⁺
4 5		N-{〔1-(2-メトキシエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル}-4-(1H-ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル)ベンズアミド	404.3 [M+H] ⁺

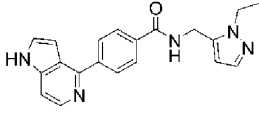
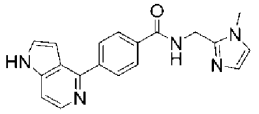
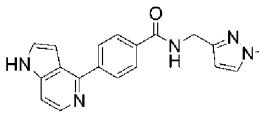
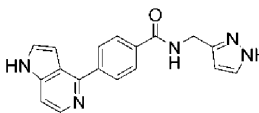
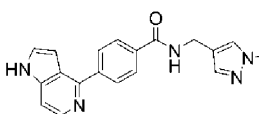
[0191]

[表1-9]

46		N- [3 - (1, 1-ジ オキシドチオモルホリノ) プロピル] - 4 - (1 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	413.3 [M+H] ⁺
47		4 - (1H-ピロロ [3 , 2-c] ピリジン-4 -イル) - N - (4-ス ルファモイルフェネチル) ベンズアミド	421.3 [M+H] ⁺
48		N - { [1 - (2-メト キシエチル) - 1H-ピ ラゾール-4-イル] メ チル } - 4 - (1H-ピ ロロ [3, 2-c] ピリ ジン-4-イル) ベンズ アミド	376.3 [M+H] ⁺
49		N - [(3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イ ル) メチル] - 4 - (1 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	332.3 [M+H] ⁺
50		N - [(4-プロモ-1 -メチル-1H-ピラゾ ール-3-イル) メチル] - 4 - (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン -4-イル) ベンズアミ ド	410.1 [M+H] ⁺

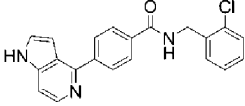
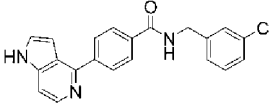
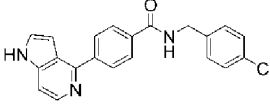
[0192]

[表1-10]

5 1		N-[(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	346.3 [M+H] ⁺
5 2		N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	332.3 [M+H] ⁺
5 3		N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	332.3 [M+H] ⁺
5 4		N-[(1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	318.2 [M+H] ⁺
5 5		N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	332.2 [M+H] ⁺

[0193]

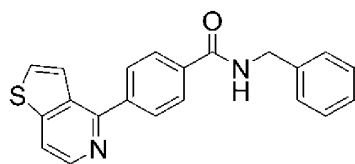
[表1-11]

56		N-(2-クロロベンジル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	362.2 [M+H] ⁺
57		N-(3-クロロベンジル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	362.2 [M+H] ⁺
58		N-(4-クロロベンジル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	362.2 [M+H] ⁺

[0194] 実施例59

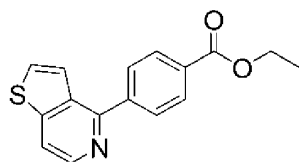
N-ベンジル-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [59] (以下、化合物 [59] という) の合成

[0195]



[0196] (1) 4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [59-1] (以下、化合物 [59-1] という) の合成

[0197]



[0198] 4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン (509 mg) のエタノール (

3.0 mL) / 水 (3.0 mL) 溶液に、4- (エトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (757 mg)、炭酸カリウム (539 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (78.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (741 mg) を黄白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) .

ESI-MS: 284.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0199] (2) N-ベンジル-4- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [59] の合成

化合物 [59-1] (28 mg) のトルエン (0.20 mL) 溶液に、1, 5, 7-トリアザビシクロ [4.4.0] デカ-5-エン (4.2 mg) 及びベンジルアミン (55 μL) を室温に加え、80℃で21時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (31 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.19 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.01-7.85 (m, 3H), 7.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 1H), 4.52 (

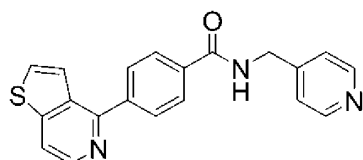
d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H).

ESI-MS: 345.2 $[M+H]^+$

[0200] 実施例 60

N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [60] (以下、化合物 [60] という) の合成

[0201]



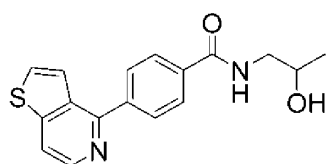
[0202] 化合物 [59-1] (28 mg) のトルエン (0.20 mL) 溶液に、1,5,7-トリアザビシクロ [4.4.0] デカ-5-エン (4.2 mg) 及び 4-ピコリルアミン (51 μL) を室温で加え、80°C で 21 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (31 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 346.2 $[M+H]^+$

[0203] 実施例 61

N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [61] (以下、化合物 [61] という) の合成

[0204]



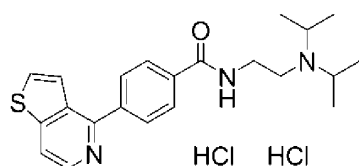
[0205] 化合物 [59-1] (28 mg) のトルエン (0.20 mL) 溶液に、1,5,7-トリアザビシクロ [4.4.0] デカ-5-エン (4.2 mg) 及び 1-アミノ-2-プロパノール (39 μL) を室温で加え、80°C で 21 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (24 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 313.2 $[M+H]^+$

[0206] 実施例 6 2

N- [2- (ジイソプロピルアミノ) エチル] -4- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド二塩酸塩 [6 2] (以下、化合物 [6 2] という) の合成

[0207]



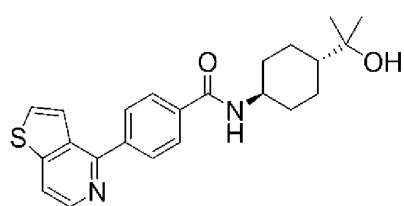
[0208] 化合物 [5 9-1] (28 mg) のトルエン (0.20 mL) 溶液に、1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン (4.2 mg) 及びN, N-ジイソプロピルエチレンジアミン (87 μ L) を室温に加え、80℃で21時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた油状物に4 M塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、生じた固体を濾取することにより表題化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 382.3 [M+H]⁺

[0209] 実施例 6 3

N- [trans-4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] -4- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [6 3] (以下、化合物 [6 3] という) の合成

[0210]



[0211] 4-クロロチエノ [3, 2-c] ピリジン (58.0 mg) のエタノール (0.8 mL) / 水 (0.8 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (120 mg)、炭酸カリウム (56.0 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イルリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (10.0 mg) を室温に加え

、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(105mg)を白色固体として得た。

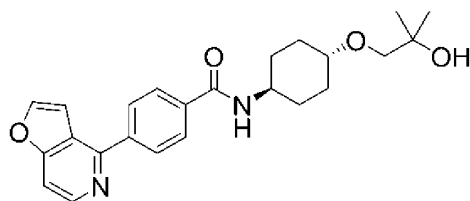
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70–7.61 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.85–3.65 (m, 1H), 1.96–1.72 (m, 4H), 1.42–1.25 (m, 2H), 1.24–0.93 (m, 9H).

ESI-MS: 395.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0212] 実施例64

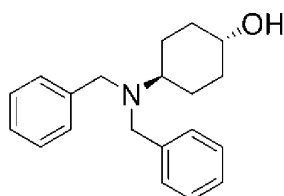
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド[64] (以下、化合物[64]という)の合成

[0213]



[0214] (1) trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール[64-1] (以下、化合物[64-1]という)の合成

[0215]



[0216] trans-4-アミノシクロヘキサノール(3.00g)のエタノール(50.0mL)溶液に、ベンジルブロミド(6.80mL)及び

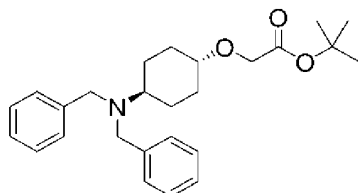
炭酸水素ナトリウム（８．７５ｇ）を室温に加え、８０℃で４５分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（２．００ｇ）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：７．３７－７．３５（m，４H），７．３０－７．２６（m，４H），７．２２－７．１８（m，２H），３．６４（s，４H），３．５７－３．５２（m，１H），２．５６－２．４８（m，１H），２．１４－１．９７（m，２H），１．９４－１．８８（m，２H），１．４８－１．３８（m，２H），１．２３－１．１４（m，２H）。

ESI-MS：２９６．３ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0217] （２）２－{[trans-4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル]オキシ}酢酸tert-ブチル[64-2]（以下、化合物[64-2]という）の合成

[0218]



[0219] 化合物[64-1]（２．０ｇ）のDMF（１３mL）溶液に、６０％水素化ナトリウム（３２０mg）及びブromo酢酸tert-ブチル（１．５mL）を室温に加え、５５℃で２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（７００mg）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：７．３６－７．３４（m，４H），７．３０－７．２６（m，４H），７．２１－７．１８（m，２H），３．９６（s，２H），３．６０（s，４H），３．２７－３．２０（m，

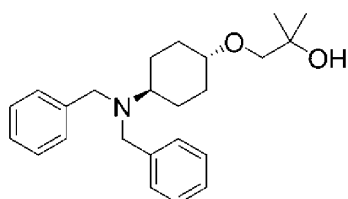
1 H), 2.56–2.49 (m, 1 H), 2.10–2.07 (m, 2 H), 1.93–1.90 (m, 2 H), 1.46–1.43 (m, 13 H)

.

ESI-MS: 410.4 [M+H]⁺

[0220] (3) 1- { [trans-4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルプロパン-2-オール [64-3] (以下、化合物 [64-3] という) の合成

[0221]



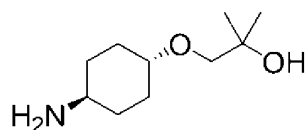
[0222] 化合物 [64-2] (700 mg) の THF (3.40 mL) 溶液に、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (1.70 mL) を 0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (285 mg) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.35 (m, 4 H), 7.31–7.27 (m, 4 H), 7.22–7.19 (m, 2 H), 3.61 (s, 4 H), 3.24 (s, 2 H), 3.22–3.15 (m, 1 H), 2.56–2.50 (m, 1 H), 2.08–2.04 (m, 2 H), 1.93–1.90 (m, 2 H), 1.40–1.31 (m, 2 H), 1.20–1.10 (m, 8 H).

ESI-MS: 368.4 [M+H]⁺

[0223] (4) 1- [(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルプロパン-2-オール [64-4] (以下、化合物 [64-4] という) の合成

[0224]



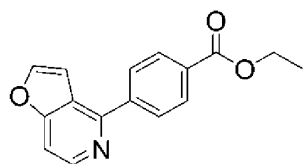
[0225] 化合物 [64-3] (285 mg) のエタノール (1.50 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (21.0 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより表題化合物 (140 mg) を黒色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.27–3.21 (m, 3H), 2.74–2.68 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.34–1.08 (m, 10H).

ESI-MS: 188.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0226] (5) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [64-5] (以下、化合物 [64-5] という) の合成

[0227]



[0228] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (2.00 g) のエタノール (13.0 mL) / 水 (13.0 mL) 溶液に、4-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (2.65 g)、炭酸カリウム (2.36 g) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イルリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (I) (84.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.20 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.24–8.18 (m, 2H), 8.05–8.03 (m, 2

H), 7.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.08–7.07 (m, 1H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H).

ESI-MS: 268.3 [M+H]⁺

[0229] (6) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド [64] の合成

化合物 [64-5] (20 mg) のトルエン (150 μ L) 溶液に、1, 5, 7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (3.2 mg) 及び化合物 [64-4] (71 mg) を室温に加え、80℃で24時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.2 mg) を茶色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.9, 1.8 Hz, 2H), 8.03–7.98 (m, 2H), 7.73 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 3.86–3.72 (m, 1H), 3.16–3.11 (m, 3H), 2.03–2.01 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 2H), 1.31–1.20 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

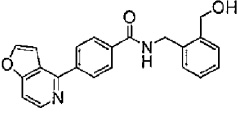
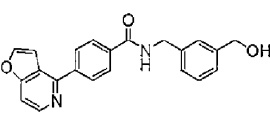
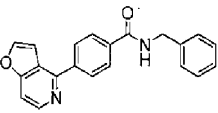
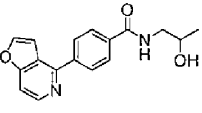
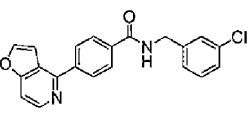
ESI-MS: 409.4 [M+H]⁺

[0230] 実施例 65～97

実施例 64 の工程 (6) に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 65～97 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

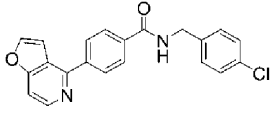
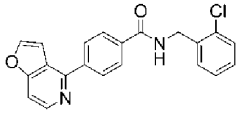
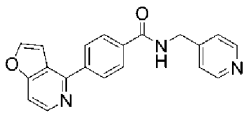
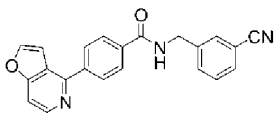
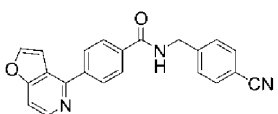
[0231]

[表2-1]

実施例	構造	名称	ESI-MS
65		4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) -N-[2-(ヒドロキ シメチル)ベンジル]ベ ンズアミド	359.2 [M+H] ⁺
66		4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) -N-[3-(ヒドロキ シメチル)ベンジル]ベ ンズアミド	359.2 [M+H] ⁺
67		N-ベンジル-4-(フ ロ[3, 2-c]ピリジ ン-4-イル)ベンズア ミド	329.2 [M+H] ⁺
68		4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) -N-(2-ヒドロキシ プロピル)ベンズアミ ド	297.2 [M+H] ⁺
69		N-(3-クロロベンジ ル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4- イル)ベンズアミド	363.2 [M+H] ⁺

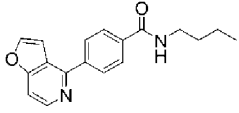
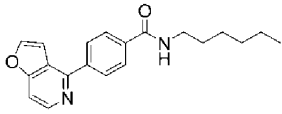
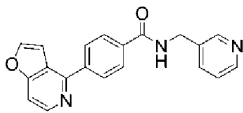
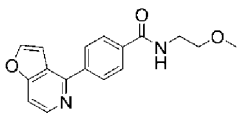
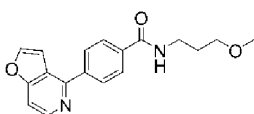
[0232]

[表2-2]

7 0		N-(4-クロロベンジル) - 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 6 3. 2 [M+H] ⁺
7 1		N-(2-クロロベンジル) - 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 6 3. 2 [M+H] ⁺
7 2		4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) - N-(ピリジン-4-イルメチル) ベンズアミド	3 3 0. 2 [M+H] ⁺
7 3		N-(3-シアノベンジル) - 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 5 4. 2 [M+H] ⁺
7 4		N-(4-シアノベンジル) - 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	3 5 4. 2 [M+H] ⁺

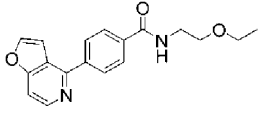
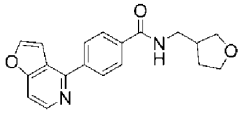
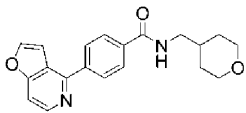
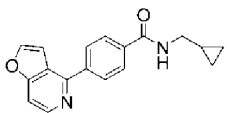
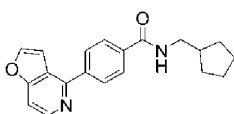
[0233]

[表2-3]

75		N-ブチル-4-(フロ [3, 2-c] ピリジン -4-イル) ベンズアミ ド	295. 2 [M+H] ⁺
76		4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-ヘキシルベンズア ミド	323. 3 [M+H] ⁺
77		4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(ピリジン-3- イルメチル) ベンズアミ ド	330. 2 [M+H] ⁺
78		4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(2-メトキシエ チル) ベンズアミド	297. 2 [M+H] ⁺
79		4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(3-メトキシプ ロピル) ベンズアミド	311. 2 [M+H] ⁺

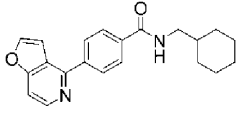
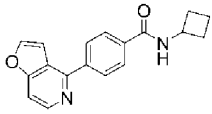
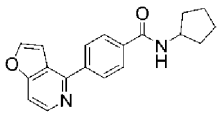
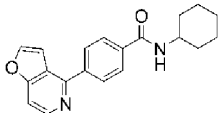
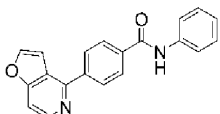
[0234]

[表2-4]

80		N-(2-エトキシエチル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	311.2 [M+H] ⁺
81		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル]ベンズアミド	323.2 [M+H] ⁺
82		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンズアミド	337.3 [M+H] ⁺
83		N-(シクロプロピルメチル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	293.2 [M+H] ⁺
84		N-(シクロペンチルメチル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	321.2 [M+H] ⁺

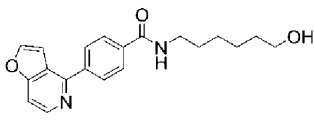
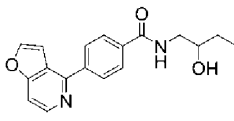
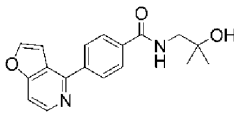
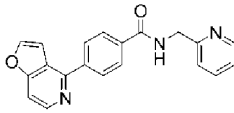
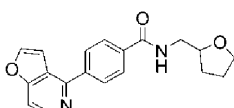
[0235]

[表2-5]

85		N-(シクロヘキシルメチル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	335.2 [M+H] ⁺
86		N-シクロブチル-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	293.2 [M+H] ⁺
87		N-シクロペンチル-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	307.2 [M+H] ⁺
88		N-シクロヘキシル-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	321.2 [M+H] ⁺
89		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-フェニルベンズアミド	315.2 [M+H] ⁺

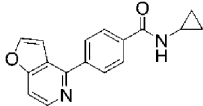
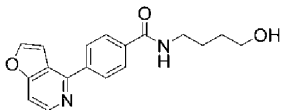
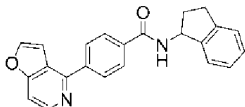
[0236]

[表2-6]

90		4-(フロ[3,2-c]]ピリジン-4-イル) -N-(6-ヒドロキシ ヘキシル)ベンズアミド	339.3 [M+H] ⁺
91		4-(フロ[3,2-c]]ピリジン-4-イル) -N-(2-ヒドロキシ プロシル)ベンズアミド	311.2 [M+H] ⁺
92		4-(フロ[3,2-c]]ピリジン-4-イル) -N-(2-ヒドロキシ -2-メチルプロピル) ベンズアミド	311.2 [M+H] ⁺
93		4-(フロ[3,2-c]]ピリジン-4-イル) -N-(ピリジン-2- イルメチル)ベンズアミ ド	330.2 [M+H] ⁺
94		4-(フロ[3,2-c]]ピリジン-4-イル) -N-[(テトラヒドロ フラン-2-イル)メチ ル]ベンズアミド	323.2 [M+H] ⁺

[0237]

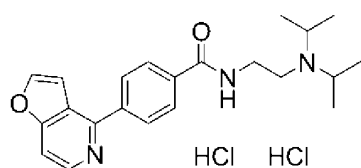
[表2-7]

95		N-シクロプロピル-4- - (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベ ンズアミド	279.2 [M+H] ⁺
96		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- (4-ヒドロキシ ブチル) ベンズアミド	311.2 [M+H] ⁺
97		N- (2, 3-ジヒドロ -1H-インデン-1- イル) -4- (フロ [3 , 2-c] ピリジン-4 -イル) ベンズアミド	355.2 [M+H] ⁺

[0238] 実施例 98

N- [2- (ジイソプロピルアミノ) エチル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド二塩酸塩 [98] (以下、化合物 [98] という) の合成

[0239]



[0240] 化合物 [64-5] (150 mg) のトルエン (1.12 mL) 溶液に、1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン (23.4 mg) 及び N, N-ジイソプロピルエチレンジアミン (488 µL) を室温で加え、80℃で24時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた油状物に4 M塩化

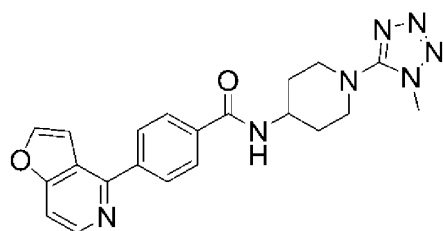
水素の酢酸エチル溶液を加え、生じた固体を濾取することにより表題化合物
(154 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 366.3 [M+H]⁺

[0241] 実施例 99

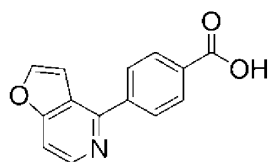
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [99] (以下、化合物 [99] という) の合成

[0242]



[0243] (1) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸 [99-1] (以下、化合物 [99-1] という) の合成

[0244]



[0245] 化合物 [64-5] (3.50 g) のメタノール (44.0 mL) 溶液に、
2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (33.0 mL) を室温に加え、100℃で1
0分間攪拌した。反応混合物に2 M 塩酸 (33.0 mL) を加え、生じた固
体を濾取し、減圧下40℃で乾燥することにより表題化合物 (3.42 g)
を灰色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.72-8.66 (m, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 4H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H).

ESI-MS : 240.3 [M+H]⁺

[0246] (2) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズア

ミド [99] の合成

化合物 [99-1] (10.0 mg) の DMF (150 μ L) 溶液に、DIPEA (8.00 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (20.0 mg) 及び 1-(1-メチル-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩 (14.0 mg) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13.0 mg) を桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.04–7.99 (m, 5H), 7.63 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.22–4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76–3.73 (m, 2H), 3.25–3.18 (m, 2H), 2.13–2.09 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H).

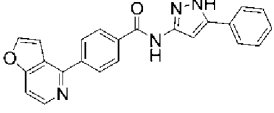
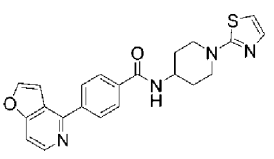
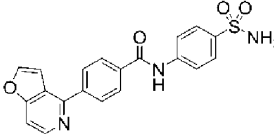
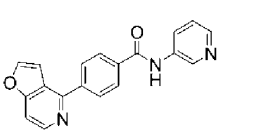
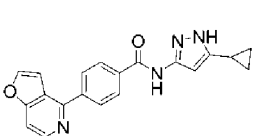
ESI-MS: 404.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0247] 実施例 100～117

実施例 99 の工程 (2) に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 100～117 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

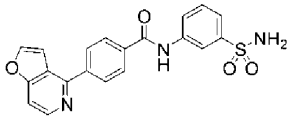
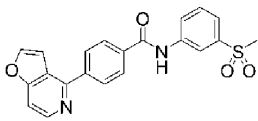
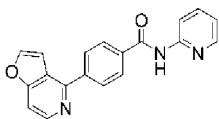
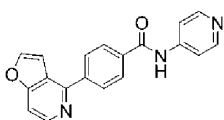
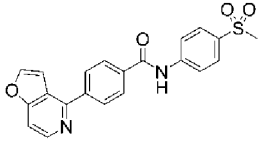
[0248]

[表3-1]

実施例	構造	名称	ESI-MS
100		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド	381.3 [M+H] ⁺
101		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	405.3 [M+H] ⁺
102		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-スルファモイルフェニル)ベンズアミド	394.3 [M+H] ⁺
103		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	316.3 [M+H] ⁺
104		N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	345.3 [M+H] ⁺

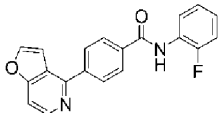
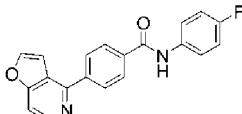
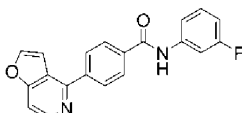
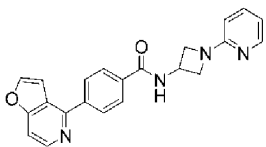
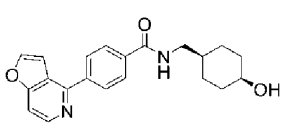
[0249]

[表3-2]

105		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- (3-スルファモ イルフェニル) ベンズア ミド	394.3 [M+H] ⁺
106		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- [3- (メチルス ルホニル) フェニル] ベ ンズアミド	393.3 [M+H] ⁺
107		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- (ピリジン-2- イル) ベンズアミド	316.3 [M+H] ⁺
108		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- (ピリジン-4- イル) ベンズアミド	316.3 [M+H] ⁺
109		4- (フロ [3, 2-c]] ピリジン-4-イル) -N- [4- (メチルス ルホニル) フェニル] ベ ンズアミド	393.3 [M+H] ⁺

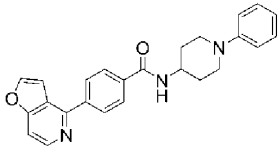
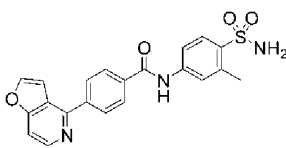
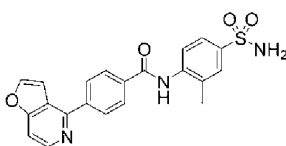
[0250]

[表3-3]

110		N-(2-フルオロフェニル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	333.3 [M+H] ⁺
111		N-(4-フルオロフェニル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	333.3 [M+H] ⁺
112		N-(3-フルオロフェニル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	333.3 [M+H] ⁺
113		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]ベンズアミド	371.4 [M+H] ⁺
114		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]ベンズアミド	351.4 [M+H] ⁺

[0251]

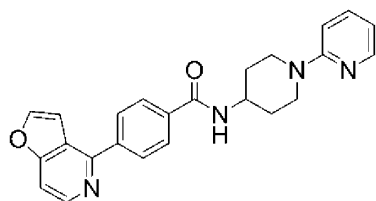
[表3-4]

115		4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	398.5 [M+H] ⁺
116		4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(3-メチル-4-スルファモイルフェニル)ベンズアミド	408.4 [M+H] ⁺
117		4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)ベンズアミド	408.4 [M+H] ⁺

[0252] 実施例 118

4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [118] (以下、化合物 [118] という) の合成

[0253]



[0254] 化合物 [99-1] (20.0 mg) の DMF (300 μL) 溶液に、DIPEA (16.0 μL)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (40.0 mg) 及び 1-(ピリジン-2-イル)ピペリジ

ン-4-アミン (19.4 mg) を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13.0 mg) を黄色固体として得た。

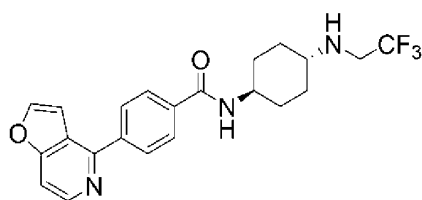
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10–8.03 (m, 3H), 7.99 (dd, $J=6.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 1H), 7.34–7.33 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=6.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.31–4.28 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 1H), 2.95–2.89 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H), 1.58–1.49 (m, 2H).

ESI-MS: 399.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0255] 実施例 119

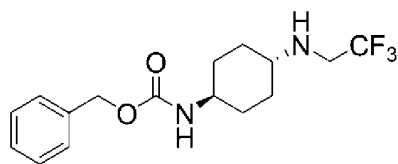
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド [119] (以下、化合物 [119] という) の合成

[0256]



[0257] (1) {trans-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}カルバミン酸ベンジル [119-1] (以下、化合物 [119-1] という) の合成

[0258]



[0259] *trans*-1, 4-シクロヘキサンジアミン (228 mg) の水 (2.00 mL) / 1, 4-ジオキサン (18.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (553 mg) 及びクロロギ酸ベンジル (284 μ L) を0℃で加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣の1, 4-ジオキサン (6.30 mL) 溶液に、D I P E A (220 μ L) 及びトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル (91.0 μ L) を室温で加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (132 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.30 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.58–4.57 (m, 1H) 3.48–3.47 (m, 1H), 3.19 (q, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.04–1.94 (m, 4H), 1.29–1.10 (m, 4H).

ESI-MS: 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0260] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{*trans*-4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド [119] の合成

化合物 [119-1] (117 mg) のエタノール (1.20 mL) 溶液に、10%パラジウム-活性炭素 (19.0 mg) を室温で加え、水素雰囲気下、室温で23時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣のDMF (300 μ L) 溶液に、D I P E A (16.0 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチル

アミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (40.0 mg) 及び化合物 [99-1] (20.0 mg) を室温に加え、室温で21時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.50 mg) を桃色固体として得た。

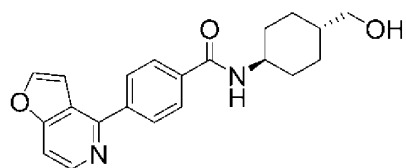
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=6.9, 1.8$ Hz, 2H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=5.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 3.86–3.68 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 2H), 2.41–2.39 (m, 1H), 2.23–2.18 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 4H), 1.42–1.32 (m, 2H), 1.16–1.06 (m, 2H).

ESI-MS: 418.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0261] 実施例120

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]ベンズアミド [120] (以下、化合物 [120] という) の合成

[0262]



[0263] 化合物 [99-1] (191 mg) のDMF (3.20 mL) 溶液に、DIPEA (150 μL)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (377 mg) 及び (trans-4-アミノシクロヘキシル)メタノール (134 mg) を室温に加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（280 mg）を黄色固体として得た。

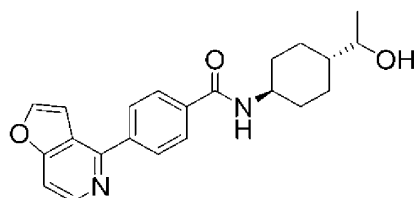
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.74 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 3.79–3.71 (m, 1H), 3.24–3.22 (m, 2H), 1.89–1.87 (m, 2H), 1.80–1.77 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 3H), 1.03–0.94 (m, 2H).

ESI-MS: 351.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0264] 実施例 121

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔trans-4-（1-ヒドロキシエチル）シクロヘキシル〕ベンズアミド[121]（以下、化合物[121]という）の合成

[0265]



[0266] 化合物[120]（250 mg）のジクロロメタン（2.40 mL）溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン（デスマーチンペルヨージナン）（394 mg）を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のTHF（3.00 mL）溶液に、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液（880 μL ）を0℃に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（47.0mg）を桃色固体として得た。

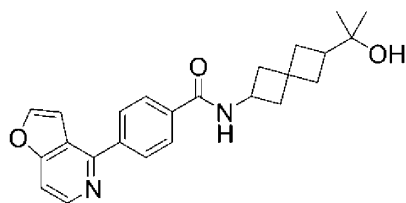
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.33–8.27 (m, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.09–8.03 (m, 2H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=5.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.34–7.33 (m, 1H), 4.28–4.27 (m, 1H), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.35–3.33 (m, 1H), 1.90–1.67 (m, 4H), 1.36–1.02 (m, 8H).

ESI-MS: 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0267] 実施例122

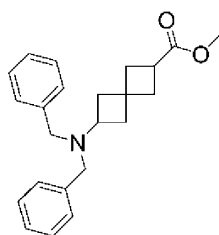
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ベンズアミド[122] (以下、化合物[122]という)の合成

[0268]



[0269] (1) 6-(ジベンジルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸メチル[122-1] (以下、化合物[122-1]という)の合成

[0270]



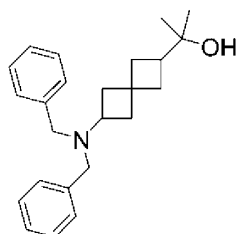
[0271] 6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸メチル (1.00g) のTHF (50.0mL) 溶液に、ジベンジルアミン (1.17mL)

を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.90 g）及び酢酸（34.0 μ L）を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（530 mg）を黄色油状物として得た。

ESI-MS : 351.3 [M+H]⁺

[0272] (2) 2-[6-(ジベンジルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]プロパン-2-オール[122-2]（以下、化合物[122-2]という）の合成

[0273]

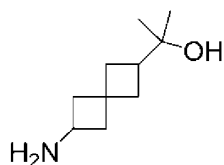


[0274] 化合物[122-1]（530 mg）のジエチルエーテル（20.0 mL）溶液に、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液（6.06 mL）を0℃に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（306 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 351.4 [M+H]⁺

[0275] (3) 2-(6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール[122-3]（以下、化合物[122-3]という）の合成

[0276]



[0277] 化合物[122-2]（306 mg）のエタノール（2.00 mL）溶液

に、20%水酸化パラジウム-活性炭素(30.0mg)を室温に加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより表題化合物(142mg)を茶色油状物として得た。

ESI-MS: 170.3 [M+H]⁺

[0278] (4) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル]ベンズアミド[122]の合成

化合物[99-1](20mg)のDMF(0.30mL)溶液に、DIPPEA(16μL)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート(40mg)及び化合物[122-3](18mg)を室温に加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(8.2mg)を黄色固体として得た。

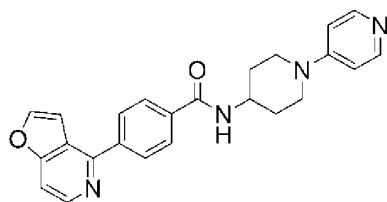
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64(d, J=5.9 Hz, 1H), 8.56-8.51(m, 1H), 8.22-8.20(m, 1H), 8.11-8.02(m, 2H), 8.01-7.94(m, 2H), 7.70-7.69(m, 1H), 7.34-7.33(m, 1H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.96(s, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 2.12-2.06(m, 4H), 1.99-1.88(m, 4H), 0.94(s, 3H), 0.92(s, 3H).

ESI-MS: 391.4 [M+H]⁺

[0279] 実施例123

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド[123](以下、化合物[123]という)の合成

[0280]



[0281] 化合物 [99-1] (35 mg) の DMF (0.50 mL) 溶液に、D I P E A (85 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (56 mg) 及び 4-アミノ-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン二塩酸塩 (20 mg) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (10 mg) を黄色固体として得た。

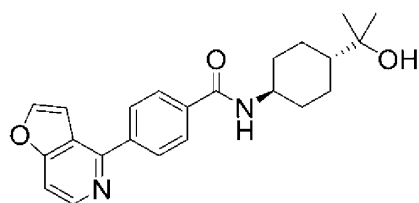
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.13–4.03 (m, 1H), 3.99–3.96 (m, 2H), 3.00–2.94 (m, 2H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 2H).

ESI-MS: 399.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0282] 実施例 124

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [124] (以下、化合物 [124] という) の合成

[0283]



[0284] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (336 mg) のエタノール (5.20 mL) / 水 (5.20 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (808 mg)、炭酸カリウム (375 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (54.2 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (588 mg) を白色固体として得た。

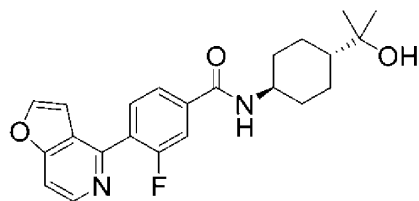
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.81–3.66 (m, 1H), 2.00–1.70 (m, 4H), 1.47–1.25 (m, 2H), 1.24–0.92 (m, 9H).

ESI-MS: 379.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0285] 実施例 125

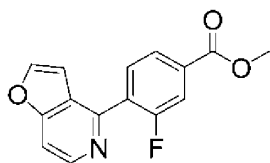
3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [125] (以下、化合物 [125] という) の合成

[0286]



[0287] (1) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル[125-1] (以下、化合物[125-1]という)の合成

[0288]



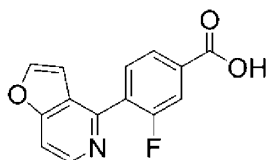
[0289] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン(154 mg)のメタノール(1.65 mL)／水(1.65 mL)溶液に、2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(257 mg)、炭酸カリウム(180 mg)及び[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(11)(26.0 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(242 mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.89–6.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

ESI-MS: 272.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0290] (2) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸[125-2] (以下、化合物[125-2]という)の合成

[0291]



[0292] 化合物[125-1](242 mg)のメタノール(8.8 mL)溶液に、

2 M水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 mL) を室温に加え、60℃で20分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (191 mg) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.90–7.81 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.08–6.94 (m, 1H).

ESI-MS: 258.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0293] (3) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [125] の合成

化合物 [125-2] (51 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIPA (37 μL) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (94 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (41 mg) を室温に加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (65 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.61 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.91–7.75 (m, 4H), 7.01–6.90 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.85–3.64 (m, 1H), 1.99–1.73 (m, 4H), 1.40–1.24 (m, 2H),

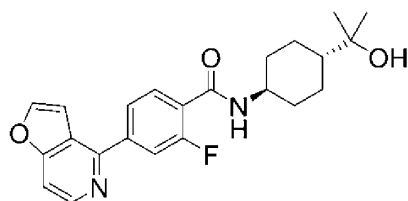
1. 25-0.92 (m, 9H).

ESI-MS: 397.4 [M+H]⁺

[0294] 実施例 126

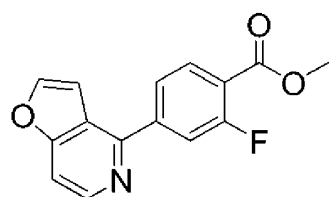
2-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [126] (以下、化合物 [126] という) の合成

[0295]



[0296] (1) 2-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [126-1] (以下、化合物 [126-1] という) の合成

[0297]



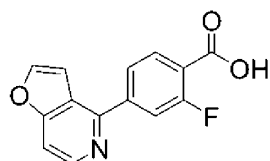
[0298] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (154 mg) のメタノール (1.65 mL) / 水 (1.65 mL) 溶液に、3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (257 mg)、炭酸カリウム (180 mg) 及び [1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム (11) (26.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (208 mg) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS: 272.2 [M+H]⁺

[0299] (2) 2-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息

香酸 [126-2] (以下、化合物 [126-2] という) の合成

[0300]



[0301] 化合物 [126-1] (208 mg) のメタノール (7.6 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 mL) を室温に加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (111 mg) を灰色固体として得た。

ESI-MS: 258.2 [M+H]⁺

[0302] (3) 2-フルオロ-4-(フロ [3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [126] の合成

化合物 [126-2] (51 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIPPEA (37 μL) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (94 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (41 mg) を室温に加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (74 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.91 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=11.4, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 4.03 (

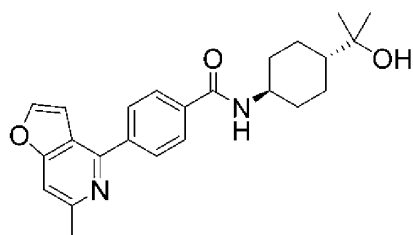
s, 1 H), 3.75–3.61 (m, 1 H), 2.00–1.73 (m, 4 H), 1.36–0.93 (m, 11 H).

ESI-MS: 397.4 [M+H]⁺

[0303] 実施例 127

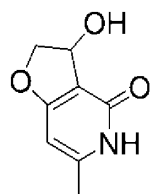
N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [127] (以下、化合物 [127] という) の合成

[0304]



[0305] (1) 3-ヒドロキシ-6-メチル-3, 5-ジヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン-4(2H)-オン [127-1] (以下、化合物 [127-1] という) の合成

[0306]



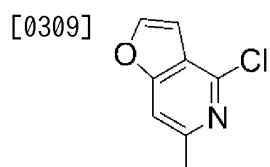
[0307] 2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルピリジン (528 mg) のアセトン (42 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.75 g) を室温に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に40%クロロアセトアルデヒド水溶液 (4.15 mL) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えた。生じた固体を濾取し、減圧乾燥することにより表題化合物 (267 mg) を茶色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.10 (br, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 5.28 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 5.06–5.01 (m, 1 H), 4.44 (dd, J=10.5, 6.4 Hz,

1 H), 4. 23 (d d, J = 10. 3, 2. 1 Hz, 1 H), 2. 13 (s, 3 H).

ESI-MS: 168. 2 [M+H]⁺

[0308] (2) 4-クロロ-6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン[127-2]
(以下、化合物[127-2]という)の合成



[0310] 化合物[127-1] (266 mg) に、塩化ホスホリル (4. 00 mL) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (152 mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7. 61 (d, J = 2. 3 Hz, 1 H), 7. 23 (s, 1 H), 6. 83 (d d, J = 2. 3, 0. 9 Hz, 1 H), 2. 63 (s, 3 H).

ESI-MS: 168. 1 [M+H]⁺

[0311] (3) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[127]の合成

化合物[127-2] (37 mg) のエタノール (1. 0 mL) / 水 (1. 0 mL) 溶液に、化合物[2-1] (78 mg)、炭酸カリウム (36 mg) 及び[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (6. 5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（60 mg）を白色固体として得た。

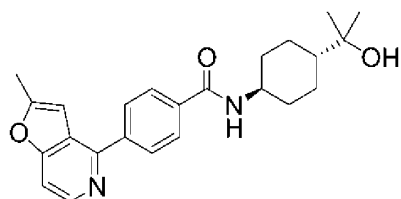
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.80–3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.95–1.76 (m, 4H), 1.41–1.26 (m, 2H), 1.23–0.95 (m, 9H).

ESI-MS: 393.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0312] 実施例 128

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(2-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [128] (以下、化合物 [128] という) の合成

[0313]



[0314] 4-クロロ-2-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン (37 mg) のエタノール (1.0 mL) / 水 (1.0 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (78 mg)、炭酸カリウム (36 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (6.5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (55 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.50 (d, $J=5.5$

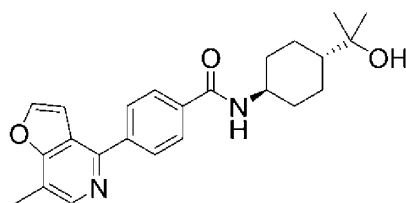
H z, 1 H), 8.30 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J=5.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.04–6.96 (m, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 3.81–3.64 (m, 1 H), 2.52 (d, J=0.9 Hz, 3 H), 1.96–1.75 (m, 4 H), 1.40–1.25 (m, 2 H), 1.24–0.92 (m, 9 H).

ESI-MS: 393.4 [M+H]⁺

[0315] 実施例 129

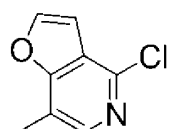
N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [129] (以下、化合物 [129] という) の合成

[0316]



[0317] (1) 4-クロロ-7-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン [129-1] (以下、化合物 [129-1] という) の合成

[0318]



[0319] 7-ブロモ-4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (116 mg) の1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (163 mg)、PdCl₂(dppf) (36.6 mg) 及び2, 4, 6-トリメチルボロキシン (70.0 μL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (40.2 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H).

ESI-MS: 168.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0320] (2) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [129] の合成

化合物 [129-1] (37mg) のエタノール (1.0mL) / 水 (1.0mL) 溶液に、化合物 [2-1] (78mg)、炭酸カリウム (36mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (6.5mg) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (48mg) を白色固体として得た。

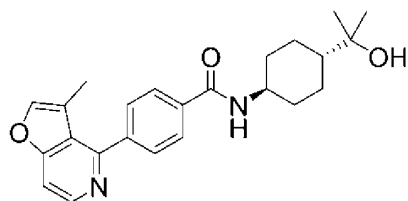
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.82-3.59 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.01-1.64 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.25-0.93 (m, 9H).

ESI-MS: 393.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0321] 実施例 130

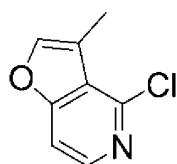
N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(3-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [130] (以下、化合物 [130] という) の合成

[0322]



[0323] (1) 4-クロロ-3-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン [130-1]
(以下、化合物 [130-1] という) の合成

[0324]



[0325] 3-ブロモ-4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (41.6 mg) の 1, 4-ジオキサン (3.6 mL) 溶液に、炭酸セシウム (70.0 mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14.6 mg) 及び 2, 4, 6-トリメチルボロキシン (30.0 μL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間撹拌した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.3 mg) 及び 2, 4, 6-トリメチルボロキシン (30.0 μL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (14.1 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS: 168.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0326] (2) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(3-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [130] の合成

化合物 [130-1] (20 mg) のエタノール (0.60 mL) / 水 (0.60 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (45 mg)、炭酸カリウム (21 mg) 及び [1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム (II) (4.9 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃

で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(18mg)を白色固体として得た。

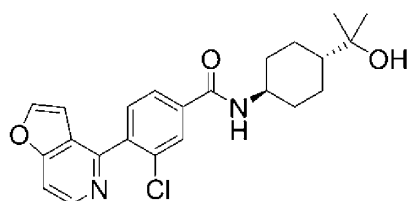
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.03–7.91 (m, 3H), 7.75–7.60 (m, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.80–3.66 (m, 1H), 1.96–1.76 (m, 7H), 1.41–1.25 (m, 2H), 1.24–0.96 (m, 9H).

ESI-MS: 393.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0327] 実施例131

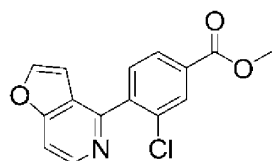
3-クロロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[131] (以下、化合物[131]という)の合成

[0328]



[0329] (1) 3-クロロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル[131-1] (以下、化合物[131-1]という)の合成

[0330]



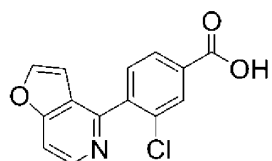
[0331] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン(154mg)の1, 4-ジオキサン(4.0mL)/水(1.0mL)溶液に、2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(279mg)、リン酸三カリウム(425mg)及びPdCl₂(dppf)(73.2mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エ

チルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。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にて精製することにより表題化合物（103mg）を白色固体として得た。

ESI-MS: 288.2 [M+H]⁺

[0332] (2) 3-クロロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸[131-2]（以下、化合物[131-2]という）の合成

[0333]



[0334] 化合物[131-1]（31mg）のメタノール（2.2mL）溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液（1.1mL）を室温に加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物（28mg）を白色固体として得た。

ESI-MS: 274.2 [M+H]⁺

[0335] (3) 3-クロロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[131]の合成

化合物[131-2]（28mg）のDMF（1.0mL）溶液に、DIPPEA（19μL）及び（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（47mg）を室温に加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール（21mg）を室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（31mg）を白色固体として得た。

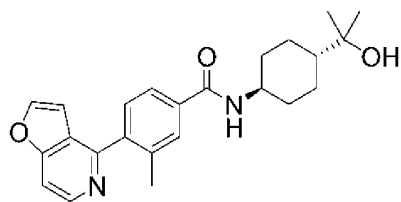
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.85–6.79 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.79–3.66 (m, 1H), 2.03–1.74 (m, 4H), 1.39–1.25 (m, 2H), 1.24–0.94 (m, 9H).

ESI-MS: 413.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0336] 実施例 132

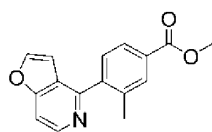
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-3-メチルベンズアミド [132] (以下、化合物 [132] という) の合成

[0337]



[0338] (1) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-メチル安息香酸メチル [132-1] (以下、化合物 [132-1] という) の合成

[0339]



[0340] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (154 mg) のメタノール (2.5 mL) / 水 (2.5 mL) 溶液に、3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸メチル (359 mg)、炭酸カリウム (180 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (II) (26.0 mg)

を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(272mg)を黄色固体として得た。

ESI-MS: 268.1 [M+H]⁺

[0341] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-3-メチルベンズアミド[132]の合成

化合物[132-1]から、実施例131の工程(2)及び(3)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

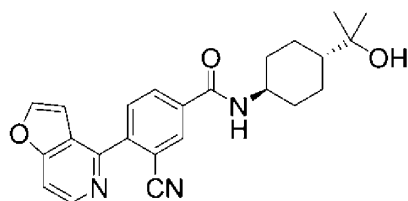
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.79-3.65 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.23-0.97 (m, 9H).

ESI-MS: 393.4 [M+H]⁺

[0342] 実施例133

3-シアノ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[133] (以下、化合物[133]という)の合成

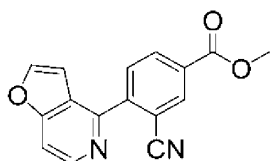
[0343]



[0344] (1) 3-シアノ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香

酸メチル [133-1] (以下、化合物 [133-1] という) の合成

[0345]



[0346] 4-クロロフロ [3, 2-c] ピリジン (41 mg) の1, 2-ジメトキシエタン (2.6 mL) 溶液に、3-シアノ-4-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸メチル (83 mg)、フッ化セシウム (88 mg) 及びビス [ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン] ジクロロパラジウム (11) (9.3 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (34 mg) を黄白色固体として得た。

ESI-MS: 279.3 [M+H]⁺

[0347] (2) 3-シアノ-4-((フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド [133] の合成

化合物 [133-1] から、実施例131の工程 (2) 及び (3) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

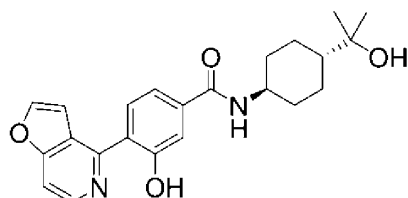
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32-8.22 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 2H), 1.24-0.93 (m, 9H).

ESI-MS: 404.4 [M+H]⁺

[0348] 実施例 134

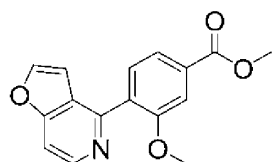
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[134] (以下、化合物[134]という)の合成

[0349]



[0350] (1) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-メトキシ安息香酸メチル[134-1] (以下、化合物[134-1]という)の合成

[0351]

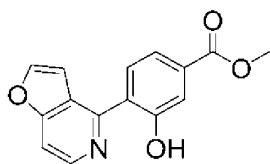


[0352] 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン(76.8 mg)のメタノール(1.25 mL)/水(1.25 mL)溶液に、2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(137 mg)、炭酸カリウム(89.8 mg)及び[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(11)(13.0 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(117 mg)を黄白色固体として得た。

ESI-MS: 284.3 [M+H]⁺

[0353] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル[134-2] (以下、化合物[134-2]という)の合成

[0354]



[0355] 化合物 [134-1] (56 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1 M 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (989 μ L) を 0°C で加え、0°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (10 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 270.3 [M+H]⁺

[0356] (3)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [134] の合成

化合物 [134-2] から、実施例 131 の工程 (2) 及び (3) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

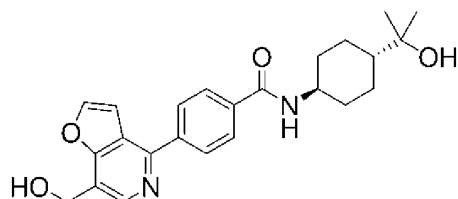
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.57 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.64–7.55 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.77–3.62 (m, 1H), 1.94–1.76 (m, 4H), 1.39–0.98 (m, 11H)。

ESI-MS : 395.4 [M+H]⁺

[0357] 実施例 135

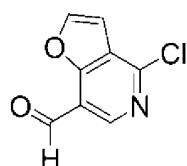
4-[7-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [135] (以下、化合物 [135] という) の合成

[0358]



[0359] (1) 4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン-7-カルボアルデヒド [135-1] (以下、化合物[135-1]という)の合成

[0360]



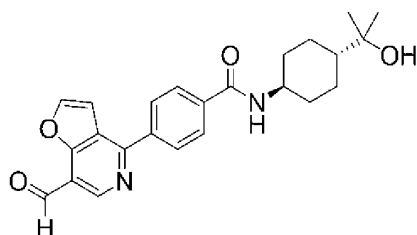
[0361] 7-ブロモ-4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (233 mg) の THF (5.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1.3 M イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体の THF 溶液 (1.15 mL) を室温で加え、室温で 20 分間撹拌した。次いで、N-ホルミルピペリジン (222 μ L) を室温で加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (155 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

ESI-MS: 182.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0362] (2) 4-(7-ホルミルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [135-2] (以下、化合物[135-2]という)の合成

[0363]



[0364] 化合物[135-1] (72.6 mg) の1,4-ジオキサン (3.2 mL) / 水 (0.8 mL) 溶液に、化合物[2-1] (155 mg)、リン酸三カリウム (170 mg) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16.3 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で15分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (139 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.37 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.80–3.66 (m, 1H), 1.97–1.71 (m, 4H), 1.42–1.26 (m, 2H), 1.24–0.94 (m, 9H).

ESI-MS: 407.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0365] (3) 4-[7-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[135]の合成

化合物[135-2] (20 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.7 mg) を室温に加え、室温で20分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにて精製することにより表題化合物 (17 mg) を白色固体として得た。

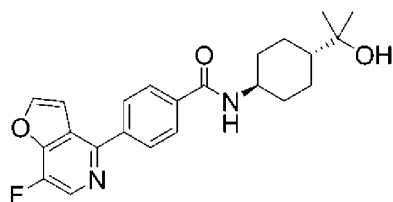
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.46 (br, 1H), 4.86 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.79–3.65 (m, 1H), 1.96–1.75 (m, 4H), 1.43–1.24 (m, 2H), 1.24–0.96 (m, 9H).

ESI-MS: 409.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0366] 実施例 136

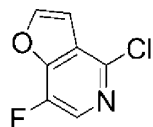
4-(7-フルオロフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [136] (以下、化合物 [136] という) の合成

[0367]



[0368] (1) 4-クロロ-7-フルオロフロ[3, 2-c]ピリジン [136-1] (以下、化合物 [136-1] という) の合成

[0369]



[0370] 7-ブロモ-4-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン (47 mg) の THF (0.50 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1.3 M イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体の THF 溶液 (0.23 mL) を 0℃ で加え、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタン (0.50 mL) を室温で加え、0℃ に冷却した。次いで、N-フルオロ

ベンゼンスルホンイミド (95 mg) のジクロロメタン (0.50 mL) 溶液を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.7 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=2.5, 2.5$ Hz, 1H).

[0371] (2) 4-(7-フルオロフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [136] の合成

化合物 [136-1] (5.5 mg) のエタノール (0.50 mL) / 水 (0.50 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (12 mg)、炭酸カリウム (5.8 mg) 及び [1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (1.0 mg) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (7.4 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.64 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.09-7.95 (m, 4H), 7.47 (dd, $J=2.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.24-0.92 (m, 9H).

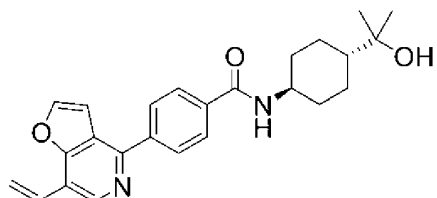
ESI-MS: 397.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0372] 実施例 137

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキ

シル] - 4 - (7-ビニルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル) ベンズ
アミド [137] (以下、化合物 [137] という) の合成

[0373]



[0374] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (237 mg) の THF (2.7 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (74.5 mg) を室温で加え、室温で5分間攪拌した。次いで、反応混合物に化合物 [135-2] (54.0 mg) の THF (1.8 mL) 溶液を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (29.1 mg) を白色固体として得た。

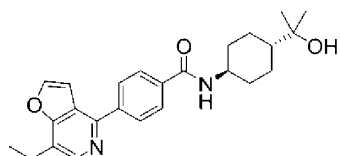
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.65 (s, 1H), 8.36–8.27 (m, 2H), 8.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=17.8, 11.9$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J=17.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=11.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.79–3.66 (m, 1H), 1.95–1.76 (m, 4H), 1.39–1.26 (m, 2H), 1.23–0.99 (m, 9H).

ESI-MS: 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0375] 実施例 138

4-(7-エチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル) -N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル] ベンズ
アミド [138] (以下、化合物 [138] という) の合成

[0376]



[0377] 化合物 [137] (15 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、5 % パラジウム-活性炭素 (15 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ過し、減圧濃縮した。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にて精製することにより表題化合物 (7.2 mg) を白色固体として得た。

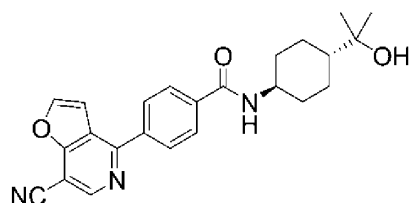
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.83–3.65 (m, 1H), 2.94 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.96–1.76 (m, 4H), 1.42–1.25 (m, 5H), 1.24–0.90 (m, 9H).

ESI-MS: 407.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0378] 実施例 139

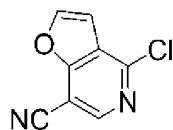
4-(7-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [139] (以下、化合物 [139] という) の合成

[0379]



[0380] (1) 4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル [139-1] (以下、化合物 [139-1] という) の合成

[0381]



[0382] [135-1] (54.5 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (31.3 mg) 及びトリエチルアミン (62.7 μ L) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。次いで、1.7 M プロピルホスホン酸無水物の酢酸エチル溶液 (265 μ L) を室温に加え、100℃で7時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (45.9 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 179.2 [M+H]⁺

[0383] (2) 4-(7-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [139] の合成

化合物 [139-1] (44.6 mg) のエタノール (1.25 mL) / 水 (1.25 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (96.8 mg)、炭酸カリウム (44.9 mg) 及び [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (8.1 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (60.4 mg) を白色固体として得た。

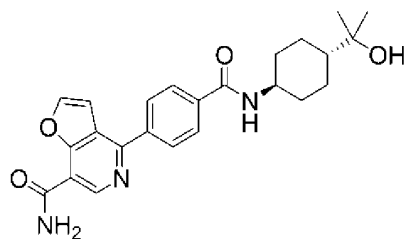
ESI-MS : 404.3 [M+H]⁺

[0384] 実施例 140

4-(4-{[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]カルバモイル}フェニル)フロ[3,2-c]ピリジン-7

ーカルボキサミド [140] (以下、化合物 [140] という) の合成

[0385]



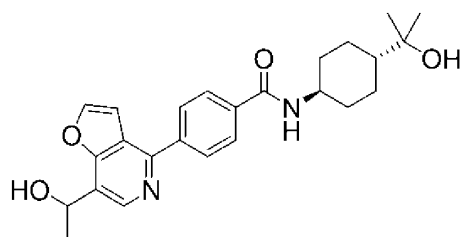
[0386] 化合物 [139] (19.6 mg) の *tert*-ブタノール (972 μ L) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (81.8 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、40℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣にエタノール及び水を加えた。固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (17.1 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 422.3 [M+H]⁺

[0387] 実施例 141

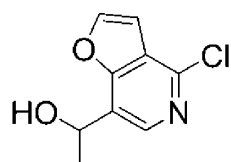
4-[7-(1-ヒドロキシエチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[*trans*-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [141] (以下、化合物 [141] という) の合成

[0388]



[0389] (1) 1-(4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オール [141-1] (以下、化合物 [141-1] という) の合成

[0390]



[0391] 化合物 [135-1] (10.7 mg) の THF (1.2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、3 M メチルマグネシウムクロリドの THF 溶液 (39 μ L) を 0°C で加え、0°C で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.4 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS : 198.2 [M+H]⁺

[0392] (2) 4-[7-(1-ヒドロキシエチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [141] の合成

化合物 [141-1] (9.4 mg) のエタノール (0.48 mL) / 水 (0.48 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (18 mg)、炭酸カリウム (8.6 mg) 及び [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (1.6 mg) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (16 mg) を白色固体として得た。

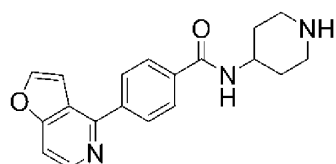
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.24-0.92 (m, 9H).

ESI-MS : 423.3 [M+H]⁺

[0393] 実施例 142

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-（ピペリジン-4-イル）ベンズアミド [142]（以下、化合物 [142] という）の合成

[0394]



[0395] 化合物 [99-1] (500 mg) の DMF (7.00 mL) 溶液に、DIPEA (392 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (986 mg) 及び 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (461 mg) を室温に加え、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン (20.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (14.0 mL) を室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を 0℃ に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (420 mg) を白色固体として得た。

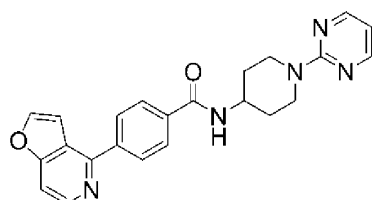
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24–8.23 (m, 1H), 8.12–8.05 (m, 2H), 8.04–7.98 (m, 2H), 7.72 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.31–3.30 (m, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 1.76–1.72 (m, 2H), 2.05 (br, 1H), 1.47–1.39 (m, 2H).

ESI-MS: 322.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0396] 実施例 143

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔1-（ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕ベンズアミド〔143〕（以下、化合物〔143〕という）の合成

[0397]



[0398] 化合物〔142〕（20.0mg）のNMP（300 μ L）溶液に、炭酸カリウム（77.0mg）及び2-クロロピリミジン（32.0mg）を室温に加え、140℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（14.0mg）を白色固体として得た。

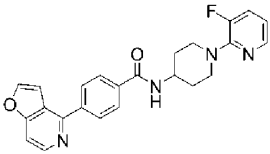
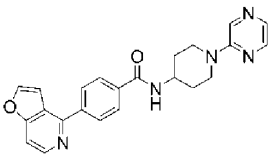
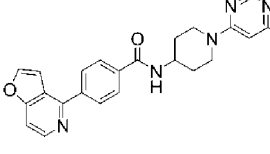
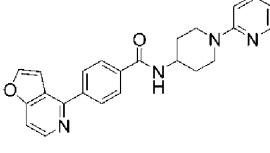
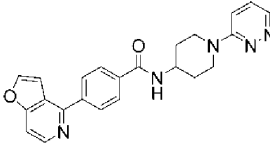
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.58（d, $J=5.5$ Hz, 1H）, 8.41（d, $J=7.3$ Hz, 1H）, 8.36（d, $J=5.0$ Hz, 2H）, 8.24（d, $J=2.3$ Hz, 1H）, 8.09（d, $J=8.2$ Hz, 2H）, 8.01（d, $J=8.2$ Hz, 2H）, 7.72（dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H）, 7.36（d, $J=2.3$ Hz, 1H）, 6.61（t, $J=4.8$ Hz, 1H）, 4.67–4.64（m, 2H）, 4.19–4.11（m, 1H）, 3.06–3.00（m, 2H）, 1.91–1.87（m, 2H）, 1.55–1.46（m, 2H）.

ESI-MS : 400.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0399] 実施例 144～170

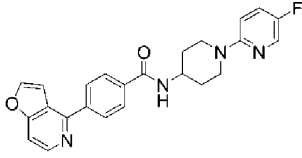
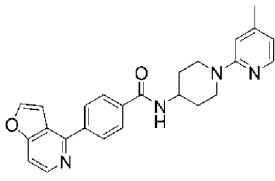
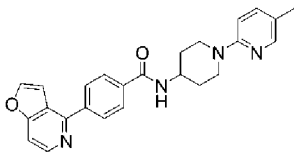
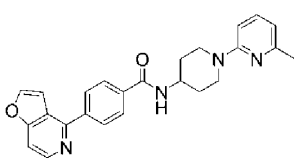
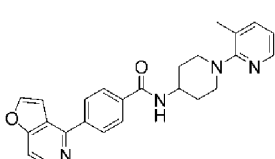
実施例 143 に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 144～170 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

[0400] [表4-1]

実施例	構造	名称	ESI-MS
144		N-[1-(3-フル オロピリジン-2-イ ル)ピペリジン-4- イル]-4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズア ミド	417.4 [M+H] ⁺
145		4-(フロ [3, 2- c]ピリジン-4-イ ル)-N-[1-(ピ ラジン-2-イル)ピ ペリジン-4-イル] ベンズアミド	400.4 [M+H] ⁺
146		N-[1-(6-クロ ロピリミジン-4-イ ル)ピペリジン-4- イル]-4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズア ミド	434.4 [M+H] ⁺
147		N-[1-(6-フル オロピリジン-2-イ ル)ピペリジン-4- イル]-4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズア ミド	417.4 [M+H] ⁺
148		N-[1-(6-クロ ロピリダジン-3-イ ル)ピペリジン-4- イル]-4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズア ミド	434.4 [M+H] ⁺

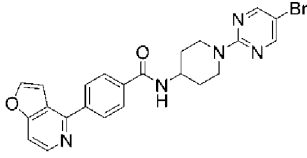
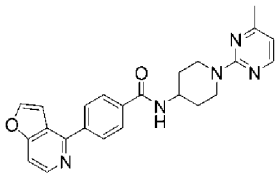
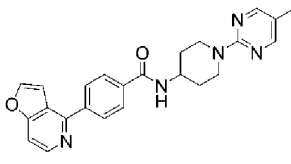
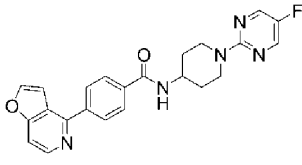
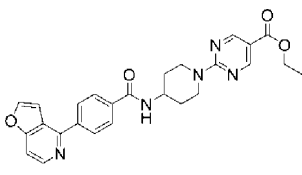
[0401]

[表4-2]

149		N-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド	417.4 [M+H] ⁺
150		4-(4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-[1-(4-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	413.4 [M+H] ⁺
151		4-(4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-[1-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	413.4 [M+H] ⁺
152		4-(4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	413.4 [M+H] ⁺
153		4-(4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-[1-(3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	413.4 [M+H] ⁺

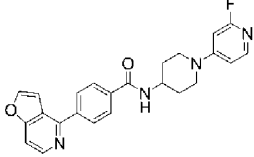
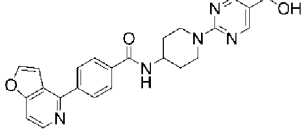
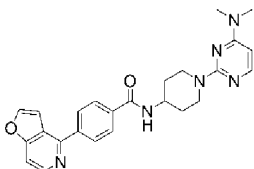
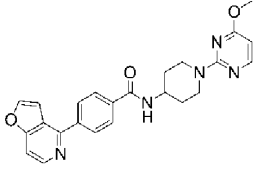
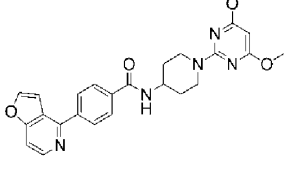
[0402]

[表4-3]

154		N-[1-(5-ブロモ ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4-(フロ[3, 2- c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド	478.3 [M+H] ⁺
155		4-(フロ[3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[1-(4-メチ ルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド	414.4 [M+H] ⁺
156		4-(フロ[3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[1-(5-メチ ルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド	414.5 [M+H] ⁺
157		N-[1-(5-フルオ ロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4-(フロ[3, 2- c]ピリジン-4-イ ル)ベンズアミド	418.4 [M+H] ⁺
158		2-{4-[4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズアミ ド]ピペリジン-1-イ ル}ピリミジン-5-カ ルボン酸エチル	472.5 [M+H] ⁺

[0403]

[表4-4]

159		N- [1- (2-フルオロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	417.4 [M+H] ⁺
160		4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- {1- [5- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} ベンズアミド	430.4 [M+H] ⁺
161		N- {1- [4- (ジメチルアミノ) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド	443.5 [M+H] ⁺
162		4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド	430.4 [M+H] ⁺
163		N- [1- (4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル)] ベンズアミド	460.5 [M+H] ⁺

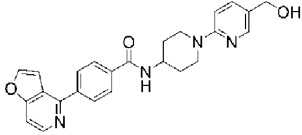
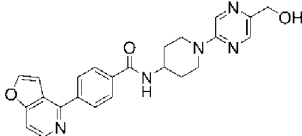
[0404]

[表4-5]

164		N-[1-(4-シアノ ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) ベンズアミド	425.4 [M+H] ⁺
165		N-[1-(2-クロロ ピリジン-4-イル)ピ ペリジン-4-イル]- 4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) ベンズアミド	433.4 [M+H] ⁺
166		N-[1-(2-シアノ ピリジン-4-イル)ピ ペリジン-4-イル]- 4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) ベンズアミド	424.4 [M+H] ⁺
167		2-{4-[4-(フロ [3, 2-c]ピリジン -4-イル)ベンズアミ ド]ピペリジン-1-イ ル}ピリジン-4-カル ボン酸メチル	458.3 [M+H] ⁺
168		4-(フロ[3, 2-c]]ピリジン-4-イル) -N-[1-(5-メト キシピリジン-2-イ ル)ピペリジン-4-イ ル]ベンズアミド	430.3 [M+H] ⁺

[0405]

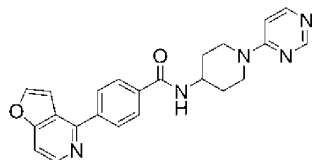
[表4-6]

169		4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド}	429.3 [M+H] ⁺
170		4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド}	430.4 [M+H] ⁺

[0406] 実施例171

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [171] (以下、化合物 [171] という) の合成

[0407]



[0408] 化合物 [146] (20 mg) のエタノール (0.50 mL) 溶液に、10%パラジウム-活性炭素 (2.0 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で23時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

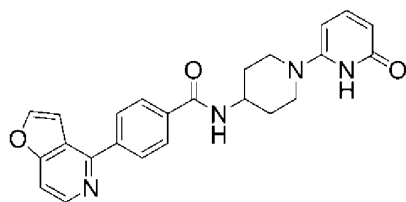
ESI-MS : 400.5 [M+H]⁺

[0409] 実施例172

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズア

ミド [172] (以下、化合物 [172] という) の合成

[0410]



[0411] 化合物 [147] (10 mg) の 1, 4-ジオキサン (0.20 mL) 溶液に、5 M 塩酸 (0.20 mL) を室温で加え、室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

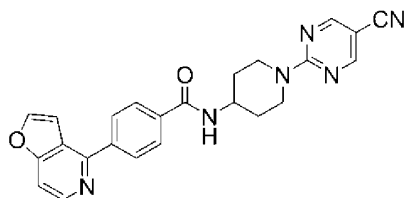
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.01–7.99 (m, 5H), 7.63 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H), 5.90–5.88 (m, 2H), 4.18–4.14 (m, 1H), 3.92–3.89 (m, 2H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.18–2.06 (m, 2H), 1.79–1.74 (m, 2H).

ESI-MS: 415.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0412] 実施例 173

N-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [173] (以下、化合物 [173] という) の合成

[0413]



[0414] 化合物 [154] (13.4 mg) の DMF (0.60 mL) 溶液に、シ

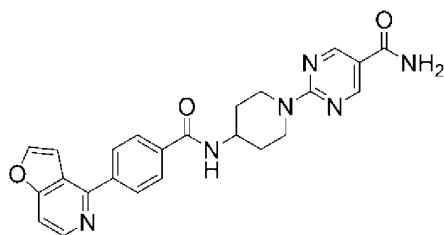
アン化亜鉛（6.6 mg）及びPd（PPh₃）₄（6.5 mg）を室温に加え、アルゴン雰囲気下、マイクロ波反応装置を用いて120℃で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（5.6 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 425.4 [M+H]⁺

[0415] 実施例 174

2- {4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ピペリジン-1-イル} ピリミジン-5-カルボキサミド [174]（以下、化合物 [174] という）の合成

[0416]



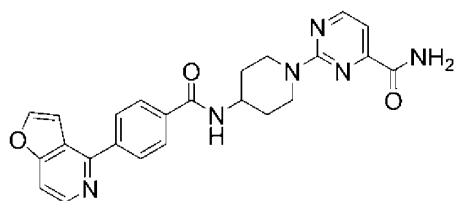
[0417] 化合物 [173]（14.6 mg）のtert-ブタノール（0.60 mL）溶液に、カリウムtert-ブトキシド（93.0 mg）を室温に加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（5.5 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 443.4 [M+H]⁺

[0418] 実施例 175

2- {4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ピペリジン-1-イル} ピリミジン-4-カルボキサミド [175]（以下、化合物 [175] という）の合成

[0419]



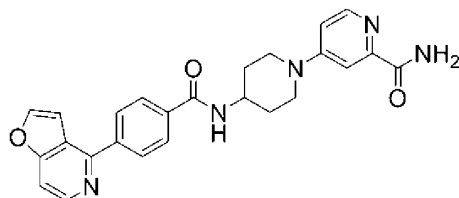
[0420] 化合物[164] (10.6 mg) の *tert*-ブタノール (0.50 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (67.0 mg) を室温に加え、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.8 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 443.4 [M+H]⁺

[0421] 実施例 176

4- {4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ピペリジン-1-イル} ピコリンアミド [176] (以下、化合物[176] という) の合成

[0422]



[0423] 化合物[166] (7.8 mg) の *tert*-ブタノール (0.40 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (50 mg) を室温に加え、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.4 mg) を白色固体として得た。

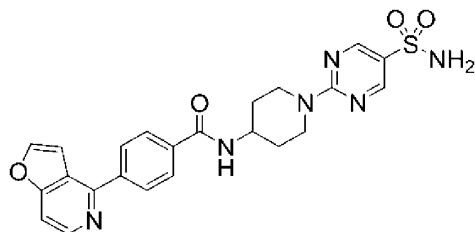
ESI-MS : 442.4 [M+H]⁺

[0424] 実施例 177

4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (5-スルフ

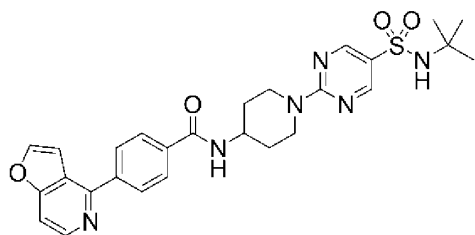
ァモイルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド [177] (以下、化合物 [177] という) の合成

[0425]



[0426] (1) N-(1-{5-[N-(tert-ブチル)スルファモイル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [177-1] (以下、化合物 [177-1] という) の合成

[0427]



[0428] 2-クロロピリミジン-5-スルホニルクロリド (100 mg) の THF (1.50 mL) 溶液に、tert-ブチルアミン (60.0 μ L) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣の DMSO (150 μ L) 溶液に、炭酸カリウム (10.0 mg) 及び化合物 [142] (10.0 mg) を室温で加え、140℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.6 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 535.3 [M+H]⁺

[0429] (2) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(5-スルファモイルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [177] の合成

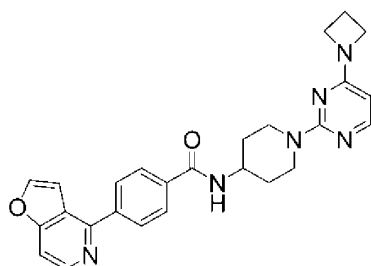
化合物 [177-1] (9.60 mg) の酢酸エチル (200 μ L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (200 μ L) を室温に加え、80°Cで2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (0.73 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 479.4 [M+H]⁺

[0430] 実施例 178

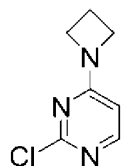
N- {1- [4- (アゼチジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [178] (以下、化合物 [178] という) の合成

[0431]



[0432] (1) 4- (アゼチジン-1-イル) -2-クロロピリミジン [178-1] (以下、化合物 [178-1] という) の合成

[0433]



[0434] 2, 4-ジクロロピリミジン (100 mg) のTHF (1.00 mL) 溶液に、炭酸セシウム (437 mg) 及びアゼチジン塩酸塩 (69.0 mg) を室温に加え、60°Cで19時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15.5 mg) を白色固体とし

て得た。

ESI-MS : 170.2 [M+H]⁺

[0435] (2) N- {1- [4- (アゼチジン-1-イル) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [178] の合成

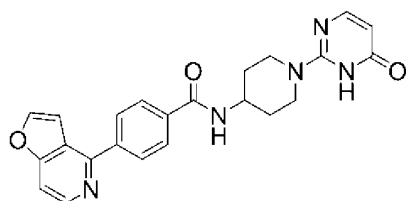
化合物 [142] (27.0 mg) のNMP (300 μL) 溶液に、炭酸セシウム (59.0 mg) 及び化合物 [178-1] (15.5 mg) を室温で加え、140℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (12.2 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 455.4 [M+H]⁺

[0436] 実施例 179

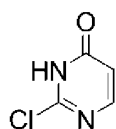
4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド [179] (以下、化合物 [179] という) の合成

[0437]



[0438] (1) 2-クロロピリミジン-4 (3H) -オン [179-1] (以下、化合物 [179-1] という) の合成

[0439]



[0440] 2, 4-ジクロロピリミジン (1.00 g) に、5 M水酸化ナトリウム水溶液 (2.68 mL) を室温で加え、80℃で4時間撹拌した。反応混合物に5 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（780 mg）を黄色固体として得た。

ESI-MS : 131.1 [M+H]⁺

[0441] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [179] の合成

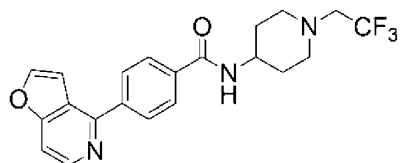
化合物 [142] (20 mg) の NMP (0.30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (56 mg) 及び化合物 [179-1] (23 mg) を室温に加え、140℃で17時間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (7.5 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 416.4 [M+H]⁺

[0442] 実施例 180

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [180] (以下、化合物 [180] という) の合成

[0443]



[0444] 化合物 [142] (10 mg) の 1, 4-ジオキサン (0.30 mL) 溶液に、DIPEA (16 μL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (5.4 μL) を室温に加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (8.5 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.59 (d, J = 5.5

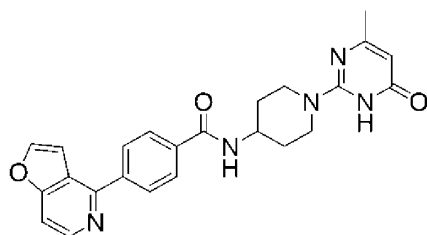
H z, 1 H), 8.38 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.14–8.06 (m, 2 H), 8.01 (dd, J=6.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.72 (dd, J=5.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.37–7.36 (m, 1 H), 3.84–3.77 (m, 1 H), 3.17 (q, J=10.2 Hz, 2 H), 2.96–2.93 (m, 2 H), 2.47–2.39 (m, 2 H), 1.84–1.78 (m, 2 H), 1.66–1.56 (m, 2 H).

ESI-MS: 404.4 [M+H]⁺

[0445] 実施例 181

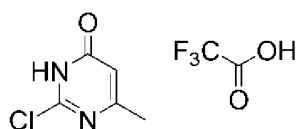
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [181] (以下、化合物 [181] という) の合成

[0446]



[0447] (1) 2-クロロ-6-メチルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩 [181-1] (以下、化合物 [181-1] という) の合成

[0448]



[0449] 2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (155 mg) に、5 M水酸化ナトリウム水溶液 (536 μL) を室温に加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (89.3 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS: 145.3 [M+H]⁺

[0450] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン

－４－イル] ベンズアミド [181] の合成

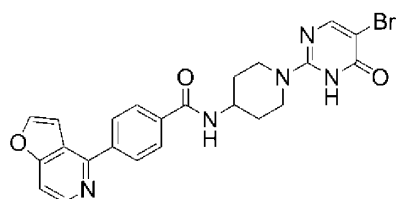
化合物 [142] (20 mg) の NMP (0.3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (25 mg) 及び化合物 [181-1] (18 mg) を室温に加え、140℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (7.8 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 430.4 [M+H]⁺

[0451] 実施例 182

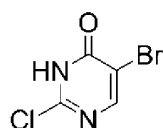
N-[1-(5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [182] (以下、化合物 [182] という) の合成

[0452]



[0453] (1) 5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4(3H)-オン [182-1] (以下、化合物 [182-1] という) の合成

[0454]



[0455] 5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (5.0 g) に、5 M水酸化ナトリウム水溶液 (8.8 mL) を室温に加え、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム／n-ヘキサンに懸濁し、固体を濾取することにより表題化合物 (2.2 g) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 209.1 [M+H]⁺

[0456] (2) N- [1- (5-ブromo-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [182] の合成

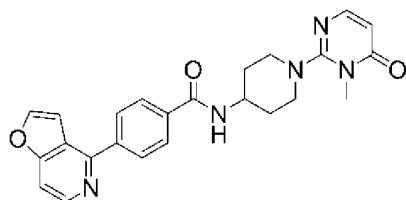
化合物 [142] (20 mg) の NMP (0.30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (25 mg) 及び化合物 [182-1] (18 mg) を室温に加え、140℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (7.8 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 494.4 [M+H]⁺

[0457] 実施例 183

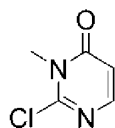
4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド [183] (以下、化合物 [183] という) の合成

[0458]



[0459] (1) 2-クロロ-3-メチルピリミジン-4 (3H) -オン [183-1] (以下、化合物 [183-1] という) の合成

[0460]



[0461] 化合物 [179-1] (680 mg) の 1, 4-ジオキサン (11.0 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (1.14 g) を室温に加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にヨードメタン (2.06 mL) を室温に加え、80℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (32.0 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

[0462] (2) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [183] の合成

化合物 [142] (59 mg) の NMP (0.6 mL) 溶液に、炭酸カリウム (76 mg) 及び化合物 [183-1] (32 mg) を室温に加え、120°C で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (62 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.59 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H), 6.00 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H).

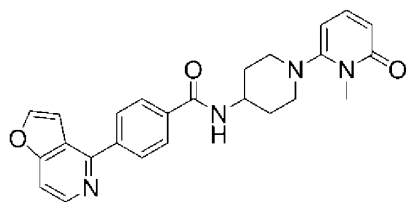
ESI-MS: 430.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0463] 実施例 184

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド

[184] (以下、化合物 [184] という) の合成

[0464]



[0465] 2, 6-ジフルオロピリジン (1.00 g) の *tert*-ブタノール (29.0 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (2.90 g) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (992 μ L) を室温で加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより粗生成物 (340 mg) を得た。得られた粗生成物 (100 mg) の1, 4-ジオキサン (3.00 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (300 mg) を室温で加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物にヨードメタン (550 μ L) を室温で加え、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のNMP (0.30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (25.0 mg) 及び化合物 [142] (20.0 mg) を室温で加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.2 mg) を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.15–8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 2H), 6.09 (dd, $J=9.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J=7.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21–3.19 (m, 2H), 2.78–2.72 (m, 2H), 1.98–

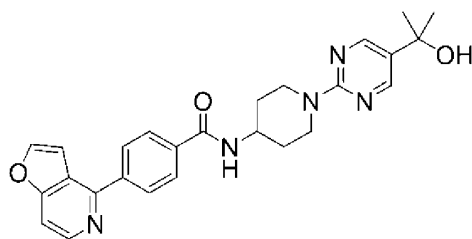
. 94 (m, 2H), 1.85–1.68 (m, 2H).

ESI-MS: 429.4 [M+H]⁺

[0466] 実施例 185

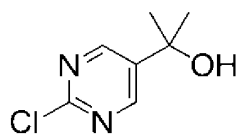
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ベンズアミド[185] (以下、化合物[185]という)の合成

[0467]



[0468] (1) 2-(2-クロロピリミジン-5-イル)プロパン-2-オール[185-1] (以下、化合物[185-1]という)の合成

[0469]



[0470] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル(100mg)のTHF(1.78mL)溶液に、3Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液(533μL)を0℃で加え、40℃で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(25.4mg)を白色固体として得た。

ESI-MS: 173.2 [M+H]⁺

[0471] (2) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ベンズアミド[185]の合成

化合物[142](19mg)のNMP(0.30mL)溶液に、炭酸カリウム(25mg)及び化合物[185-1](10mg)を室温で加え、

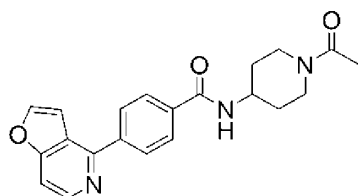
120℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(8.2mg)を白色固体として得た。

ESI-MS: 458.5 [M+H]⁺

[0472] 実施例186

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[186](以下、化合物[186]という)の合成

[0473]



[0474] 化合物[142](20mg)のNMP(0.30mL)溶液に、炭酸セシウム(60mg)及び塩化アセチル(3.9μL)を室温に加え、120℃で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(10mg)を白色固体として得た。

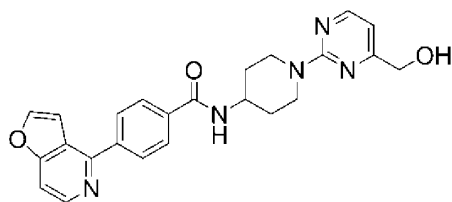
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.59(dd, J=5.5, 1.4Hz, 1H), 8.50-8.38(m, 1H), 8.24(d, J=2.3Hz, 1H), 8.10(d, J=6.9Hz, 2H), 8.06-7.98(m, 2H), 7.73(d, J=5.5Hz, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 4.34-4.31(m, 1H), 4.20-3.97(m, 1H), 3.84-3.80(m, 1H), 3.16-3.09(m, 1H), 2.80-2.61(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.58-1.32(m, 2H).

ESI-MS : 364.3 [M+H]⁺

[0475] 実施例 187

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[4-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ベンズアミド [187] (以下、化合物 [187] という) の合成

[0476]



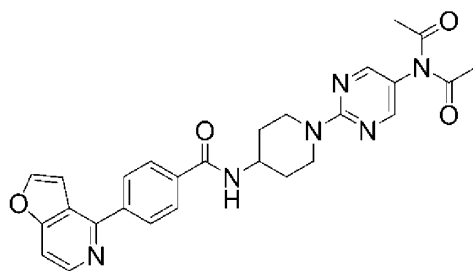
[0477] 化合物 [167] (15 mg) の THF (0.40 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (12 mg) を 0℃ で加え、室温で 17 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (10 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 430.3 [M+H]⁺

[0478] 実施例 188

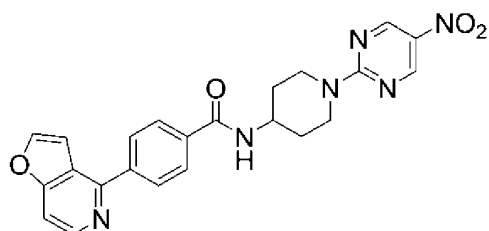
N-{1-[5-(N-アセチルアセトアミド)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [188] (以下、化合物 [188] という) の合成

[0479]



[0480] (1) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(5-ニトロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [188-1] (以下、化合物 [188-1] という) の合成

[0481]



[0482] 化合物 [142] (40.0 mg) の NMP (370 μ L) 溶液に、炭酸カリウム (77.0 mg) 及び 2-クロロ-5-ニトロピリミジン (27.0 mg) を室温に加え、120℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (28.6 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 445.3 [M+H]⁺

[0483] (2) N- {1- [5- (N-アセチルアセトアミド) ピリミジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [188] の合成

化合物 [188-1] (24 mg) のエタノール (0.40 mL) / 水 (0.40 mL) 溶液に、鉄 (15 mg) 及び塩化アンモニウム (29 mg) を室温に加え、80℃で4時間撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより粗生成物 (51 mg) を得た。得られた粗生成物 (20 mg) のジクロロメタン (0.50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (20 μ L) 及び塩化アセチル (17 μ L) を室温に加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

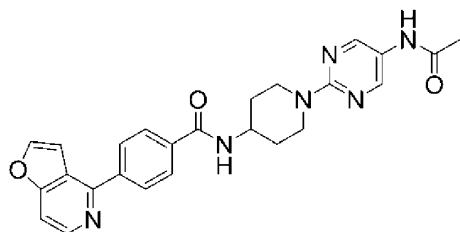
ESI-MS : 499.3 [M+H]⁺

[0484] 実施例 189

N- [1- (5-アセトアミドピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル]

ル] - 4 - (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [189] (以下、化合物 [189] という) の合成

[0485]



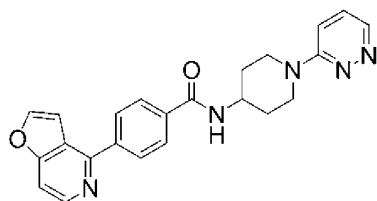
[0486] 化合物 [188-1] (24 mg) のエタノール (0.40 mL) / 水 (0.40 mL) 溶液に、鉄 (15 mg) 及び塩化アンモニウム (29 mg) を室温に加え、80℃で4時間撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより粗生成物 (51 mg) を得た。得られた粗生成物 (30 mg) のジクロロメタン (0.30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (30 μL) 及び塩化アセチル (6.7 μL) を室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.4 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 457.3 [M+H]⁺

[0487] 実施例 190

4 - (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1 - (ピリダジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド [190] (以下、化合物 [190] という) の合成

[0488]



[0489] 化合物 [99-1] (20 mg) のジクロロメタン (0.30 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (11 mg)、EDC (17 mg) 及び 1

ー（ピリダジン－3－イル）ピペリジン－4－アミン（16mg）を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（12mg）を黄色固体として得た。

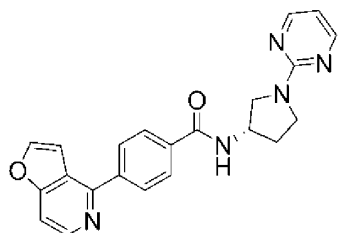
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ ：8.58（d, $J=5.5$ Hz, 1H）, 8.53–8.52（m, 1H）, 8.43（d, $J=8.2$ Hz, 1H）, 8.24（d, $J=2.3$ Hz, 1H）, 8.12–8.06（m, 2H）, 8.05–7.99（m, 2H）, 7.72（dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H）, 7.38–7.29（m, 3H）, 4.42–4.39（m, 2H）, 4.18–4.15（m, 1H）, 3.09–3.04（m, 2H）, 1.92–1.90（m, 2H）, 1.64–1.55（m, 2H）.

ESI-MS：400.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0490] 実施例191

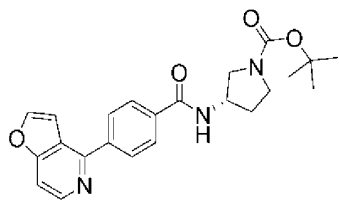
（S）－4－（フロ[3, 2-c]ピリジン－4－イル）－N－[1－（ピリミジン－2－イル）ピロリジン－3－イル]ベンズアミド[191]（以下、化合物[191]という）の合成

[0491]



[0492] (1)（S）－3－[4－（フロ[3, 2-c]ピリジン－4－イル）ベンズアミド]ピロリジン－1－カルボン酸tert-ブチル[191-1]（以下、化合物[191-1]という）の合成

[0493]



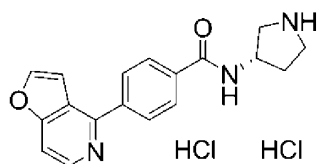
[0494] 化合物[99-1] (520 mg) のジクロロメタン (4.00 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (279 mg)、EDC (437 mg) 及び (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (432 μ L) を室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (810 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.67–8.65 (m, 1H), 8.60–8.58 (m, 1H), 8.25–8.23 (m, 1H), 8.10 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 8.04–8.02 (m, 2H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 4.48–4.42 (m, 1H), 3.57–3.42 (m, 3H), 3.23–3.20 (m, 1H), 2.15–2.07 (m, 1H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

ESI-MS: 408.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0495] (2) (S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)ベンズアミド二塩酸塩 [191-2] (以下、化合物[191-2]という) の合成

[0496]



[0497] 化合物[191-1] (794 mg) の酢酸エチル (3.25 mL) 溶液に、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (3.25 mL) を室温に加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより表題化合物 (54

0 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.19 (br, 2H), 8.91–8.86 (m, 1H), 8.66–8.64 (m, 1H), 8.39–8.28 (m, 1H), 8.19–8.04 (m, 4H), 7.98–7.79 (m, 1H), 7.38–7.37 (m, 1H), 4.56–4.55 (m, 1H), 3.40–3.21 (m, 4H), 2.23–2.15 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 1H).

ESI-MS: 308.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0498] (3) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [191] の合成

化合物 [191-2] (20.0 mg) の NMP (300 μL) 溶液に、炭酸カリウム (26.0 mg) 及び 2-クロロピリミジン (11.0 mg) を室温に加え、140℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.76 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.11–8.08 (m, 2H), 8.05–8.03 (m, 2H), 7.73–7.72 (m, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 6.61–6.59 (m, 1H), 4.63–4.59 (m, 1H), 3.83–3.53 (m, 4H), 2.29–2.22 (m, 1H), 2.29–2.04 (m, 1H).

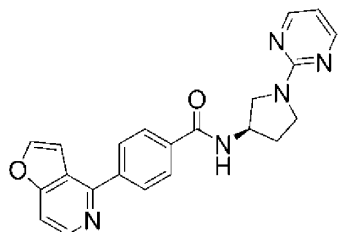
ESI-MS: 386.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0499] 実施例 192

(R)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピ

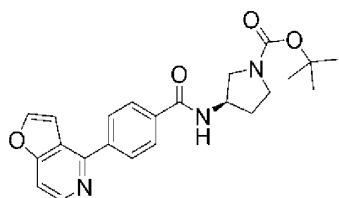
リミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド[192] (以下、化合物[192]という)の合成

[0500]



[0501] (1) (R)-3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル[192-1] (以下、化合物[192-1]という)の合成

[0502]



[0503] 化合物[99-1] (100mg) のジクロロメタン (0.80mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (54mg)、EDC (84mg) 及び (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (83μL) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (160mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS: 408.4 [M+H]⁺

[0504] (2) (R)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド[192]の合成

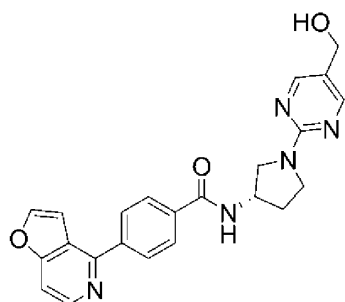
化合物[192-1]から、実施例191の工程(2)及び(3)の方法に準じて、表題化合物 (4.2mg) を黄色固体として合成した。

ESI-MS: 386.4 [M+H]⁺

[0505] 実施例 193

(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド [193] (以下、化合物 [193] という) の合成

[0506]



[0507] 化合物 [191-2] (13.5 mg) の NMP (150 μ L) 溶液に、炭酸カリウム (17.7 mg) 及び (2-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (11.0 mg) を室温に加え、120°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (8.0 mg) を黄色固体として得た。

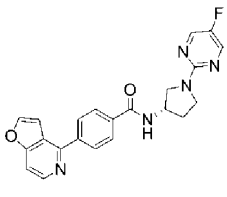
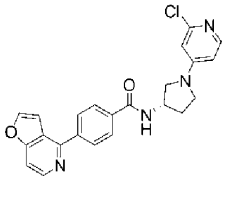
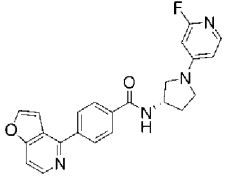
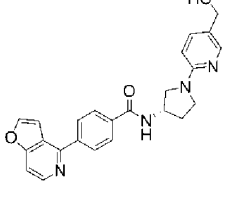
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.73 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 5.01 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H).

ESI-MS: 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0508] 実施例 194 ~ 197

実施例 193 に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 194 ~ 197 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

[0509] [表5]

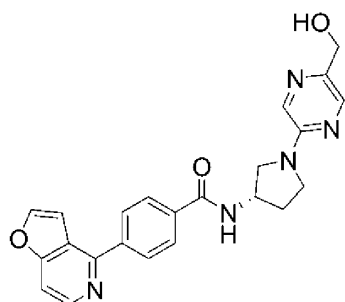
実施例	化学構造	名称	ESI-MS
194		(S)-N-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	404.4 [M+H] ⁺
195		(S)-N-[1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	419.3 [M+H] ⁺
196		(S)-N-[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	403.3 [M+H] ⁺
197		(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド	415.2 [M+H] ⁺

[0510] 実施例 198

(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベン

ズアミド [198] (以下、化合物 [198] という) の合成

[0511]



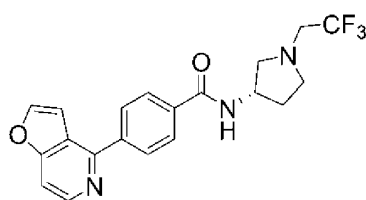
[0512] 化合物 [191-2] (20 mg) の NMP (0.50 mL) 溶液に、炭酸セシウム (94 mg) 及び (5-クロロピラジン-2-イル) メタノール (13 mg) を室温に加え、120℃で23時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.2 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 416.4 [M+H]⁺

[0513] 実施例 199

(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [199] (以下、化合物 [199] という) の合成

[0514]



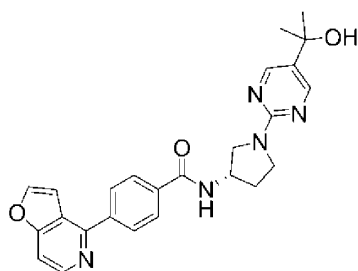
[0515] 化合物 [191-2] (20 mg) の 1,4-ジオキサン (0.30 mL) 溶液に、DIPEA (15 μL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (6.3 μL) を室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 390.3 [M+H]⁺

[0516] 実施例200

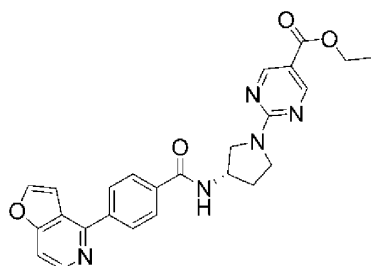
(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド[200] (以下、化合物[200]という)の合成

[0517]



[0518] (1) (S)-2-{3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ピロリジン-1-イル}ピリミジン-5-カルボン酸エチル[200-1] (以下、化合物[200-1]という)の合成

[0519]



[0520] 化合物[191-2] (20 mg) のNMP (0.30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (29 mg) 及び2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル (24 mg) を室温に加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (31 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 458.4 [M+H]⁺

[0521] (2) (S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピ

ロリジン-3-イル} ベンズアミド [200] の合成

[0522] 化合物 [200-1] (10 mg) の THF (0.20 mL) 溶液に、3 M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (0.24 mL) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.8 mg) を白色固体として得た。

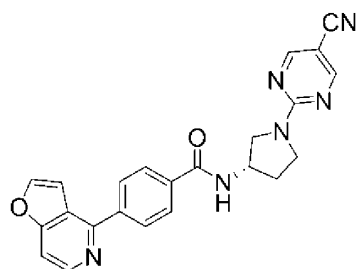
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.71 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.28–8.18 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.59–4.55 (m, 1H), 3.80–3.48 (m, 4H), 2.25–2.21 (m, 1H), 2.07–2.02 (m, 1H), 1.37 (s, 6H).

ESI-MS: 444.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0523] 実施例 201

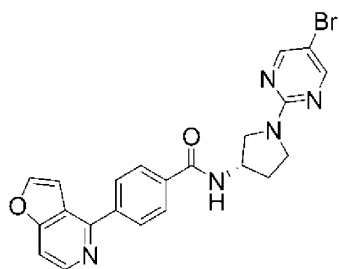
(S)-N-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [201] (以下、化合物 [201] という) の合成

[0524]



[0525] (1) (S)-N-[1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [201-1] (以下、化合物 [201-1] という) の合成

[0526]



[0527] 化合物 [191-2] (30 mg) の NMP (0.30 mL) 溶液に、炭酸カリウム (54 mg) 及び 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (28 mg) を室温に加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 464.5 [M+H]⁺

[0528] (S)-N-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [201] の合成

化合物 [201-1] (13.4 mg) の DMF (0.60 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (8.0 mg) 及び Pd(PPh₃)₄ (8.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、マイクロ波反応装置を用いて120℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (8.0 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81-8.76 (m, 3H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, J=5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 3.88-3.64 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.

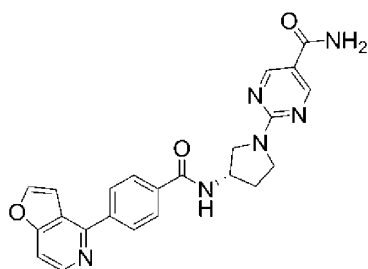
1.6 – 2.08 (m, 1H).

ESI-MS : 411.3 [M+H]⁺

[0529] 実施例 202

(S)-2-{3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ピロリジン-1-イル}ピリミジン-5-カルボキサミド [202] (以下、化合物 [202] という) の合成

[0530]



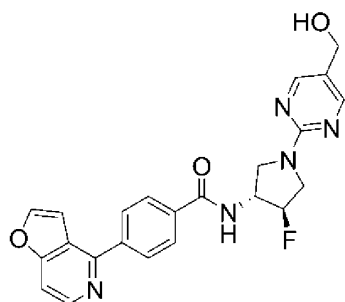
[0531] 化合物 [201] (5.1 mg) の tert-ブタノール (0.30 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (16 mg) を室温に加え、80 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (1.5 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 429.3 [M+H]⁺

[0532] 実施例 203

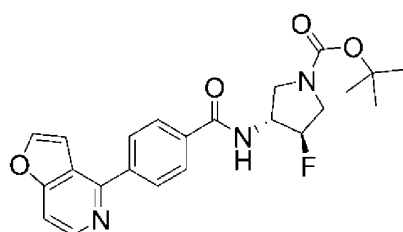
N-{(3R,4R)-4-フルオロ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [203] (以下、化合物 [203] という) の合成

[0533]



[0534] (1) (3R, 4R) - 3-フルオロ-4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル [203-1] (以下、化合物 [203-1] という) の合成

[0535]

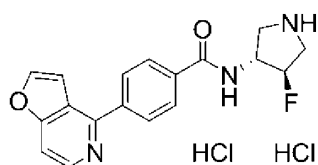


[0536] 化合物 [99-1] (176 mg) のジクロロメタン (2.10 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (63.0 mg)、EDC (98.0 mg) 及び (3R, 4R) - 3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg) を室温に加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (208 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS : 426.4 [M+H]⁺

[0537] (2) N- [(3R, 4R) - 4-フルオロピロリジン-3-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド二塩酸塩 [203-2] (以下、化合物 [203-2] という) の合成

[0538]



[0539] 化合物 [203-1] (208 mg) の酢酸エチル (1.20 mL) 溶液に、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.20 mL) を室温に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより表題化合物 (170 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 326.3 [M+H]⁺

[0540] (3) N- { (3R, 4R) -4-フルオロ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル} -4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [203] の合成

化合物 [203-2] (49.0 mg) のNMP (500 μ L) 溶液に、炭酸セシウム (169 mg) 及び (2-クロロピリミジン-5-イル)メタノール (15.0 mg) を室温に加え、120°Cで19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15.2 mg) を白色固体として得た。

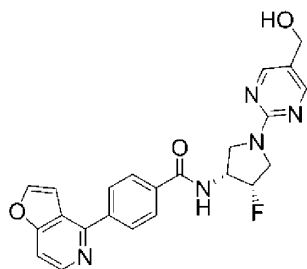
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.52 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.63 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.38-5.32 (m, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H).

ESI-MS : 434.4 [M+H]⁺

[0541] 実施例204

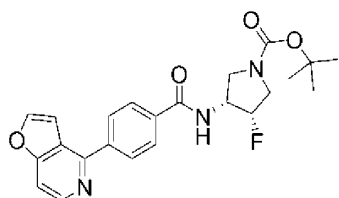
N- { (3R, 4S) -4-フルオロ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル} -4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [204] (以下、化合物 [204] という) の合成

[0542]



[0543] (1) (3S, 4R) - 3-フルオロ-4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル [204-1] (以下、化合物 [204-1] という) の合成

[0544]



[0545] 化合物 [99-1] (176 mg) のジクロロメタン (2.10 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (63.0 mg)、EDC (98.0 mg) 及び (3S, 4R) - 3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (188 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS : 426.4 [M+H]⁺

[0546] (2) N- { (3R, 4S) - 4-フルオロ-1- [5- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [204] の合成

化合物 [204-1] から、実施例203の工程 (2) 及び (3) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 2

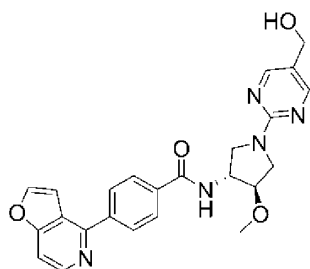
H), 8.22 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.15–8.09 (m, 4H), 7.71 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.44–5.26 (m, 1H), 5.05 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.81–4.74 (m, 1H), 4.32–4.30 (m, 2H), 3.96–3.60 (m, 4H).

ESI-MS: 434.3 [M+H]⁺

[0547] 実施例205

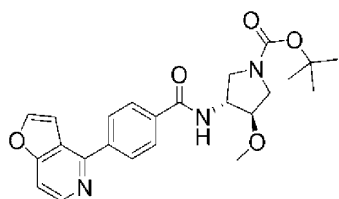
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4R)-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]-4-メトキシピロリジン-3-イル}ベンズアミド[205] (以下、化合物[205]という)の合成

[0548]



[0549] (1) (3R, 4R)-3-[4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル[205-1] (以下、化合物[205-1]という)の合成

[0550]



[0551] 化合物[99-1] (102 mg) のジクロロメタン (1.00 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (37.0 mg)、EDC (58.0 mg) 及び (3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (62.0 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（109mg）を無色油状物として得た。

ESI-MS : 438.7 [M+H]⁺

[0552] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4R)-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]-4-メトキシピロリジン-3-イル}ベンズアミド[205]の合成

化合物[205-1]から、実施例203の工程(2)及び(3)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

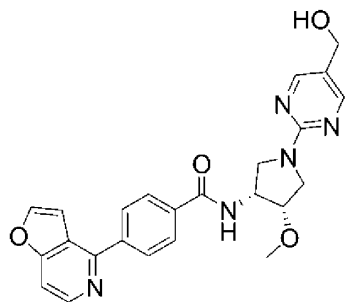
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.80 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 5.05 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.39 (s, 3H).

ESI-MS : 446.3 [M+H]⁺

[0553] 実施例206

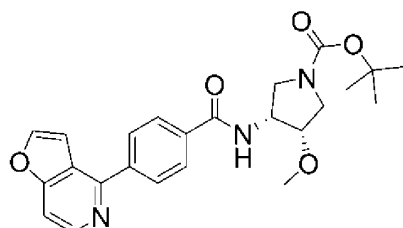
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4S)-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]-4-メトキシピロリジン-3-イル}ベンズアミド[206]（以下、化合物[206]という）の合成

[0554]



[0555] (1) (3R, 4S) - 3 - [4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド] - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル [206 - 1] (以下、化合物 [206 - 1] という) の合成

[0556]



[0557] 化合物 [99 - 1] (85 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (29 mg)、EDC (46 mg) 及び (3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (50 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (96 mg) を黄色油状物として得た。

ESI - MS : 438.4 [M + H]⁺

[0558] (2) 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - { (3R, 4S) - 1 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 4 - メトキシピロリジン - 3 - イル} ベンズアミド [206] の合成

化合物 [206 - 1] から、実施例203の工程 (2) 及び (3) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

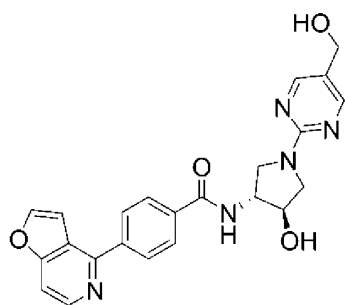
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 8.68 - 8.52 (m, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 4H), 7.73 (dd, J = 5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.33 - 4.31 (m, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

ESI-MS : 446.3 [M+H]⁺

[0559] 実施例 207

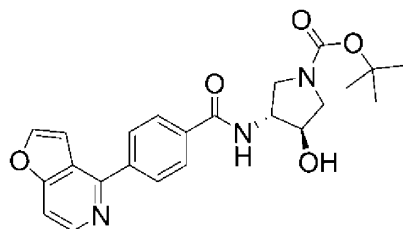
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド [207] (以下、化合物 [207] という) の合成

[0560]



[0561] (1) (3R, 4R)-3-[4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル [207-1] (以下、化合物 [207-1] という) の合成

[0562]



[0563] 化合物 [99-1] (176 mg) のジクロロメタン (2.00 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (62.0 mg)、EDC (98.0 mg) 及び (3R, 4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を室温に加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (91.0 mg) を茶色油状物として得た。

ESI-MS : 424.3 [M+H]⁺

[0564] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド[207]の合成

化合物[207-1]から、実施例203の工程(2)及び(3)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

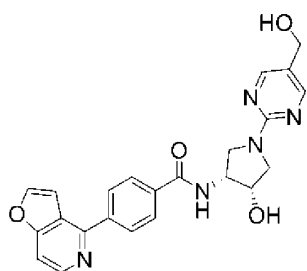
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.68 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 5.43-5.42 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 4H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H).

ESI-MS: 432.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0565] 実施例208

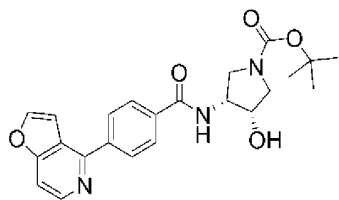
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド[208] (以下、化合物[208]という)の合成

[0566]



[0567] (1) (3R, 4S)-3-[4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル[208-1] (以下、化合物[208-1]という)の合成

[0568]



[0569] 化合物 [99-1] (177 mg) のジクロロメタン (2.00 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (63.0 mg)、EDC (99.0 mg) 及び (3R, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (167 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS : 424.3 [M+H]⁺

[0570] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{(3R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド [208] の合成

化合物 [208-1] から、実施例203の工程(2)及び(3)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

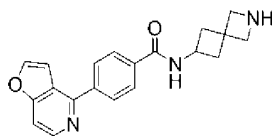
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.25 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 4H), 7.73 (dd, J=5.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 5.03 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H).

ESI-MS : 432.3 [M+H]⁺

[0571] 実施例209

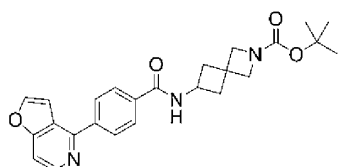
4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-（2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル）ベンズアミド[209]（以下、化合物[209]という）の合成

[0572]



[0573] (1) 6-[4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド]-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル[209-1]（以下、化合物[209-1]という）の合成

[0574]



[0575] 化合物[99-1]（200mg）のジクロロメタン（3.00mL）溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（110mg）及びEDC（170mg）及び6-アミノ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（234mg）を室温に加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（317mg）を黄色固体として得た。

ESI-MS : 434.5 [M+H]⁺

[0576] (2) 4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-（2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル）ベンズアミド[209]の合成

化合物[209-1]（317mg）のジクロロメタン（2.00mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（3.00mL）を室温に加え、室温で22時間撹拌した。反応混合物に5M水酸化ナトリウム水溶液を0℃に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することによ

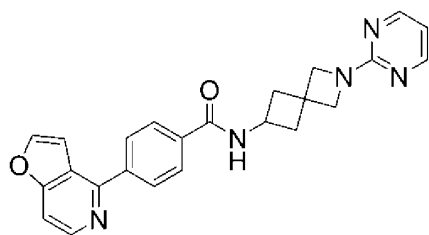
り表題化合物（100mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 334.4 [M+H]⁺

[0577] 実施例210

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔2-（ピリミジン-2-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル〕ベンズアミド[210]（以下、化合物[210]という）の合成

[0578]



[0579] 化合物[209]（10mg）のNMP（0.30mL）溶液に、炭酸カリウム（12mg）及び2-クロロピリミジン（4.5mg）を室温に加え、140℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（3.0mg）を茶色固体として得た。

¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ : 8.76（d, J=7.3Hz, 1H）, 8.59（d, J=5.5Hz, 1H）, 8.33-8.30（m, 2H）, 8.24（d, J=2.3Hz, 1H）, 8.10（d, J=8.7Hz, 2H）, 8.02（d, J=8.2Hz, 2H）, 7.76-7.68（m, 1H）, 7.38-7.37（m, 1H）, 6.64（t, J=4.8Hz, 1H）, 4.42-4.36（m, 1H）, 4.11（s, 2H）, 4.00（s, 2H）, 2.61-2.57（m, 2H）, 2.38-2.34（m, 2H）.

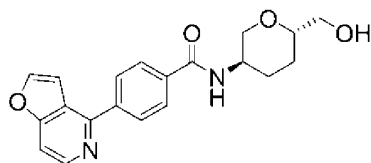
ESI-MS : 412.4 [M+H]⁺

[0580] 実施例211

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔（3R, 6S）-

6-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル] ベンズ
アミド [211]（以下、化合物 [211] という）の合成

[0581]



[0582] N-[(3R, 6S)-6-（ヒドロキシメチル）オキサン-3-イル]
カルバミン酸 tert-ブチル（200 mg）の酢酸エチル（650 μ L）
溶液に、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液（650 μ L）を室温に加え、室温
で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣のジクロロメ
タン（1.6 mL）溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（62 mg）、E
DC（97 mg）及び化合物 [99-1]（120 mg）を室温に加え、室
温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製するこ
とにより表題化合物（78 mg）を白色固体として得た。

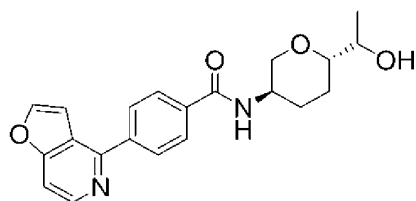
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.60–8.57 (m, 1H), 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25–8.23 (m, 1H), 8.10–8.08 (m, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 4.65–4.63 (m, 1H), 3.92–3.90 (m, 2H), 3.40–3.24 (m, 3H), 3.19–3.12 (m, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.75–1.58 (m, 2H), 1.36–1.27 (m, 1H).

ESI-MS : 353.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0583] 実施例 212

4-（フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル）-N-[(3R, 6S)-6-（1-ヒドロキシエチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル] ベンズアミド [212]（以下、化合物 [212] という）の合成

[0584]



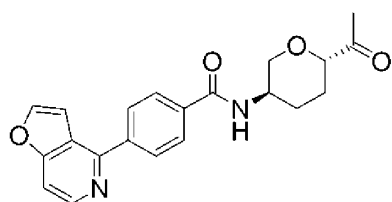
[0585] 化合物 [211] (26.1 mg) のジクロロメタン (600 μ L) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デスーマーチンペルヨージナン) (47.0 mg) を室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のTHF (300 μ L) 溶液に、3Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (114 μ L) を0℃に加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15.3 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 367.3 [M+H]⁺

[0586] 実施例 213

N-[(3R, 6S)-6-アセチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [213] (以下、化合物 [213] という) の合成

[0587]



[0588] 化合物 [212] (11.0 mg) のジクロロメタン (500 μ L) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デスーマーチンペルヨージナン) (19.0 mg) を室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素

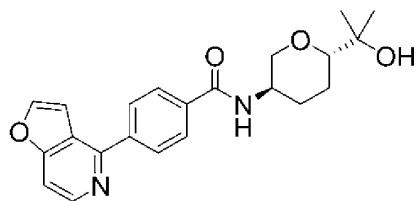
ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（10.2 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 365.4 [M+H]⁺

[0589] 実施例 214

4-（フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル）-N-[(3R,6S)-6-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ベンズアミド[214]（以下、化合物[214]という）の合成

[0590]



[0591] 化合物[213]（9.0 mg）のTHF（0.30 mL）溶液に、3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液（246 μL）を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（1.6 mg）を白色固体として得た。

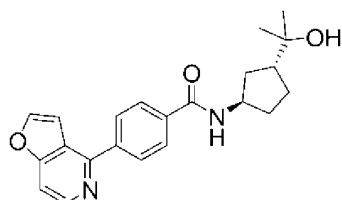
¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ : 8.51（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 8.01–7.97（m, 5H）, 7.63（d, J = 5.9 Hz, 1H）, 7.19–7.18（m, 1H）, 4.10–4.04（m, 2H）, 3.25–3.09（m, 2H）, 2.18–2.00（m, 2H）, 1.67–1.46（m, 2H）, 1.18（s, 3H）, 1.16（s, 3H）.

ESI-MS : 381.3 [M+H]⁺

[0592] 実施例 215

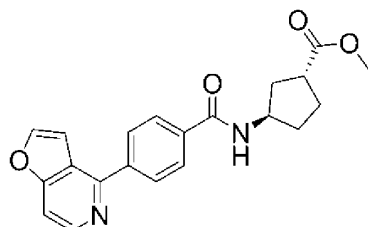
4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔（1R, 3R）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロペンチル〕ベンズアミド
[215]（以下、化合物[215]という）の合成

[0593]



[0594] (1) (1R, 3R)-3-〔4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド〕シクロペンタン-1-カルボン酸メチル [215-1]
（以下、化合物[215-1]という）の合成

[0595]



[0596] 化合物[99-1]（185mg）のジクロロメタン（2.00mL）溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（72.0mg）、EDC（113mg）及び（1R, 3R）-3-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチル塩酸塩（100mg）を室温に加え、室温で22時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（114mg）を白色固体として得た。

ESI-MS: 365.3 [M+H]⁺

[0597] (2) 4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔（1R, 3R）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロペンチル〕ベンズアミド [215] の合成

化合物[215-1]（20.0mg）のTHF（300μL）溶液に、

3 Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (367 μ L) を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (7.4 mg) を黄色固体として得た。

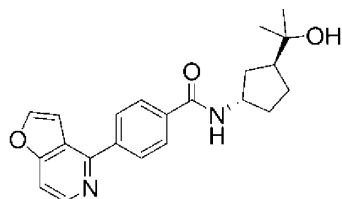
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59–8.58 (m, 1H), 8.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10–8.03 (m, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=6.2, 5.3$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 4.26–4.20 (m, 1H), 4.06–4.05 (m, 1H), 2.17–1.40 (m, 7H), 1.08–1.00 (m, 6H).

ESI-MS: 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0598] 実施例 216

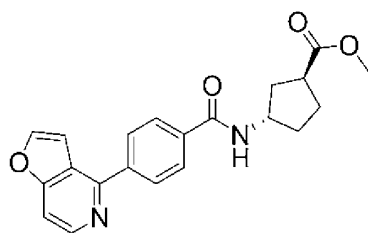
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(1S, 3S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロペンチル]ベンズアミド [216] (以下、化合物 [216] という) の合成

[0599]



[0600] (1) (1S, 3S)-3-[4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]シクロペンタン-1-カルボン酸メチル [216-1] (以下、化合物 [216-1] という) の合成

[0601]



[0602] 化合物 [99-1] (93 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (36 mg)、EDC (57 mg) 及び (1S, 3S)-3-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸メチル塩酸塩 (50 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (43 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 365.3 [M+H]⁺

[0603] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(1S, 3S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロペンチル]ベンズアミド [216] の合成

化合物 [216-1] から、実施例215の工程(2)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

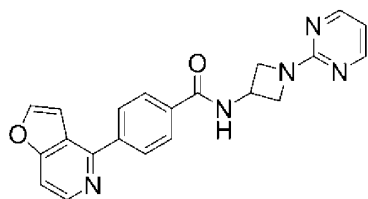
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.60-8.58 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 3H), 1.20 (s, 6H).

ESI-MS: 365.3 [M+H]⁺

[0604] 実施例217

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]ベンズアミド [217] (以下、化合物 [217] という) の合成

[0605]

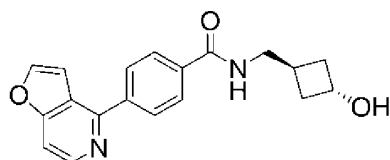


[0606] 化合物[99-1] (20 mg) のジクロロメタン (0.30 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (11 mg)、EDC (17 mg) 及び1-(ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (25 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (14 mg) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.19 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.39–7.38 (m, 1H), 6.69 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.94–4.84 (m, 1H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.07 (dd, $J=9.1, 5.5$ Hz, 2H).
 ESI-MS: 372.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0607] 実施例218

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(trans-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ベンズアミド[218] (以下、化合物[218]という) の合成

[0608]



[0609] 実施例217の方法に準じて、表題化合物を白色固体として得た。

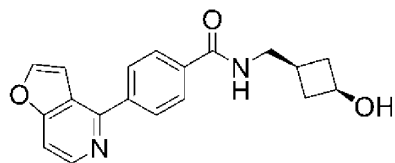
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.62–8.58 (m, 2H), 8.24 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=6.6, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 8.02–7.99 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=5.7, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.38–7.37 (m, 1H), 4.94 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 3.35–3.33 (m, 2H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 2H).

ESI-MS: 323.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0610] 実施例219

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[(cis-3-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ベンズアミド[219] (以下、化合物[219]という)の合成

[0611]



[0612] 実施例217の方法に準じて、表題化合物を白色固体として得た。

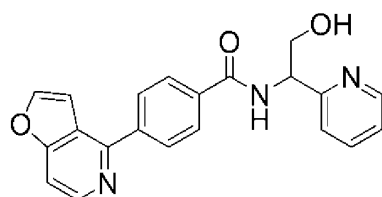
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.59–8.56 (m, 2H), 8.24 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=5.5, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=1.1, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.93–3.84 (m, 1H), 3.29–3.27 (d, 2H), 2.27–2.21 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.58–1.51 (m, 2H).

ESI-MS: 323.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0613] 実施例220

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[2-ヒドロキシー-1-(ピリジン-2-イル)エチル]ベンズアミド[220] (以下、化合物[220]という)の合成

[0614]



[0615] 実施例 2 1 7 の方法に準じて、表題化合物を黄色固体として得た。

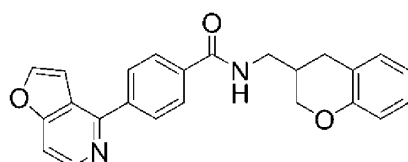
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.18–8.06 (m, 4H), 7.80–7.70 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 5.18 (dd, $J=12.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.89–3.77 (m, 2H).

ESI-MS: 360.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0616] 実施例 2 2 1

N-(クロマン-3-イルメチル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [221] (以下、化合物 [221] という) の合成

[0617]



[0618] 化合物 [99-1] (358 mg) のジクロロメタン (4.30 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (128 mg) 及び EDC (201 mg) 及びクロマン-3-イルメタンアミン塩酸塩 (200 mg) を室温に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (313 mg) を白色固体として得た。

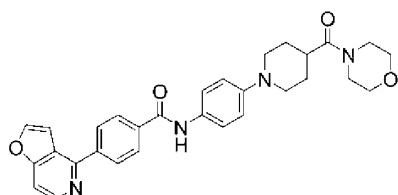
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.76–8.73 (m, 1H), 8.56 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.73–7.66 (m, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 2H), 6.79 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.22–4.19 (m, 1H), 3.88–3.83 (m, 1H), 3.36–3.31 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.34–2.31 (m, 1H).

ESI-MS: 385.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0619] 実施例 222

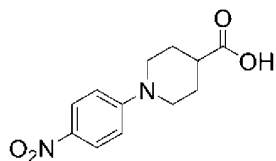
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{4-[4-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ベンズアミド [222] (以下、化合物 [222] という) の合成

[0620]



[0621] (1) 1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 [222-1] (以下、化合物 [222-1] という) の合成

[0622]

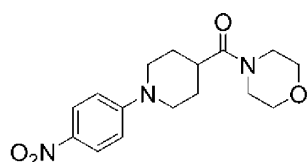


[0623] 4-フルオロニトロベンゼン (3.95 g) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、4-ピペリジンカルボン酸エチル (4.75 mL) 及び炭酸カリウム (9.70 g) を室温に加え、60℃で9時間撹拌した。その後、室温で20時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ

た残渣のエタノール（70 mL）溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液（28 mL）を室温に加え、室温で41時間撹拌した。その後、5 M水酸化ナトリウム水溶液（20 mL）を室温に加え、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却した後、濃塩酸を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物（6.78 g）を黄色固体として得た。

ESI-MS : 251.1 [M+H]⁺

[0624] (2) モルホリノ[1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノン[222-2]（以下、化合物[222-2]という）の合成

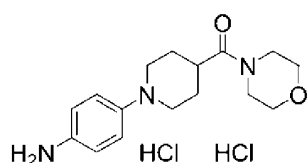


[0625] 化合物[222-1]（1.00 g）のDMF（15 mL）溶液に、モルホリン（522 μL）、DIPEA（1.39 mL）及び（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（2.57 g）を0℃に加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルに懸濁し、固体を濾取することにより表題化合物（954 mg）を黄色固体として得た。

ESI-MS : 320.2 [M+H]⁺

[0626] (3) [1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]（モルホリノ）メタノン二塩酸塩[222-3]（以下、化合物[222-3]という）の合成

[0627]



[0628] 化合物 [222-2] (954 mg) の THF (25 mL) / メタノール (20 mL) 溶液に、10%パラジウム-活性炭素 (320 mg) を室温で加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.00 mL) を室温で加え、室温で15分間攪拌した。生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (1.04 g) を白色固体として得た。

ESI-MS : 290.2 [M+H]⁺

[0629] (4) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- {4- [4- (モルホリン-4-カルボニル) ピペリジン-1-イル] フェニル} ベンズアミド [222] の合成

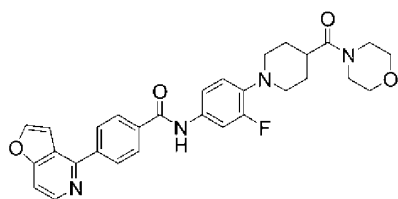
化合物 [99-1] (30 mg) の DMF (0.42 mL) 溶液に、DIPPA (85 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (59 mg) 及び化合物 [222-3] (59 mg) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (41 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 511.2 [M+H]⁺

[0630] 実施例 223

N- {3-フルオロ-4- [4- (モルホリン-4-カルボニル) ピペリジン-1-イル] フェニル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [223] (以下、化合物 [223] という) の合成

[0631]



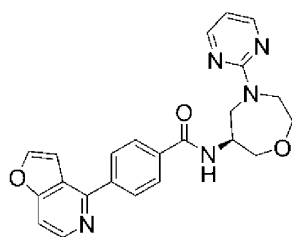
[0632] 3, 4-ジフルオロニトロベンゼンから、実施例 222 の工程 (1)、(2)、(3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 529.2 [M+H]⁺

[0633] 実施例 224

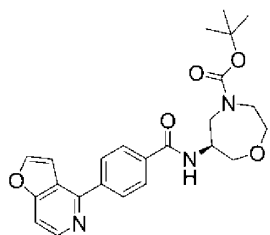
(S)-4-(4-(4-(2-(4-(4-oxazepan-2-yl)-1,4-oxazepan-6-yl)benzyl)pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(4-oxazepan-2-yl)-1,4-oxazepan-6-yl)benzamide [224] (以下、化合物 [224] という) の合成

[0634]



[0635] (1) (S)-6-(4-(4-(2-(4-(4-oxazepan-2-yl)-1,4-oxazepan-6-yl)benzyl)pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(4-oxazepan-2-yl)-1,4-oxazepan-6-yl)benzamide [224-1] (以下、化合物 [224-1] という) の合成

[0636]



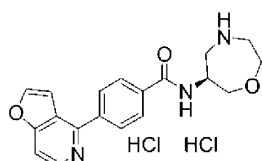
[0637] 化合物 [99-1] (100 mg) のジクロロメタン (1.4 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (56 mg)、EDC (88 mg) 及び (S)-6-アミノ-1,4-オキサゼパン-6-カルボン酸 tert-ブチル (108 mg) を室温に加え、室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（89 mg）を無色油状物として得た。

ESI-MS : 438.2 [M+H]⁺

[0638] (2) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1, 4-オキサゼパン-6-イル)ベンズアミド二塩酸塩 [224-2] (以下、化合物 [224-2] という) の合成

[0639]



[0640] 化合物 [224-1] (89 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.4 mL) を室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより表題化合物 (82 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 338.2 [M+H]⁺

[0641] (3) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[4-(ピリミジン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-6-イル]ベンズアミド [224] の合成

化合物 [224-2] (14.0 mg) のNMP (0.5 mL) 溶液に、炭酸セシウム (139 mg) 及び2-クロロピリミジン (15.0 mg) を室温に加え、120℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.70 mg) を黄色固体として得た。

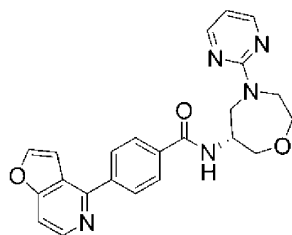
ESI-MS : 416.3 [M+H]⁺

[0642] 実施例225

(R)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[4-(ピリミジン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-6-イル]ベンズアミド [

225] (以下、化合物[225]という)の合成

[0643]



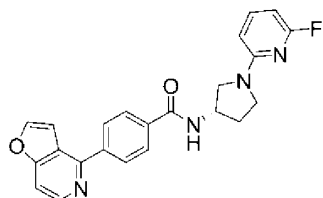
[0644] 実施例224に準じた方法で、(S)-6-アミノ-1,4-オキサゼパ-6-カルボン酸tert-ブチルの代わりに(R)-6-アミノ-1,4-オキサゼパ-6-カルボン酸tert-ブチルを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 416.3 [M+H]⁺

[0645] 実施例226

(S)-N-[1-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[226] (以下、化合物[226]という)の合成

[0646]



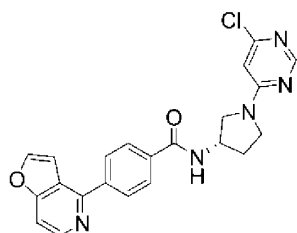
[0647] 実施例193に準じた方法で、(2-クロロピリミジン-5-イル)メタノールの代わりに2,6-ジフルオロピリジンを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 403.2 [M+H]⁺

[0648] 実施例227

(S)-N-[1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[227] (以下、化合物[227]という)の合成

[0649]



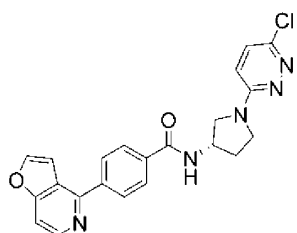
[0650] 実施例 193 に準じた方法で、（2-クロロピリミジン-5-イル）メタノールの代わりに 4, 6-ジクロロピリミジンを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 420.1 [M+H]⁺

[0651] 実施例 228

(S)-N-[1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [228] (以下、化合物 [228] という) の合成

[0652]



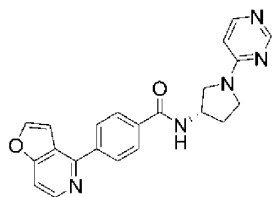
[0653] 実施例 193 に準じた方法で、（2-クロロピリミジン-5-イル）メタノールの代わりに 3, 6-ジクロロピリダジンを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 420.2 [M+H]⁺

[0654] 実施例 229

(S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [229] (以下、化合物 [229] という) の合成

[0655]



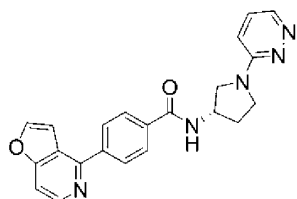
[0656] 化合物 [227] (5.0 mg) の THF (0.3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.4 mg)、N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン (1.8 μ L) 及び PdCl₂(dppf) (9.0 mg) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.2 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 386.2 [M+H]⁺

[0657] 実施例 230

(S)-4-(4-(3,2-c)ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [230] (以下、化合物 [230] という) の合成

[0658]



[0659] 化合物 [228] から、実施例 229 の方法に準じて、表題化合物を合成した。

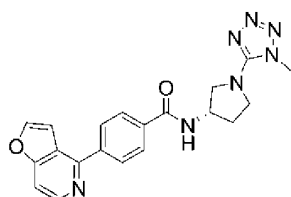
ESI-MS : 386.2 [M+H]⁺

[0660] 実施例 231

(S)-4-(4-(3,2-c)ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズ

アミド [231] (以下、化合物 [231] という) の合成

[0661]



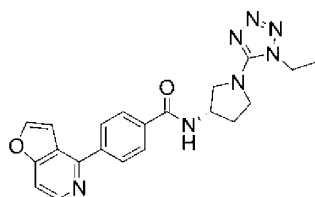
[0662] 化合物 [191-2] (40 mg) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液に、イソチオシアン酸メチル (12 mg) 及び DIPEA (63 μ L) を室温で加え、容器を密封した後、100°C で30分間攪拌した。その後、1,3-プロパンスルトン (22 μ L) 及びトリエチルアミン (53 μ L) を100°C で加え、容器を密封した後、100°C で1時間攪拌した。その後、アジ化ナトリウム (81 mg) を100°C で加え、容器を密封した後、100°C で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.3 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 390.2 [M+H]⁺

[0663] 実施例 232

(S)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [232] (以下、化合物 [232] という) の合成

[0664]



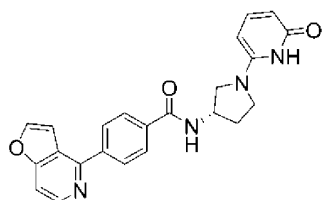
[0665] 実施例 231 に準じた方法で、イソチオシアン酸メチルの代わりにイソチオシアン酸エチルを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 404.2 [M+H]⁺

[0666] 実施例 233

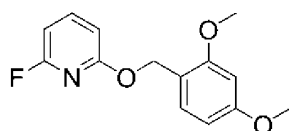
(S) - 4 - (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) - N - [1 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル] ベンズアミド [233] (以下、化合物 [233] という) の合成

[0667]



[0668] (1) 2 - [(2, 4-ジメトキシベンジル) オキシ] - 6-フルオロピリジン [233-1] (以下、化合物 [233-1] という) の合成

[0669]



[0670] 2, 4-ジメトキシベンジルアルコール (1. 46 g) の DMF (29 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (382 mg) 及び 2, 6-ジフルオロピリジン (1. 00 g) を室温に加え、室温で 19 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2. 08 g) を白色固体として得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7. 62 (dd, J = 8. 1, 8. 1 Hz, 1H), 7. 35 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 6. 63 (dd, J = 8. 2, 1. 4 Hz, 1H), 6. 49-6. 48 (m, 3H), 5. 30 (s, 2H), 3. 83 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H).

[0671] (2) (S) - 4 - (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) - N - [1 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル] ベンズアミド [233] の合成

化合物 [191-2] (20 mg) の NMP (0. 5 mL) 溶液に、炭酸セシウム (101 mg) 及び化合物 [233-1] (33 mg) を室温に加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出

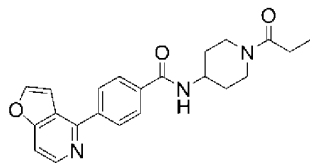
した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に4 M塩化水素の酢酸エチル溶液(4.0 mL)を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(5.2 mg)を白色固体として得た。

ESI-MS: 401.2 [M+H]⁺

[0672] 実施例234

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)ベンズアミド[234](以下、化合物[234]という)の合成

[0673]



[0674] 化合物[142](30 mg)のDMF(0.5 mL)溶液に、プロピオン酸(12 μL)、DIPEA(78 μL)及び(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート(65 mg)を室温に加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(20 mg)を桃色固体として得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.59(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.42(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.24-8.23(m, 1H), 8.11-8.08(m, 2H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.74-7.71(m, 1H), 7.37-7.36(m,

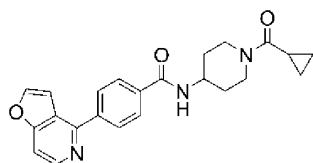
1 H), 4.39–4.36 (m, 1 H), 4.07–4.06 (m, 1 H), 3.89–3.86 (m, 1 H), 3.15–3.08 (m, 1 H), 2.72–2.66 (m, 1 H), 2.37–2.32 (m, 2 H), 1.90–1.81 (m, 2 H), 1.50–1.38 (m, 2 H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H).

ESI-MS: 378.2 $[M+H]^+$

[0675] 実施例 235

N-[1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[235] (以下、化合物[235]という)の合成

[0676]



[0677] 化合物[142] (50 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、シクロプロパンカルボン酸 (100 μ L)、DIPEA (100 μ L) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (100 mg) を室温で加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (40 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.26–8.22 (m, 1 H), 8.10 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 8.02 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.74–7.71 (m, 1 H), 7.37–7.36 (m, 1 H), 4.36–4.25 (m, 2 H), 4.11–4.07 (m, 1 H), 3.26–3.19 (m, 1 H), 2.79–2.65 (

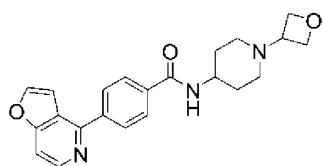
m, 1 H), 2.05–1.82 (m, 3 H), 1.52–1.42 (m, 2 H), 0.73–0.69 (m, 4 H).

ESI-MS: 390.2 [M+H]⁺

[0678] 実施例 236

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド[236] (以下、化合物[236]という)の合成

[0679]



[0680] 化合物[142] (60 mg) の THF (1.0 mL) / ジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、DIPEA (103 μ L)、酢酸ナトリウム (17 mg)、3-オキセタノン (16 mg) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (48 mg) を室温に加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (18 mg) を白色固体として得た。

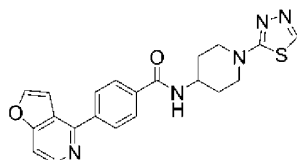
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.59 (dd, J=5.6, 3.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.37–7.36 (m, 1 H), 4.53 (dd, J=6.4, 6.2 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J=6.4, 6.2 Hz, 2 H), 3.88–3.75 (m, 1 H), 3.41–3.35 (m, 1 H), 2.73–2.65 (m, 2 H), 1.89–1.80 (m, 4 H), 1.64–1.54 (m, 2 H).

ESI-MS: 378.2 [M+H]⁺

[0681] 実施例 237

N- [1- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [237] (以下、化合物 [237] という) の合成

[0682]



[0683] 化合物 [142] (30 mg) の NMP (0.5 mL) 溶液に、炭酸セシウム (124 mg) 及び 2-クロロ-1, 3, 4-チアジアゾール (30 mg) を室温に加え、90℃で20時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.2 mg) を白色固体として得た。

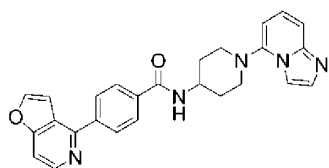
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J=5.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H).

ESI-MS: 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0684] 実施例 238

4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズアミド [238] (以下、化合物 [238] という) の合成

[0685]



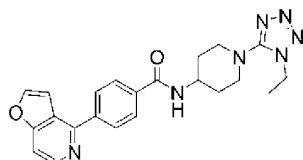
[0686] 実施例 237 に準じた方法で、2-クロロ-1,3,4-チアジアゾールの代わりに 5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジンを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 438.2 [M+H]⁺

[0687] 実施例 239

N-[1-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[239] (以下、化合物[239]という)の合成

[0688]



[0689] 化合物[142] (100 mg) のアセトニトリル (0.83 mL) 溶液に、イソチオシアン酸エチル (28 μL) 及び DIPEA (127 μL) を室温に加え、容器を密封した後、100℃で30分間攪拌した。その後、1,3-プロパンスルホン (44 μL) 及びトリエチルアミン (104 μL) を100℃に加え、容器を密封した後、100℃で1時間攪拌した。その後、アジ化ナトリウム (163 mg) を100℃に加え、容器を密封した後、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 418.2 [M+H]⁺

[0690] 実施例 240～243

実施例 239 に示した方法に準じて、以下の表に示す実施例 240～24

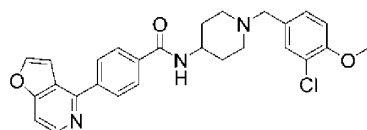
3の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及びESI-MSを以下の表に示す。

[0691]	実施例	構造	名称	ESI-MS
	240		4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-プロピル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	432, 2[M+H] ⁺
	241		N-[1-(1-ブチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]-4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	446, 2[M+H] ⁺
	242		4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-イソプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド	432, 2[M+H] ⁺
	243		N-[1-(1-シクロプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]-4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	430, 2[M+H] ⁺

[0692] 実施例244

N-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-4-((フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [244]
(以下、化合物[244]という)の合成

[0693]



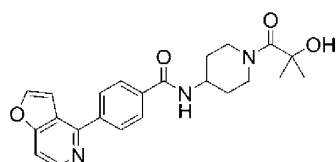
[0694] 化合物 [142] (20 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (3.0 mg) 及び3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド (20 mg) を室温に加え、室温で10分間攪拌した。その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (34 mg) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.9 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 476.2 [M+H]⁺

[0695] 実施例 245

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [245] (以下、化合物 [245] という) の合成

[0696]



[0697] 化合物 [142] (21 mg) のDMF (0.5 mL) 溶液に、DIPEA (27 μ L)、2-ヒドロキシイソ酪酸 (7.5 mg) 及び(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (31 mg) を室温に加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (8.2 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.56 (d, J=5.5

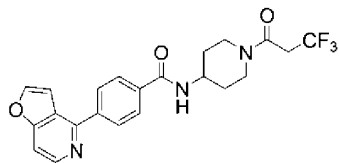
H z, 1 H), 8.40 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.37–7.36 (m, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 4.84–4.34 (m, 2 H), 4.12–4.04 (m, 1 H), 3.20–2.66 (m, 2 H), 1.87–1.84 (m, 2 H), 1.52–1.44 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H).

ESI-MS: 408.2 [M+H]⁺

[0698] 実施例 246

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [246] (以下、化合物 [246] という) の合成

[0699]



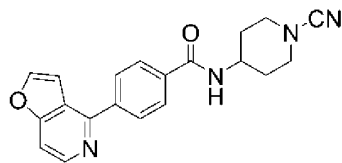
[0700] 実施例 245 に準じた方法で、2-ヒドロキシイソ酪酸の代わりに 3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 432.2 [M+H]⁺

[0701] 実施例 247

N-(1-シアノピペリジン-4-イル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [247] (以下、化合物 [247] という) の合成

[0702]



[0703] 化合物 [142] (100 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に

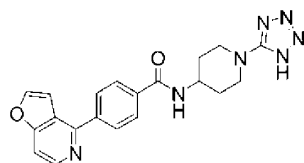
、D I P E A (2 5 5 μ L) 及び臭化シアン (3 7 9 m g) を室温に加え、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9 2 m g) を黄色固体として得た。

E S I - M S : 3 4 7 . 1 [M + H] ⁺

[0704] 実施例 2 4 8

N - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド [2 4 8] (以下、化合物 [2 4 8] という) の合成

[0705]



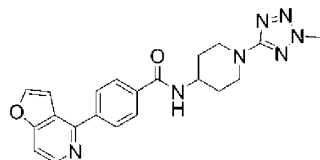
[0706] 化合物 [2 4 7] (8 7 m g) の D M F (2 . 0 m L) 溶液に、アジ化ナトリウム (2 5 3 m g) 及びトリエチルアミン塩酸塩 (2 5 3 m g) を室温に加え、1 0 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2 1 m g) を白色固体として得た。

E S I - M S : 3 9 0 . 2 [M + H] ⁺

[0707] 実施例 2 4 9

4 - (フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - [1 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] ベンズアミド [2 4 9] (以下、化合物 [2 4 9] という) の合成

[0708]



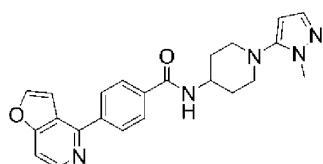
[0709] 化合物 [248] (19 mg) の DMF (0.5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (20 mg) 及びヨウ化メチル (5.0 μ L) を室温に加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 404.2 [M+H]⁺

[0710] 実施例 250

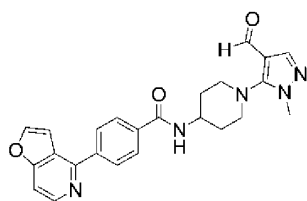
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [250] (以下、化合物 [250] という) の合成

[0711]



[0712] (1) N-[1-(4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [250-1] (以下、化合物 [250-1] という) の合成

[0713]



[0714] 化合物 [142] (14 mg) の DMSO (0.2 mL) 溶液に、DIP EA (12 μ L)、炭酸セシウム (10 mg) 及び5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (10 mg) を室温に加え、マイクロ波反応装置を用いて150℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製するこ

とにより表題化合物（2.5 mg）を茶色油状物として得た。

ESI-MS : 430.2 [M+H]⁺

[0715] (2) 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [250] の合成

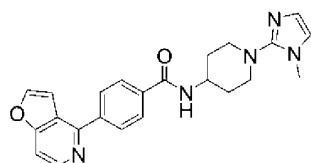
化合物 [250-1] (2.5 mg) のメタノール (0.2 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.1 mg) を室温に加え、マイクロ波反応装置を用いて 120℃ で 20 分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.0 mg) を茶色固体として得た。

ESI-MS : 402.2 [M+H]⁺

[0716] 実施例 251

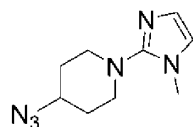
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [251] (以下、化合物 [251] という) の合成

[0717]



[0718] (1) 4-アジド-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン [251-1] (以下、化合物 [251-1] という) の合成

[0719]



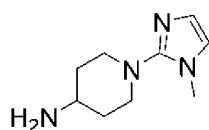
[0720] 文献記載の方法（国際公開第 2011/143645 号）により得られる 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-オー

ル (16 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (23 μ L) 及びメタンスルホニルクロリド (33 μ L) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のDMF (0.3 mL) / THF (0.3 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (28 mg) を室温に加え、100°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (9.3 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS : 207.2 [M+H]⁺

[0721] (2) 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-4-アミン [251-2] (以下、化合物 [251-2] という) の合成

[0722]



[0723] 化合物 [251-1] (9.3 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、10%パラジウム-活性炭素 (4.8 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (5.4 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.76 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.68 (br, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H).

[0724] (3) 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル] ベンズア

ミド [251] の合成

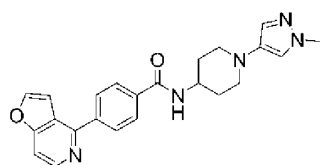
化合物 [251-2] から、実施例 99 の工程 (2) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 402.2 [M+H]⁺

[0725] 実施例 252

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [252] (以下、化合物 [252] という) の合成

[0726]



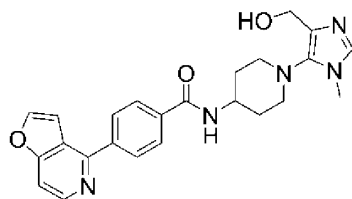
[0727] 化合物 [142] (113 mg) の DMSO (0.9 mL) 溶液に、4-ヨード-1-メチルピラゾール (30.0 mg)、DIPEA (98.0 μL)、L-プロリン (13.0 mg)、炭酸カリウム (100 mg) 及びヨウ化銅 (I) (11.0 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、100℃で23時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (10.7 mg) を橙色固体として得た。

ESI-MS : 402.2 [M+H]⁺

[0728] 実施例 253

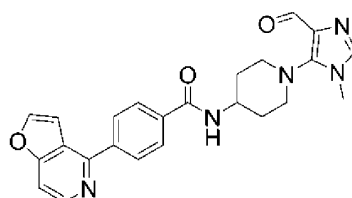
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}ベンズアミド [253] (以下、化合物 [253] という) の合成

[0729]



[0730] (1) N- [1- (4-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) ピペリジン-4-イル] -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [253-1] (以下、化合物 [253-1] という) の合成

[0731]



[0732] 実施例250の工程(1)に準じた方法で、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの代わりに、文献記載の方法(国際公開第2010/132999号)により得られる5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒドを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 430.2 [M+H]⁺

[0733] (2) 4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- {1- [4- (ヒドロキシメチル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル] ピペリジン-4-イル} ベンズアミド [253] の合成

化合物 [253-1] (33 mg) のメタノール (0.8 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (12 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13 mg) を白色固体として得た。

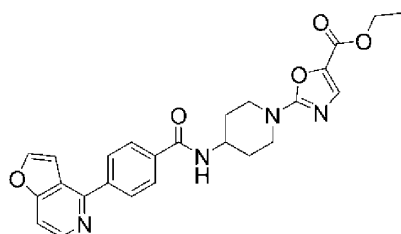
ESI-MS : 432.2 [M+H]⁺

[0734] 実施例254

2- {4- [4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド]
] ピペリジン-1-イル} オキサゾール-5-カルボン酸エチル [254]

(以下、化合物 [254] という) の合成

[0735]



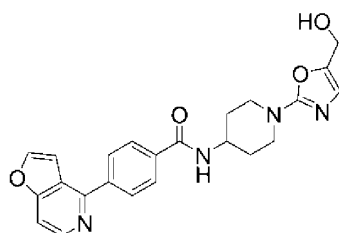
[0736] 化合物 [142] (53 mg) のアセトニトリル (0.65 mL) 溶液に、2-クロロ-1, 3-オキサゾール-5-カルボン酸エチル (28 mg) 及び炭酸カリウム (90 mg) を室温に加え、80℃で22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (42 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 461.2 [M+H]⁺

[0737] 実施例 255

4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- {1- [5- (ヒドロキシメチル) オキサゾール-2-イル] ピペリジン-4-イル} ベンズアミド [255] (以下、化合物 [255] という) の合成

[0738]



[0739] 化合物 [254] (4.7 mg) のエタノール (0.3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.8 mg) 及び塩化リチウム (2.2 mg) を室温に加え、70℃で19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ

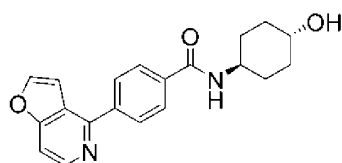
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（1.9 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 419.2 [M+H]⁺

[0740] 実施例 256

4-（フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル）-N-（trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル）ベンズアミド [256]（以下、化合物 [256] という）の合成

[0741]



[0742] 化合物 [99-1]（239 mg）の DMF（3.3 mL）溶液に、DIPPA（680 μL）、（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート（471 mg）及び trans-4-アミノシクロヘキサノール（150 mg）を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（206 mg）を白色固体として得た。

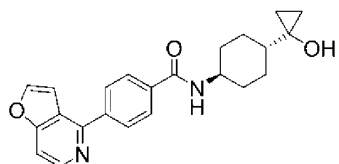
¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ : 8.58（d, J=5.9 Hz, 1H）, 8.30（d, J=7.8 Hz, 1H）, 8.23（d, J=2.3 Hz, 1H）, 8.08（dd, J=6.9, 1.8 Hz, 2H）, 8.00（dd, J=6.6, 2.1 Hz, 2H）, 7.72（dd, J=5.7, 1.1 Hz, 1H）, 7.37-7.36（m, 1H）, 4.55（d, J=4.1 Hz, 1H）, 3.77-3.73（m, 1H）, 3.43-3.31（m, 1H）, 1.87-1.82（m, 4H）, 1.45-1.33（m, 2H）, 1.30-1.19（m, 2H）.

ESI-MS : 337.2 [M+H]⁺

[0743] 実施例 257

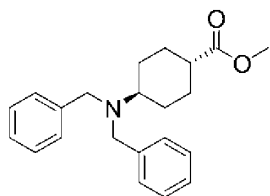
4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔trans-4-（1-ヒドロキシシクロプロピル）シクロヘキシル〕ベンズアミド〔257〕（以下、化合物〔257〕という）の合成

[0744]



[0745] (1) trans-4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノ-1-カルボン酸メチル〔257-1〕（以下、化合物〔257-1〕という）の合成

[0746]



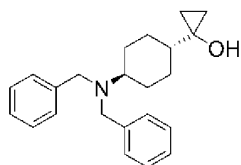
[0747] trans-4-アミノシクロヘキサノカルボン酸メチル塩酸塩（387 mg）のアセトニトリル（6.7 mL）溶液に、炭酸カリウム（1.11 g）及びベンジルブロミド（598 μ L）を室温に加え、80℃で9時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（344 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ：7.36–7.35（m, 4H），7.30–7.26（m, 4H），7.22–7.18（m, 2H），3.63–3.62（m, 7H），2.55–2.49（m, 1H），2.23–2.17（m, 1H），2.02–1.95（m, 4H），1.43–1.30（m, 4H）。

ESI-MS：338.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0748] (2) 1-〔trans-4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル〕シクロプロパン-1-オール〔257-2〕（以下、化合物〔257-2〕という）の合成

[0749]



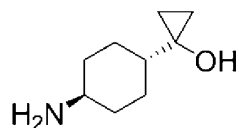
[0750] アルゴン雰囲気下、化合物〔257-1〕（238mg）のTHF（23.5mL）溶液に、チタンテトライソプロポキシド（620 μ L）を室温で加えた。この反応混合物に、1MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液（4.23mL）を5分間かけて滴下した後、室温で21時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（186mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：7.38–7.36（m, 4H）, 7.30–7.26（m, 4H）, 7.22–7.18（m, 2H）, 3.62（s, 4H）, 2.54–2.47（m, 1H）, 1.99–1.95（m, 2H）, 1.83–1.80（m, 2H）, 1.62（s, 1H）, 1.42–1.32（m, 2H）, 1.26–1.16（m, 2H）, 0.93–0.85（m, 1H）, 0.68–0.66（m, 2H）, 0.42–0.39（m, 2H）。

ESI-MS：336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0751] (3)-1-(trans-4-アミノシクロヘキシル)シクロプロパン-1-オール〔257-3〕（以下、化合物〔257-3〕という）の合成

[0752]



[0753] 化合物〔257-2〕（185mg）のエタノール（6.9mL）溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素（37.0mg）を室温に加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物（81.8mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67–2.59 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.13–1.03 (m, 2H), 0.95–0.87 (m, 1H), 0.72–0.69 (m, 2H), 0.46–0.43 (m, 2H).

ESI-MS: 156.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0754] (4) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]ベンズアミド [257] の合成

化合物 [99-1] (59 mg) の DMF (0.82 mL) 溶液に、DIPPA (209 μL)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (137 mg) 及び化合物 [257-3] (38 mg) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (18 mg) を橙色固体として得た。

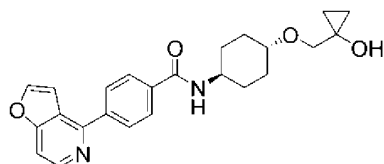
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10–8.08 (m, 2H), 8.01–7.99 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=5.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.74–3.72 (m, 1H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.36–1.31 (m, 4H), 0.94–0.89 (m, 1H), 0.50–0.47 (m, 2H), 0.36–0.33 (m, 2H).

ESI-MS: 377.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0755] 実施例 258

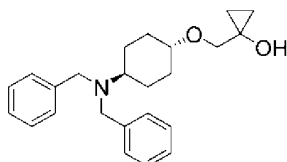
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド[258] (以下、化合物[258]という)の合成

[0756]



[0757] (1) 1-({[trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル]オキシ}メチル)シクロプロパン-1-オール[258-1] (以下、化合物[258-1]という)の合成

[0758]

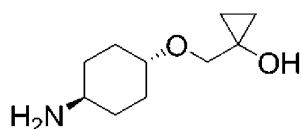


[0759] 化合物[64-1] (398 mg) のTHF (32 mL) 溶液に、チタニテトライソプロポキシド (852 μ L) 及び1 MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (5.82 mL) を室温に加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (45.0 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 366.3 [M+H]⁺

[0760] (2) 1-({[trans-4-アミノシクロヘキシル]オキシ}メチル)シクロプロパン-1-オール[258-2] (以下、化合物[258-2]という)の合成

[0761]



[0762] 化合物[258-1] (45 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、

20%水酸化パラジウム-活性炭素(20mg)を室温に加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物(25mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.51 (s, 2H), 3.39–3.32 (m, 1H), 2.77–2.72 (m, 1H), 2.09–2.06 (m, 2H), 1.94–1.91 (m, 2H), 1.33–1.21 (m, 4H), 0.71–0.68 (m, 2H), 0.57–0.50 (m, 2H).

ESI-MS: 186.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0763] (3) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド[258]の合成

化合物[99-1](13mg)のDMF(0.5mL)溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノホルキノカルベニウムヘキサフルオロホスファート(23mg)、DIPPA(9.1 μL)及び化合物[258-2](9.0mg)を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(6.2mg)を白色固体として得た。

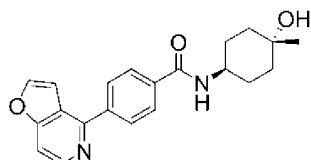
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.53 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.99–7.98 (m, 5H), 7.63 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 3.94–3.88 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.47–3.43 (m, 1H), 2.17–2.14 (m, 2H), 2.07–2.04 (m, 2H), 1.52–1.35 (m, 4H), 0.71–0.68 (m, 2H), 0.59–0.56 (m, 2H).

ESI-MS : 407.3 [M+H]⁺

[0764] 実施例 259

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド [259] (以下、化合物 [259] という) の合成

[0765]



[0766] 化合物 [99-1] (50 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (116 mg)、DIPEA (142 μ L) 及び trans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (35 mg) を室温に加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (30 mg) を赤褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 4.29 (br, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

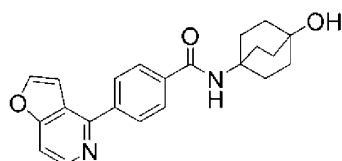
ESI-MS : 351.2 [M+H]⁺

[0767] 実施例 260

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド [260] (以下

、化合物 [260] という) の合成

[0768]



[0769] 化合物 [99-1] (30 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (160 mg)、DIPEA (64 μ L) 及び 4-アミノビシクロ [2.2.2] オクタン-1-オール塩酸塩 (49 mg) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (31 mg) を黄色固体として得た。

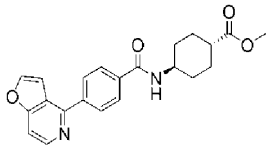
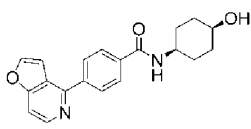
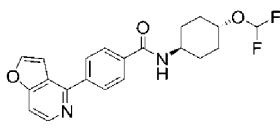
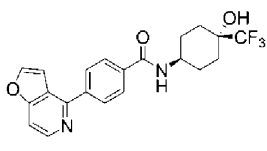
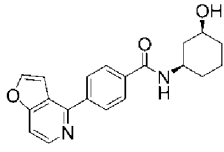
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.74–7.72 (m, 2H), 7.34–7.33 (m, 1H), 3.51 (br, 1H), 2.07–2.03 (m, 6H), 1.64–1.60 (m, 6H).

ESI-MS: 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

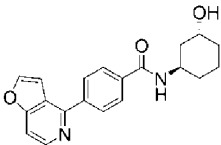
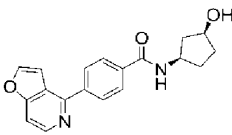
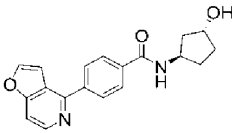
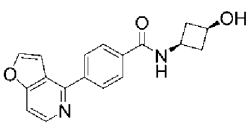
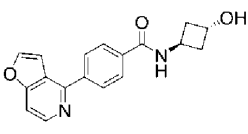
[0770] 実施例 261～285

実施例 260 の方法に準じて、以下の表に示す実施例 261～285 の化合物を合成した。各実施例の化合物の構造、名称及び ESI-MS を以下の表に示す。

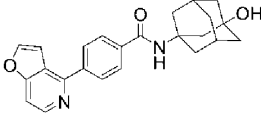
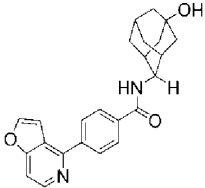
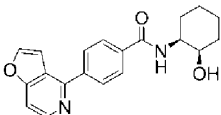
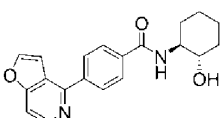
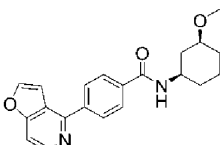
[0771]

実施例	構造	名称	E S I - M S
2 6 1		t r a n s - 4 - [4 - (フ ロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド] シクロ ヘキサン - 1 - カルボ ン酸メチル	3 7 9 . 2 [M + H] ⁺
2 6 2		4 - (フ ロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - (c i s - 4 - ヒドロキシシクロヘキ シル) ベンズアミド	3 3 7 . 2 [M + H] ⁺
2 6 3		N - [t r a n s - 4 - (ジフルオロメトキシ シクロヘキシル) - 4 - (フ ロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド	3 8 7 . 2 [M + H] ⁺
2 6 4		4 - (フ ロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - [t r a n s - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチ ル) シクロヘキシル] ベ ンズアミド	4 0 5 . 2 [M + H] ⁺
2 6 5		4 - (フ ロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - (c i s - 3 - ヒドロキシシクロヘキ シル) ベンズアミド	3 3 7 . 2 [M + H] ⁺

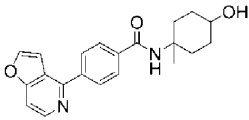
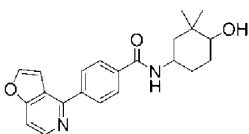
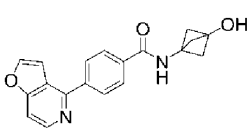
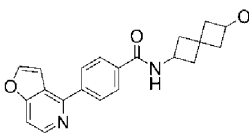
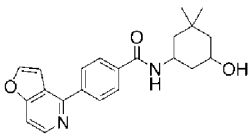
[0772]

266		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 3-ヒドロキシシクロ ヘキシル) ベンズアミ ド	337. 2 [M+H] ⁺
267		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-3- ヒドロキシシクロペ ンチル) ベンズアミ ド	323. 2 [M+H] ⁺
268		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 3-ヒドロキシシクロ ペンチル) ベンズアミ ド	323. 2 [M+H] ⁺
269		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-3- ヒドロキシシクロブ チル) ベンズアミ ド	309. 2 [M+H] ⁺
270		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 3-ヒドロキシシクロ ブチル) ベンズアミ ド	309. 2 [M+H] ⁺

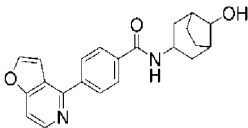
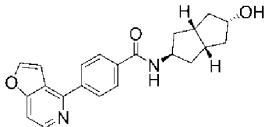
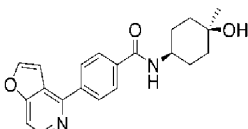
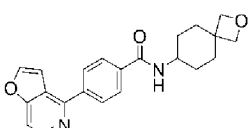
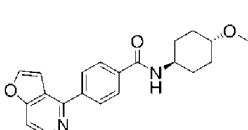
[0773]

271		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(3-ヒドロキ シアダマンタン-1- イル)ベンズアミド	389. 2 [M+H] ⁺
272		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 5-ヒドロキシアダマ ンタン-2-イル)ベン ズアミド	389. 2 [M+H] ⁺
273		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-2- ヒドロキシシクロヘ キシル)ベンズアミド	337. 2 [M+H] ⁺
274		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 2-ヒドロキシシクロ ヘキシル)ベンズアミ ド	337. 2 [M+H] ⁺
275		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-3- メトキシシクロヘキ シル)ベンズアミド	351. 2 [M+H] ⁺

[0774]

276		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(4-ヒドロキ シ-1-メチルシクロ ヘキシル)ベンズアミド	351. 2 [M+H] ⁺
277		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(4-ヒドロキ シ-3,3-ジメチル シクロヘキシル)ベン ズアミド	365. 3 [M+H] ⁺
278		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(3-ヒドロキ シビシクロ[1.1.1] ペンタン-1-イル) ベンズアミド	321. 2 [M+H] ⁺
279		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-[6-(2-ヒド ロキシプロパン-2- イル)スピロ[3.3] ヘプタシ-2-イル] ベンズアミド	349. 2 [M+H] ⁺
280		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(5-ヒドロキ シ-3,3-ジメチル シクロヘキシル)ベン ズアミド	365. 2 [M+H] ⁺

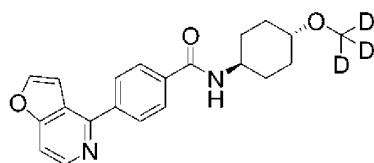
[0775]

281		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(8-ヒドロキ シビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル) ベンズアミド	363. 2 [M+H] ⁺
282		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-[(2r,3aS, 5r,6aS)-5-ヒ ドロキシオクタヒドロ ペンタレン-2-イル] ベンズアミド	363. 2 [M+H] ⁺
283		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(cis-4- ヒドロキシ-4-メチ ルシクロヘキシル) ベ ンズアミド	351. 2 [M+H] ⁺
284		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(2-オキサス ピロ[3.5]ノナン- 7-イル) ベンズアミ ド	363. 2 [M+H] ⁺
285		4-(フロ[3,2-c] ピリジン-4-イル) -N-(trans- 4-メトキシシクロヘ キシル) ベンズアミド	351. 2 [M+H] ⁺

[0776] 实施例 286

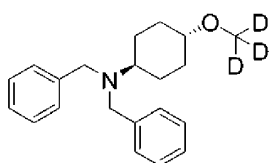
4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔trans-4-（メトキシ-d₃）シクロヘキシル〕ベンズアミド〔286〕（以下、化合物〔286〕という）の合成

[0777]



[0778] (1) *trans*-N, N-ジベンジル-4-(メトキシ- d_3)シクロヘキサノン-1-アミン [286-1] (以下、化合物 [286-1] という) の合成

[0779]



[0780] 化合物 [64-1] (200 mg) の THF (3.4 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (82 mg) 及びヨウ化メチル- d_3 (60 μ L) を 0°C で加え、室温で 1

時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (199 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.18 (m, 10 H), 3.61 (s, 4 H), 3.10–3.00 (m, 1 H), 2.58–2.47 (m, 1 H), 2.09–2.03 (m, 2 H), 1.96–1.90 (m, 2 H), 1.41–1.37 (m, 2 H), 1.13–1.02 (m, 2 H).

ESI-MS: 313.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0781] (2) 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル)-N-[*trans*-4-(メトキシ- d_3)シクロヘキシル]ベンズアミド [286] の合成
化合物 [286-1] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.7$

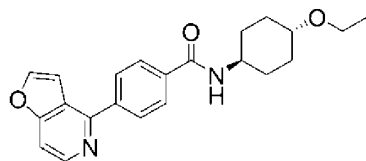
H z, 1 H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=6.4, 1.8 Hz, 2 H), 8.00 (dd, J=6.9, 1.8 Hz, 2 H), 7.72 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.36–7.35 (m, 1 H), 3.82–3.76 (m, 1 H), 3.13–3.03 (m, 1 H), 2.07–2.02 (m, 2 H), 1.90–1.86 (m, 2 H), 1.45–1.32 (m, 2 H), 1.26–1.19 (m, 2 H).

ESI-MS: 354.2 [M+H]⁺

[0782] 実施例 287

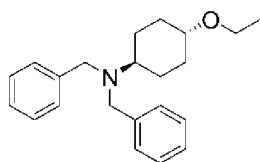
N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [287] (以下、化合物 [287] という) の合成

[0783]



[0784] (1) trans-N,N-ジベンジル-4-エトキシシクロヘキサン-1-アミン [287-1] (以下、化合物 [287-1] という) の合成

[0785]



[0786] 実施例 286 の工程 (1) に準じた方法で、ヨウ化メチル-d₃ の代わりに、ヨウ化エチルを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 324.3 [M+H]⁺

[0787] (2) N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [287] の合成

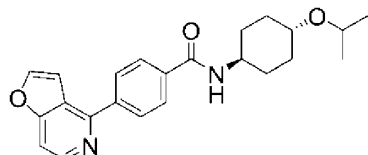
化合物 [287-1] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 365.2 [M+H]⁺

[0788] 実施例 288

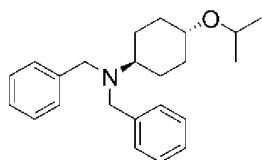
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-イソプロポキシシクロヘキシル)ベンズアミド [288] (以下、化合物 [288] という) の合成

[0789]



[0790] (1) trans-N,N-ジベンジル-4-イソプロポキシシクロヘキサン-1-アミン [288-1] (以下、化合物 [288-1] という) の合成

[0791]



[0792] 実施例 286 の工程 (1) に準じた方法で、ヨウ化メチル-d₃の代わりに、ヨウ化イソプロピルを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 338.3 [M+H]⁺

[0793] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-イソプロポキシシクロヘキシル)ベンズアミド [288] の合成
化合物 [288-1] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

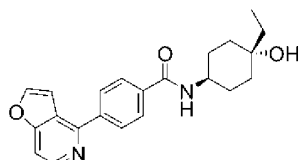
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.51 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.00-7.99 (m, 5H), 7.61 (dd, J=5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=0.9 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.13 (d, J=5.9 Hz, 6H).

ESI-MS : 379.3 [M+H]⁺

[0794] 実施例 289

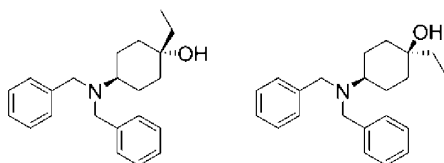
N-(trans-4-エチル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(
フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [289] (以下、
化合物 [289] という) の合成

[0795]



[0796] (1) trans-4-(ジベンジルアミノ)-1-エチルシクロヘキサン
-1-オール [289-1-a] (以下、化合物 [289-1-a] という
) 及び cis-4-(ジベンジルアミノ)-1-エチルシクロヘキサン-1
-オール [289-1-b] (以下、化合物 [289-1-b] という) の
合成

[0797]



[0798] 4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノン (1.0 g) のトルエン (1
5 mL) 溶液に、1.1 M トリエチルアルミニウムのトルエン溶液 (6.8
mL) を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に2 M 水酸化ナ
トリウム水溶液 (4.5 mL) を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を
無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 [289-1-
a] (96 mg) 及び表題化合物 [289-1-b] (102 mg) をそれ
ぞれ白色固体として得た。

化合物 [289-1-a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35-7.17 (m, 10
H), 3.63 (s, 4H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.77

− 1.75 (m, 4H), 1.54 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.47−1.37 (m, 2H), 1.31−1.23 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS: 324.2 $[M+H]^+$

化合物 [289-1-b]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38−7.18 (m, 10H), 3.66 (s, 4H), 2.48−2.44 (m, 1H), 1.80−1.58 (m, 6H), 1.39 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.28−1.18 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

ESI-MS: 324.2 $[M+H]^+$

[0799] (2) N-(trans-4-エチル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [289] の合成

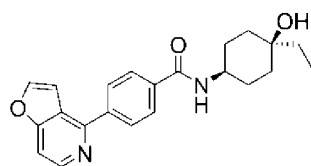
化合物 [289-1-a] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 365.2 $[M+H]^+$

[0800] 実施例 290

N-(cis-4-エチル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [290] (以下、化合物 [290] という) の合成

[0801]



[0802] 化合物 [289-1-b] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

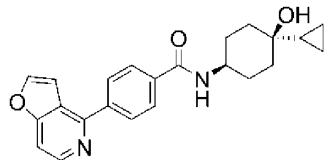
ESI-MS: 365.2 $[M+H]^+$

[0803] 実施例 291

N-(cis-4-シクロプロピル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-

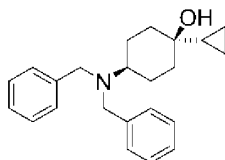
ー（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド[291]（以下、化合物[291]という）の合成

[0804]



[0805] (1) *cis*-1-シクロプロピル-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール[291-1]（以下、化合物[291-1]という）の合成

[0806]



[0807] 4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノン(500mg)のTHF(57mL)溶液に、0.7MシクロプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液(14.6mL)を室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(104mg)を白色固体として得た。

ESI-MS: 336.2 [M+H]⁺

[0808] (2) N-(*cis*-4-シクロプロピル-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[291]の合成

化合物[291-1]から、実施例257の工程(3)及び(4)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

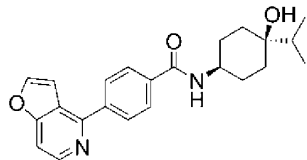
ESI-MS: 377.3 [M+H]⁺

[0809] 実施例292

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(*cis*-4-ヒド

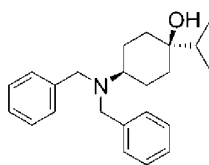
ロキシ-4-イソプロピルシクロヘキシル) ベンズアミド [292] (以下、化合物 [292] という) の合成

[0810]



[0811] (1) *cis*-4-(ジベンジルアミノ)-1-イソプロピルシクロヘキサ-1-オール [292-1] (以下、化合物 [292-1] という) の合成

[0812]



[0813] 実施例 291 の工程 (1) に準じた方法で、0.7 M シクロプロピルマグネシウムブロミドの THF 溶液の代わりに、2 M イソプロピルマグネシウムクロリドの THF 溶液を用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 338.3 [M+H]⁺

[0814] (2) 4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル)-N-(*cis*-4-ヒドロキシ-4-イソプロピルシクロヘキシル) ベンズアミド [292] の合成

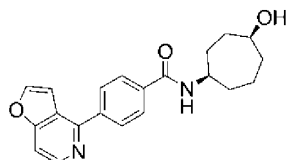
化合物 [292-1] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 379.3 [M+H]⁺

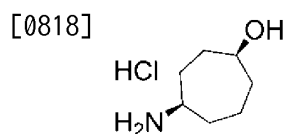
[0815] 実施例 293

4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル)-N-(*cis*-4-ヒドロキシシクロヘプチル) ベンズアミド [293] (以下、化合物 [293] という) の合成

[0816]



[0817] (1) *cis*-4-アミノシクロヘプタン-1-オール塩酸塩 [293-1]
] (以下、化合物 [293-1] という) の合成



[0819] N-(4-オキシシクロヘプチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (120 mg) のメタノール (5.4 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を室温に加え、4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物 (85 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS: 130.2 [M+H]⁺

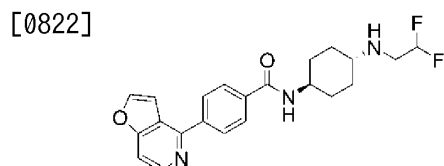
[0820] (2) 4-(フロ [3, 2-*c*] ピリジン-4-イル)-N-(*cis*-4-ヒドロキシシクロヘプチル)ベンズアミド [293] の合成

化合物 [293-1] から、実施例190の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 351.2 [M+H]⁺

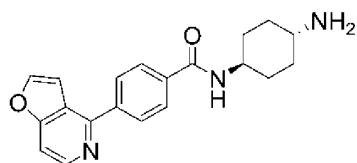
[0821] 実施例294

N-{*trans*-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}-4-(フロ [3, 2-*c*] ピリジン-4-イル)ベンズアミド [294] (以下、化合物 [294] という) の合成



[0823] (1) N-(*trans*-4-アミノシクロヘキシル)-4-(フロ [3, 2-*c*] ピリジン-4-イル)ベンズアミド [294-1] (以下、化合物 [294-1] という) の合成

[0824]



[0825] 化合物 [99-1] (50 mg) のメタノール (2.0 mL) / トルエン (1.0 mL) 溶液に、4- (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリニウムクロリド (290 mg) 及び *trans*-1, 4-シクロヘキサンジアミン (150 mg) を室温に加え、110℃で17時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (30 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.29–8.28 (m, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.33–7.32 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 3.28 (br, 2H), 2.55–2.45 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 4H), 1.41–1.32 (m, 2H), 1.18–1.12 (m, 2H).

ESI-MS: 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0826] (2) N- {*trans*-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル} -4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [294] の合成

化合物 [294-1] (14 mg) の1, 4-ジオキサソ (0.5 mL) 溶液に、DIPEA (15 μL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル (40 μL) を室温に加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (8.2 mg) を白色固体として

得た。

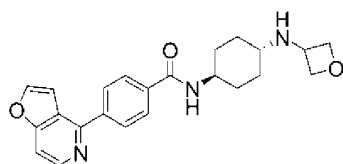
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 5.96 (t, $J=63.0$ Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.10–2.85 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 1H), 1.97–1.83 (m, 5H), 1.40–1.31 (m, 2H), 1.15–1.10 (m, 2H).

ESI-MS: 400.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0827] 実施例295

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(オキセタン-3-イルアミノ)シクロヘキシル]ベンズアミド[295]
(以下、化合物[295]という)の合成

[0828]



[0829] 化合物[294-1] (53mg) のジクロロメタン (1.6mL) /DMF (1.0mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (54mg)、3-オキセタノン (16mg) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (50mg) を室温に加え、80℃で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (22mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.4$ Hz, 2H)

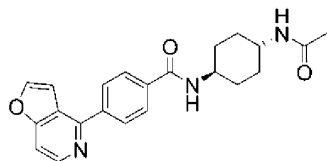
, 8.00 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 4.62 (dd, $J=6.2$, 5.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, $J=6.2$, 5.9 Hz, 2H), 3.97–3.94 (m, 1H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 2.40–2.36 (m, 1H), 1.89–1.75 (m, 4H), 1.40–1.31 (m, 2H), 1.15–1.06 (m, 2H).

ESI-MS: 392.2 $[M+H]^+$

[0830] 実施例 296

N-(trans-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [296] (以下、化合物 [296] という) の合成

[0831]



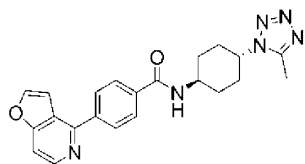
[0832] 化合物 [294-1] (10 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に、無水酢酸 (36 μ L) 及び DIPEA (65 μ L) を室温に加え、室温で 90 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.4 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 378.2 $[M+H]^+$

[0833] 実施例 297

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [297] (以下、化合物 [297] という) の合成

[0834]



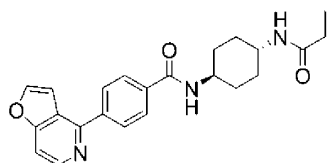
[0835] 化合物[296] (10 mg) のピリジン (0.2 mL) 溶液に、ジフェニルリン酸アジド (72 μ L) を室温に加え、115℃で6時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.0 mg) を黄色固体として得た。

ESI-MS : 403.2 [M+H]⁺

[0836] 実施例298

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-プロピオンアミドシクロヘキシル)ベンズアミド[298] (以下、化合物[298]という) の合成

[0837]



[0838] 化合物[294-1] (20 mg) のTHF (0.6 mL) 溶液に、ピリジン (16 μ L) 及びプロピオンイルクロリド (6.8 μ L) を0℃に加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (5.2 mg) を白色固体として得た。

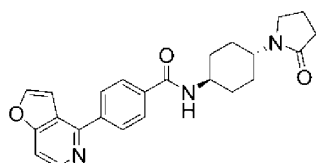
ESI-MS : 392.2 [M+H]⁺

[0839] 実施例299

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[29

9] (以下、化合物[299]という)の合成

[0840]



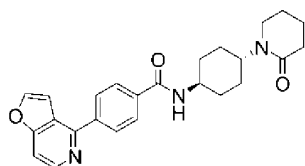
[0841] 化合物[294-1] (67 mg) の1, 4-ジオキサン (0.7 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (21 mg) 及び4-クロロブチリルクロリド (34 μ L) を室温に加え、80°Cで48時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 404.3 [M+H]⁺

[0842] 実施例300

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-オキソピペリジン-1-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[300] (以下、化合物[300]という)の合成

[0843]



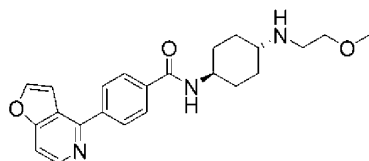
[0844] 実施例299に準じた方法で、4-クロロブチリルクロリドの代わりに5-クロロペンタノイルクロリドを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 418.3 [M+H]⁺

[0845] 実施例301

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド[301] (以下、化合物[301]という)の合成

[0846]



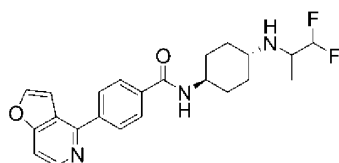
[0847] 化合物 [294-1] (35 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 溶液に、2-ブロモエチルメチルエーテル (12 μ L) 及び炭酸カリウム (43 mg) を室温に加え、100℃で8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.2 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 394.2 [M+H]⁺

[0848] 実施例 302

N- {trans-4- [(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) アミノ] シクロヘキシル} -4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [302] (以下、化合物 [302] という) の合成

[0849]



[0850] 化合物 [294-1] (17 mg) のジクロロメタン (0.3 mL) 溶液に、1, 1-ジフルオロアセトン (4.5 μ L) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) を室温に加え、80℃で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

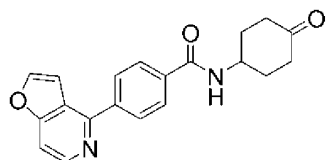
ESI-MS : 414.2 [M+H]⁺

[0851] 実施例 303

4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-(4-オキソシクロ

ヘキシル) ベンズアミド [303] (以下、化合物 [303] という) の合成

[0852]



[0853] 化合物 [256] (165 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デスーマーチンペルヨージナン) (270 mg) を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (104 mg) を黄色固体として得た。

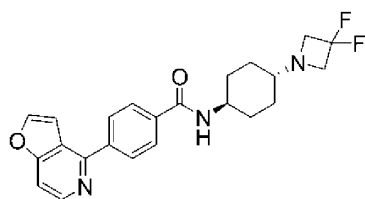
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.59 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 4.35–4.32 (m, 1H), 2.54–2.50 (m, 2H), 2.32–2.28 (m, 2H), 2.15–2.07 (m, 2H), 1.90–1.74 (m, 2H).

ESI-MS: 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0854] 実施例304

N-[trans-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [304] (以下、化合物 [304] という) の合成

[0855]



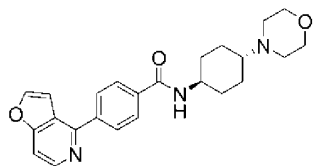
[0856] 化合物 [303] (6.1 mg) のジクロロメタン (0.3 mL) 溶液に、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (3.2 mg) 及び酢酸ナトリウム (2.1 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (20 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 412.3 [M+H]⁺

[0857] 実施例305

4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド [305] (以下、化合物 [305] という) の合成

[0858]



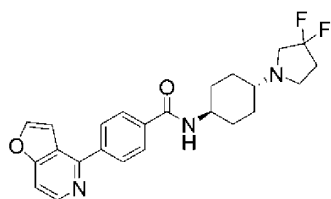
[0859] 化合物 [303] (10 mg) のジクロロメタン (0.3 mL) 溶液に、モルホリン (3.7 μ L) 及び酢酸ナトリウム (3.4 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.1 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 406.2 [M+H]⁺

[0860] 実施例306

N-[trans-4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [306] (以下、化合物 [306] という) の合成

[0861]



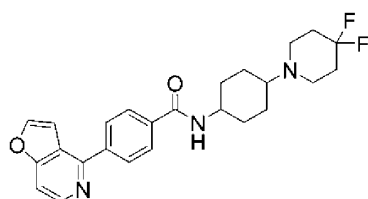
[0862] 実施例 305 に準じた方法で、モルホリンの代わりに 3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 426.3 [M+H]⁺

[0863] 実施例 307

N-[4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [307] (以下、化合物 [307] という) の合成

[0864]



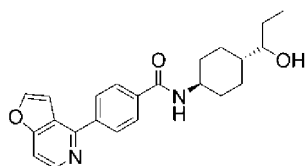
[0865] 実施例 305 に準じた方法で、モルホリンの代わりに 4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩を用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 440.3 [M+H]⁺

[0866] 実施例 308

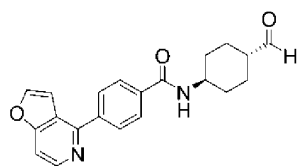
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(1-ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル]ベンズアミド [308] (以下、化合物 [308] という) の合成

[0867]



[0868] (1) N-(trans-4-ホルミルシクロヘキシル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [308-1] (以下、化合物 [308-1] という) の合成

[0869]



[0870] 化合物 [120] (133 mg) のジクロロメタン (1.3 mL) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デスマーチンペルヨージナン) (242 mg) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (101 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.59 (s, 1H), 8.58 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 3.89–3.66 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 2.07–1.83 (m, 4H), 1.51–1.20 (m, 4H).

ESI-MS: 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0871] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(1-ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル]ベンズアミド [308] の合成

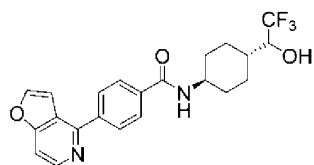
化合物 [308-1] (45 mg) のTHF (0.4 mL) 溶液に、1 M エチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (650 μL) を室温に加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 379.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0872] 実施例 309

4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）-N-〔trans-4-（2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル）シクロヘキシル〕ベンズアミド [309]（以下、化合物 [309] という）の合成

[0873]



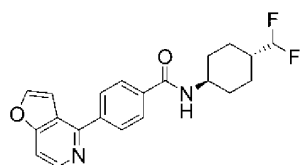
[0874] 化合物 [308-1]（20 mg）の THF（0.5 mL）溶液に、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（34 μ L）及びフッ化セシウム（35 mg）を室温に加え、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（4.2 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 419.2 [M+H]⁺

[0875] 実施例 310

N-〔trans-4-（ジフルオロメチル）シクロヘキシル〕-4-（フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル）ベンズアミド [310]（以下、化合物 [310] という）の合成

[0876]



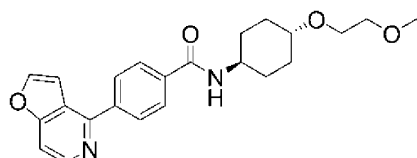
[0877] 化合物 [308-1]（70 mg）のジクロロメタン（2.0 mL）溶液に、ジエチルアミノ三フッ化硫黄（39 μ L）を室温に加え、アルゴン雰囲気下、室温で 15 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（27 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 371.3 [M+H]⁺

[0878] 実施例 311

4- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [trans-4- (2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル] ベンズアミド [311] (以下、化合物 [311] という) の合成

[0879]



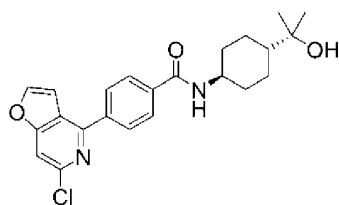
[0880] 化合物 [256] (30 mg) の THF (0.5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (41 mg) 及び 2-ブロモエチルメチルエーテル (62 μ L) を室温に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.2 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 395.2 [M+H]⁺

[0881] 実施例 312

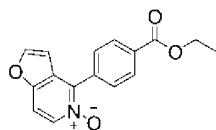
4- (6-クロロフロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [trans-4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド [312] (以下、化合物 [312] という) の合成

[0882]



[0883] (1) 4- [4- (エトキシカルボニル) フェニル] フロ [3, 2-c] ピリジン=5-オキシド [312-1] (以下、化合物 [312-1] という) の合成

[0884]

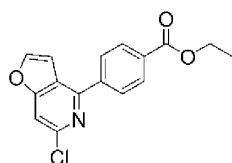


[0885] 化合物 [64-5] (2.23 g) のクロロホルム (16.6 mL) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (2.16 g) を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (2.06 g) を白色固体として得た。

ESI-MS : 284.2 [M+H]⁺

[0886] (2) 4-(6-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [312-2] (以下、化合物 [312-2] という) の合成

[0887]



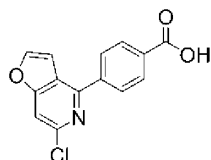
[0888] 化合物 [312-1] (2.06 g) に、塩化ホスホリル (24.2 mL) を室温に加え、24時間加熱還流した。反応混合物を氷冷した5 M水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (752 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ESI-MS : 302.1 [M+H]⁺

[0889] (3) 4-(6-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸
[312-3] (以下、化合物[312-3]という)の合成

[0890]



[0891] 化合物[312-2] (322 mg) のメタノール (10.6 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.3 mL) を室温に加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M 塩酸 (5.3 mL) を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (285 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 274.2 [M+H]⁺

[0892] (4) 4-(6-クロロフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [312] の合成

化合物[312-3] (285 mg) のDMF (5.0 mL) 溶液に、DIPEA (195 μL) 及び(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (490 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (213 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (414 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 1.9

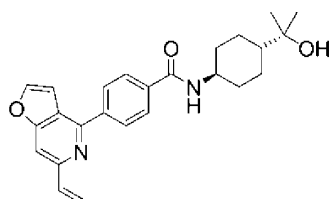
3-1.82 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21-1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 413.3 [M+H]⁺

[0893] 実施例 313

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-ビニルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [313] (以下、化合物 [313] という) の合成

[0894]



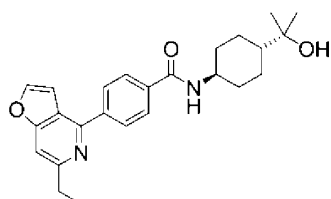
[0895] 化合物 [312] (46 mg) の1-プロパノール (1.1 mL) 溶液に、カリウムビニルトリフルオロボラート (30 mg)、ビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム (II) (7.9 mg) 及びトリエチルアミン (31 µL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、110℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 405.4 [M+H]⁺

[0896] 実施例 314

4-(6-エチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [314] (以下、化合物 [314] という) の合成

[0897]



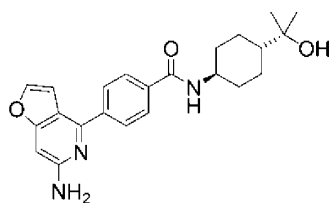
[0898] 化合物 [313] (17 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、5% パラジウム-活性炭素 (17 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で 40 分間攪拌した。不溶物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.0 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 407.4 [M+H]⁺

[0899] 実施例 315

4-(6-アミノフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [315] (以下、化合物 [315] という) の合成

[0900]



[0901] 化合物 [312] (41 mg) のトルエン (2.0 mL) 溶液に、ベンゾフェノンイミン (34 μ L)、酢酸パラジウム (11) (2.3 mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (13 mg) 及び炭酸セシウム (82 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、110 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより茶黄色油状物 (69 mg) を得た。次に、得られた油状物の THF (2.0 mL) 溶液に、1 M 塩酸 (100 μ L) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (26 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99–7.93 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.

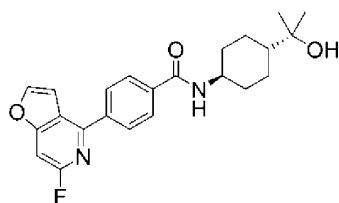
4 Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.99 (br, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.77–3.67 (m, 1 H), 1.91–1.82 (m, 4 H), 1.37–1.27 (m, 2 H), 1.22–1.04 (m, 9 H).

ESI-MS: 394.4 $[M+H]^+$

[0902] 実施例 316

4-(6-フルオロフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [316] (以下、化合物 [316] という) の合成

[0903]



[0904] 化合物 [312] (41 mg) の DMSO (2.0 mL) 溶液に、フッ化セシウム (456 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、180℃で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。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にて精製することにより表題化合物 (7.5 mg) を白色固体として得た。

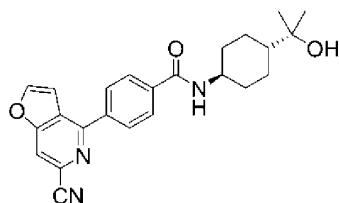
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.08–8.06 (m, 2 H), 8.02–8.00 (m, 2 H), 7.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 3.78–3.68 (m, 1 H), 1.92–1.82 (m, 4 H), 1.37–1.28 (m, 2 H), 1.21–1.04 (m, 9 H).

ESI-MS: 397.4 $[M+H]^+$

[0905] 実施例 317

4- (6-シアノフロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N- [trans-4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズ
アミド [317] (以下、化合物 [317] という) の合成

[0906]



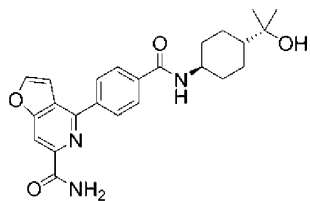
[0907] 化合物 [312] (41 mg) のN, N-ジメチルアセトアミド (2.0 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (16 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (18 mg) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (19 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、130℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (34 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 404.4 [M+H]⁺

[0908] 実施例318

4- (4- { [trans-4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] カルバモイル} フェニル) フロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド [318] (以下、化合物 [318] という) の合成

[0909]



[0910] 化合物 [317] (16 mg) のtert-ブタノール (1.3 mL) 溶液に、カリウムtert-ブトキシド (67 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、40℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた

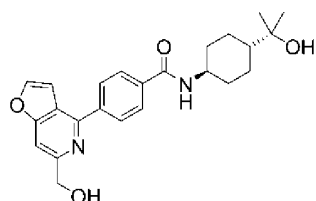
残渣を酢酸エチル／*n*-ヘキサンに懸濁し、固体を濾取することにより表題化合物（6.5 mg）を白色固体として得た。

ESI-MS : 422.4 [M+H]⁺

[0911] 実施例 319

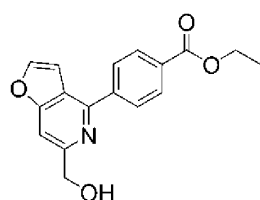
4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-*N*-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [319]（以下、化合物 [319] という）の合成

[0912]



[0913] (1) 4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸エチル [319-1]（以下、化合物 [319-1] という）の合成

[0914]



[0915] 化合物 [312-2] (30 mg) の 1,4-ジオキサン (1.8 mL) / 水 (0.20 mL) 溶液に、カリウム (アセトキシメチル) トリフルオロボレート (54 mg)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (5.8 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル (11 mg) 及び炭酸セシウム (98 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、110℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.9 mg) を黄白色固体として得た。

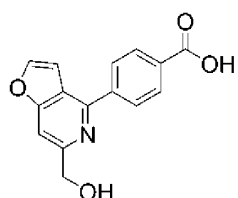
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.22–8.20 (m, 2H

), 8.06–8.04 (m, 2H), 7.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.76 (br, 1H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

ESI-MS: 298.3 $[M+H]^+$

[0916] (2) 4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]安息香酸[319-2] (以下、化合物[319-2]という)の合成

[0917]



[0918] 化合物[319-1] (6.9 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M 塩酸 (0.5 mL) を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (6.3 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.15–8.09 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.75 (s, 2H).

ESI-MS: 270.3 $[M+H]^+$

[0919] (3) 4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[319]の合成

化合物[319-2] (5.9 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、DIPEA (8.2 μL) 及び(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオ

ロホスファート（21 mg）を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-（trans-4-アミノシクロヘキシル）プロパン-2-オール（9.0 mg）を室温に加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（5.4 mg）を白色固体として得た。

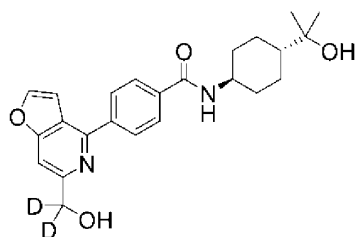
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.07–8.05 (m, 2H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.38–1.29 (m, 2H), 1.22–1.04 (m, 9H).

ESI-MS : 409.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0920] 実施例320

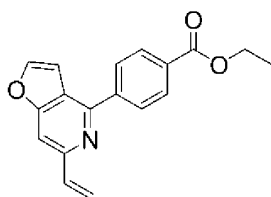
4-〔6-（ヒドロキシメチル- d_2 ）フロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル〕-N-〔trans-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル〕ベンズアミド〔320〕（以下、化合物〔320〕という）の合成

[0921]



[0922] (1) 4-（6-ビニルフロ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル）安息香酸エチル〔320-1〕（以下、化合物〔320-1〕という）の合成

[0923]

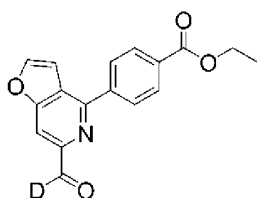


[0924] 化合物 [312-2] (37 mg) の 1-プロパノール (1.2 mL) 溶液に、カリウムビニルトリフルオロボラート (33 mg)、ビス [ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン] ジクロロパラジウム (11) (8.7 mg) 及びトリエチルアミン (34 μ L) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、110°C で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (22 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS: 294.2 [M+H]⁺

[0925] (2) 4- [6- (ホルミル-d) フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル] 安息香酸エチル [320-2] (以下、化合物 [320-2] という) の合成

[0926]



[0927] 化合物 [320-1] (22 mg) のアセトン (0.60 mL) / 水 (0.20 mL) 溶液に、N-メチルモルホリン N-オキシド (13 mg) 及び 4% 四酸化オスミウム水溶液 (37 μ L) を室温で加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に 2, 6-ルチジン (17 μ L) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (32 mg) を室温で加え、室温で 20 分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより黄色固体 (27 mg) を得た。続いて、得られた固体のメタノール (0.90 mL) 溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (6.

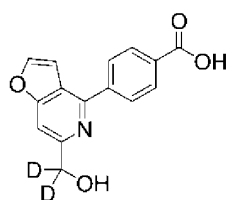
0 mg) を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより茶色固体 (33 mg) を得た。次に、得られた固体のジクロロメタン (1.1 mL) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (デスーマーチンペルヨージナン) (72 mg) を室温で加え、2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (13 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.41–7.37 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.18–7.16 (m, 1H), 6.94 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.41–6.40 (m, 1H), 3.61–3.59 (m, 2H), 0.64–0.59 (m, 3H).

ESI-MS: 297.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0928] (3) 4- [6- (ヒドロキシメチル- d_2) フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル] 安息香酸 [320-3] (以下、化合物 [320-3] という) の合成

[0929]



[0930] 化合物 [320-2] (13 mg) のメタノール (0.50 mL) 溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (2.2 mg) を室温で加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより白色固体 (21 mg) を得た。続いて、得られた固体のメタノール (0.70 mL) 溶液に、2 M 水酸

化ナトリウム水溶液 (172 μ L) を室温に加え、100℃で10分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2M塩酸を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (9.3 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.20 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.96–7.95 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H).

ESI-MS: 272.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0931] (4) 4-[6-(ヒドロキシメチル- d_2)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [320] の合成

化合物 [320-3] (4.0 mg) のDMF (0.50 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (6.9 mg)、DIPEA (2.7 μ L) 及び2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (3.0 mg) を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.9 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.04–7.94 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.17–7.16 (m, 1H), 3.92–3.84 (m, 1H), 2.12–2.05 (m, 2H), 1.98–1.95 (m, 2H), 1.48–1.17 (m, 11H).

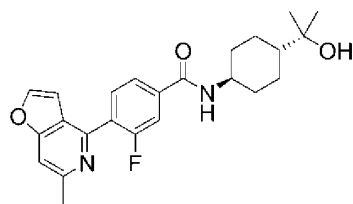
ESI-MS: 411.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0932] 実施例321

3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4

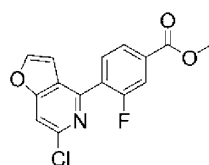
ーイル) ベンズアミド [321] (以下、化合物 [321] という) の合成

[0933]



[0934] (1) 4-(6-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3-フルオロ安息香酸メチル [321-1] (以下、化合物 [321-1] という) の合成

[0935]



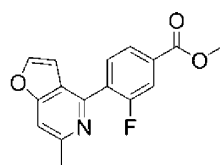
[0936] 化合物 [125-1] から、実施例312の工程(1)及び(2)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.99-7.97 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

ESI-MS: 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0937] (2) 3-フルオロ-4-(6-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [321-2] (以下、化合物 [321-2] という) の合成

[0938]



[0939] 化合物 [321-1] (100mg) の1,4-ジオキサン (6.50mL) 溶液に、炭酸セシウム (318mg)、ビス[*tert*-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム(II) (

23. 1 mg) 及び2, 4, 6-トリメチルボロキシシン (137 μ L) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (90. 1 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 286. 3 [M+H]⁺

[0940] (3) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [321] の合成

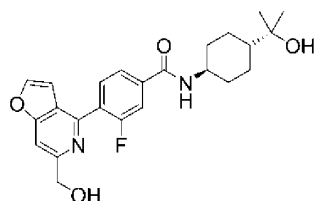
化合物 [321-2] から、実施例312の工程(3)及び(4)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 411. 5 [M+H]⁺

[0941] 実施例322

3-フルオロ-4-[6-(ヒドロキシメチル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [322] (以下、化合物 [322] という) の合成

[0942]



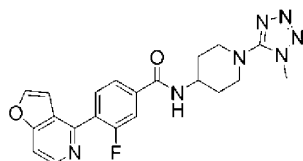
[0943] 化合物 [321-1] から、実施例319の工程(1)～(3)の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 427. 3 [M+H]⁺

[0944] 実施例323

3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド [323] (以下、化合物 [323] という) の合成

[0945]



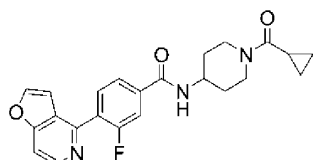
[0946] 化合物 [125-2] から、実施例 99 の工程 (2) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 422.3 [M+H]⁺

[0947] 実施例 324

N-[1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [324] (以下、化合物 [324] という) の合成

[0948]



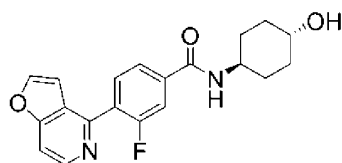
[0949] 化合物 [125-2] (26 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、DIPPEA (19 μL) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) を室温に加え、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物に 1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-アミン (22 mg) を室温に加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (39 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 408.3 [M+H]⁺

[0950] 実施例 325

3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド [325] (以下、化合物 [325] という) の合成

[0951]



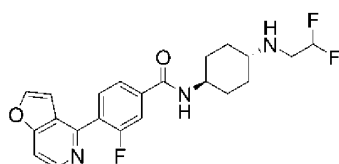
[0952] 化合物 [125-2] から、実施例 256 の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 355.3 [M+H]⁺

[0953] 実施例 326

N- {trans-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル} -3-フルオロ-4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド [326] (以下、化合物 [326] という) の合成

[0954]



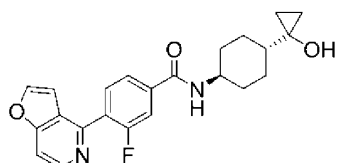
[0955] 化合物 [125-2] から、実施例 294 の工程 (1) 及び (2) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 418.3 [M+H]⁺

[0956] 実施例 327

3-フルオロ-4-(フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル) シクロヘキシル] ベンズアミド [327] (以下、化合物 [327] という) の合成

[0957]



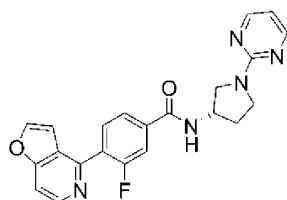
[0958] 化合物 [125-2] から、実施例 257 の工程 (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 395.3 [M+H]⁺

[0959] 実施例 328

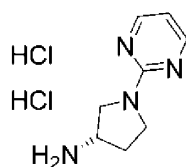
(S) - 3 - フルオロ - 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) -
N - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] ベンズアミド
[328] (以下、化合物 [328] という) の合成

[0960]



[0961] (1) (S) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - アミンニ
塩酸塩 [328 - 1] (以下、化合物 [328 - 1] という) の合成

[0962]



[0963] (3S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリ
ジン (186 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (358
mg) 及び 2 - クロロピリミジン (115 mg) を室温で加え、マイクロ波
反応装置を用いて 150℃ で 10 秒間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢
酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した
。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すること
により白色固体 (216 mg) を得た。続いて、得られた固体の酢酸エチル (4.
1 mL) 溶液に、4 M 塩化水素の酢酸エチル溶液 (4.1 mL) を室温
で加えた。この溶液を室温で 1.5 時間攪拌した後、生じた固体を濾取し、
減圧下で乾燥することにより表題化合物 (190 mg) を白色固体として得
た。

ESI - MS : 165.2 [M + H]⁺

[0964] (2) (S) - 3 - フルオロ - 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イ
ル) - N - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] ベンズ
アミド [328] の合成

化合物 [125 - 2] (26 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、D I

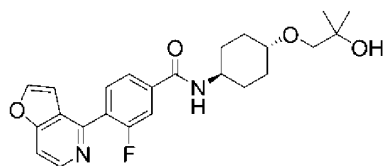
P E A (56 μ L) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に化合物 [328-1] (31 mg) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (20 mg) を黄白色固体として得た。

E S I - M S : 404.2 [M+H]⁺

[0965] 実施例 329

3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド [329] (以下、化合物 [329] という) の合成

[0966]



[0967] 化合物 [125-2] (26 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、D I P E A (19 μ L) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に化合物 [64-4] (24 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。更に、反応混合物に D I P E A (19 μ L) 及び化合物 [64-4] (24 mg) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (36 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.61 (d, J=5.6

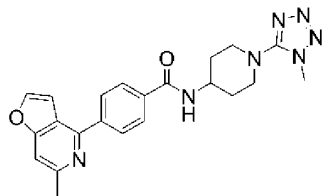
H z, 1 H), 8.41 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.86–7.77 (m, 4 H), 6.97–6.96 (m, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.83–3.74 (m, 1 H), 3.27–3.17 (m, 3 H), 2.03–2.01 (m, 2 H), 1.90–1.87 (m, 2 H), 1.44–1.35 (m, 2 H), 1.30–1.20 (m, 2 H), 1.06 (s, 6 H).

ESI-MS: 427.3 [M+H]⁺

[0968] 実施例 330

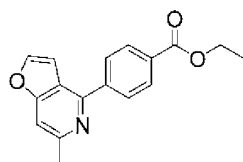
N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [330] (以下、化合物 [330] という) の合成

[0969]



[0970] (1) 4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [330-1] (以下、化合物 [330-1] という) の合成

[0971]

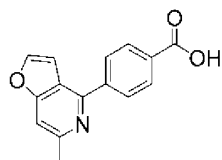


[0972] 化合物 [312-2] (546 mg) の 1, 4-ジオキサン (18.0 mL) 溶液に、炭酸セシウム (1.77 g)、ビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム(II) (64.0 mg) 及び 2, 4, 6-トリメチルボロキシン (758 µL) を室温で加え、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (460 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 282.2 [M+H]⁺

[0973] (2) 4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸
[330-2] (以下、化合物[330-2]という)の合成

[0974]



[0975] 化合物[330-1] (460 mg) のメタノール (16 mL) 溶液に、
2 M水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 mL) を室温に加え、室温で3時間攪
拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M塩酸 (8.0 mL) を加え、生
じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (205 mg)
を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 4H), 7.63 (s, 1H),
7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

ESI-MS : 254.2 [M+H]⁺

[0976] (3) N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジ
ン-4-イル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)
)ベンズアミド[330]の合成

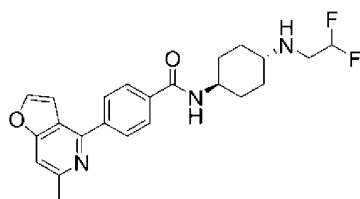
化合物[330-2]から、実施例99の工程(2)の方法に準じて、表
題化合物を合成した。

ESI-MS : 418.3 [M+H]⁺

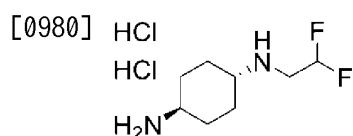
[0977] 実施例331

N-{trans-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]シクロヘ
キシル}-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベン
ズアミド[331] (以下、化合物[331]という)の合成

[0978]



[0979] (1) *trans*-N1-(2,2-ジフルオロエチル)シクロヘキサ-
1,4-ジアミン二塩酸塩 [331-1] (以下、化合物 [331-1] と
いう) の合成



[0981] (*trans*-4-アミノシクロヘキシル) カルバミン酸 *tert*-ブチ
ル (214 mg) の 1,4-ジオキサン (3.3 mL) 溶液に、DIPEA
(340 μ L) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチ
ル (159 μ L) を室温に加え、70°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減
圧濃縮することにより白色固体 (222 mg) を得た。続いて、得られた固
体のメタノール (4.0 mL) 溶液に、4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン
溶液 (4.0 mL) を室温に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減
圧濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチル/メタノールに懸濁し、固体を濾
取することにより表題化合物 (158 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.69 (br, 2H),
8.16 (br, 3H), 6.49 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 3.
52–3.45 (m, 2H), 3.04–2.93 (m, 2H), 2.15
(d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J=10.8$ Hz, 2H)
, 1.51–1.32 (m, 4H).

[0982] (2) N-{*trans*-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]シ
クロヘキシル}-4-(6-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル
)ベンズアミド [331] の合成

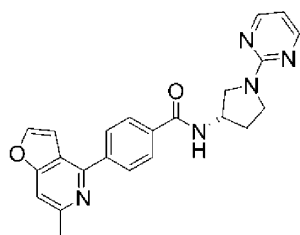
化合物 [330-2] (13 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、DIP EA (28 μ L) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (24 mg) を室温に加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に化合物 [331-1] (16 mg) を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (18 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 414.3 [M+H]⁺

[0983] 実施例 332

(S)-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド [332] (以下、化合物 [332] という) の合成

[0984]



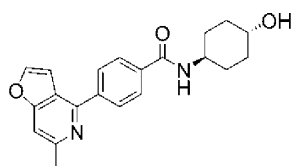
[0985] 化合物 [330-2] から、実施例 328 の工程 (2) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 400.3 [M+H]⁺

[0986] 実施例 333

N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [333] (以下、化合物 [333] という) の合成

[0987]



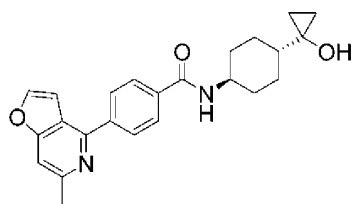
[0988] 化合物 [330-2] から、実施例 256 の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 351.4 [M+H]⁺

[0989] 実施例 334

N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [334] (以下、化合物 [334] という) の合成

[0990]



[0991] 化合物 [330-2] から、実施例 257 の工程 (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

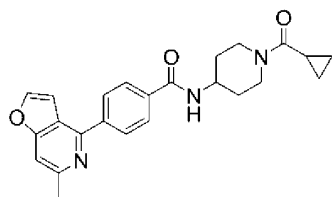
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).

ESI-MS : 391.4 [M+H]⁺

[0992] 実施例 335

N-[1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(6-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [335] (以下、化合物 [335] という) の合成

[0993]



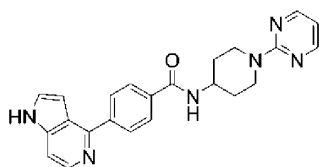
[0994] 化合物 [330-2] から、実施例 324 の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 404.4 [M+H]⁺

[0995] 実施例 336

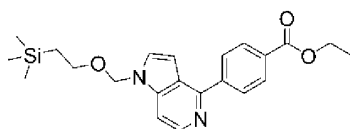
N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [336] (以下、化合物 [336] という) の合成

[0996]



[0997] (1) 4-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸エチル [336-1] (以下、化合物 [336-1] という) の合成

[0998]



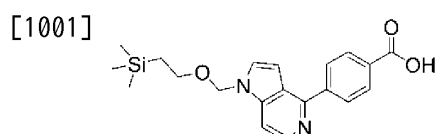
[0999] 化合物 [5-1] (133 mg) の THF (2.5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (24 mg) を室温に加え、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物に 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (97 μL) を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (140 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.50 (d, J = 6.0 Hz

, 1 H), 8.21–8.19 (m, 2 H), 8.08–8.06 (m, 2 H), 7.41 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.50 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=8.4 Hz, 2 H), -0.05 (s, 9 H).

ESI-MS: 397.4 [M+H]⁺

[1000] (2) 4-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸[336-2] (以下、化合物[336-2]という)の合成



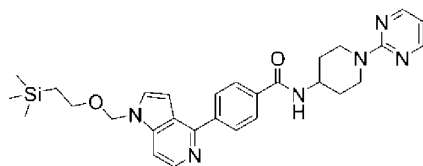
[1002] 化合物[336-1] (136 mg) のメタノール (3.4 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M 塩酸 (1.7 mL) を加え、生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物 (114 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.44 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.32–8.29 (m, 2 H), 8.06–8.02 (m, 3 H), 7.92 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 3.60 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 0.91 (t, J=8.0 Hz, 2 H), -0.05 (s, 9 H).

ESI-MS: 369.4 [M+H]⁺

[1003] (3) N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[336-3] (以下、化合物[336-3]という)の合成

[1004]



[1005] 化合物 [336-2] (37 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、DIPPA (19 μ L) 及び (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) を室温で加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に1-(ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-アミン (23 mg) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (45 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.39–8.36 (m, 4H), 8.07–8.05 (m, 2H), 8.00–7.98 (m, 2H), 7.69 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.68–4.64 (m, 2H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.48 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.07–3.01 (m, 2H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.56–1.46 (m, 2H), 0.82 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), –0.10 (s, 9H).

ESI-MS: 529.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1006] (4) N-[1-(ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド [336] の合成

化合物 [336-3] (28 mg) に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (533 μ L) を室温で加え、60°C で26時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物（8.1 mg）を白色固体として得た。

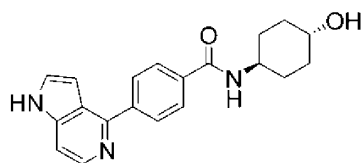
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.71 (br, 1H), 8.39–8.36 (m, 3H), 8.28 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.08–8.06 (m, 2H), 7.99–7.97 (m, 2H), 7.56–7.55 (m, 1H), 7.41 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.68–4.64 (m, 2H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.06–3.00 (m, 2H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.56–1.46 (m, 2H).

ESI-MS: 399.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1007] 実施例337

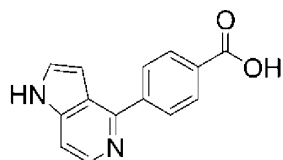
N-(*trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [337] (以下、化合物 [337] という) の合成

[1008]



[1009] (1)-4-(1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン-4-イル)安息香酸 [337-1] (以下、化合物 [337-1] という) の合成

[1010]



[1011] 化合物 [5-1] (533 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 M 塩酸 (10 mL) を加え、生じた固体を

濾取し、減圧下で乾燥することにより表題化合物（427mg）を黄白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.38 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.18–8.16 (m, 2H), 8.12–8.10 (m, 2H), 7.87–7.86 (m, 1H), 7.79 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.99–6.98 (m, 1H).

ESI-MS: 239.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1012] (2) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[337]の合成
化合物[337-1]から、実施例256の方法に準じて、表題化合物を合成した。

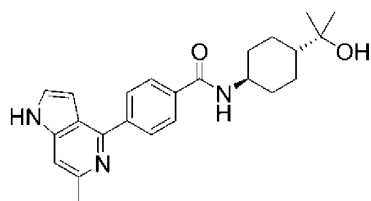
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.68 (s, 1H), 8.29–8.25 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56–7.55 (m, 1H), 7.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.79–6.78 (m, 1H), 4.52 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 3.43–3.36 (m, 1H), 1.90–1.82 (m, 4H), 1.46–1.34 (m, 2H), 1.30–1.20 (m, 2H).

ESI-MS: 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1013] 実施例338

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[338]（以下、化合物[338]という）の合成

[1014]



[1015] 4-クロロ-6-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (33 mg) のエタノール (2.7 mL) / 水 (1.3 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (101 mg)、炭酸カリウム (36 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (6.5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (10 mg) を白色固体として得た。

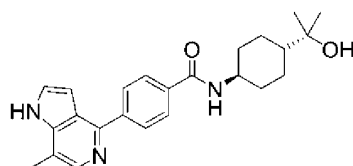
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.50 (br, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05–8.03 (m, 2H), 7.97–7.95 (m, 2H), 7.45–7.44 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.38–1.29 (m, 2H), 1.22–1.01 (m, 9H).

ESI-MS: 392.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1016] 実施例 339

N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [339] (以下、化合物 [339] という) の合成

[1017]



[1018] 4-クロロ-7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (33 mg) のエタノール (2.7 mL) / 水 (1.3 mL) 溶液に、化合物 [2-1] (101 mg)、炭酸カリウム (36 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリ

デン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (6.5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (14 mg) を白色固体として得た。

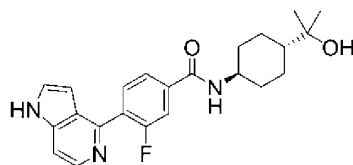
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06 (s, 1H), 7.98–7.93 (m, 4H), 7.46–7.45 (m, 1H), 6.77 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.90–3.83 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.10–2.08 (m, 2H), 1.98–1.95 (m, 2H), 1.47–1.17 (m, 11H).

ESI-MS: 392.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1019] 実施例340

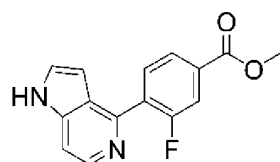
3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [340] (以下、化合物 [340] という) の合成

[1020]



[1021] (1) 3-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)安息香酸メチル [340-1] (以下、化合物 [340-1] という) の合成

[1022]



[1023] 4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (153 mg) のメタノール (6.6 mL) / 水 (3.3 mL) 溶液に、2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (218 mg)、炭酸カリウム (15

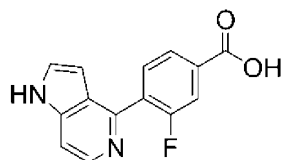
2 mg) 及び [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] クロロ [3-フェニルアリル] パラジウム (11) (32.5 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80 °C で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (113 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (br, 1H), 8.48 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.38 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31–7.30 (m, 1H), 6.60–6.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

ESI-MS: 271.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1024] (2) 3-フルオロ-4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) 安息香酸 [340-2] (以下、化合物 [340-2] という) の合成

[1025]



[1026] 化合物 [340-1] (113 mg) のメタノール (4.2 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより表題化合物 (68.5 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.01–7.86 (m, 5H), 6.72 (s, 1H).

ESI-MS: 257.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1027] (3) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] -4-(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン

－４－イル) ベンズアミド [340] の合成

2－(trans-4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (20 mg) のDMF (5.0 mL) 溶液に、DIPEA (19 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) 及び化合物 [340-2] (26 mg) を室温に加え、室温で40分間撹拌した。DIPEA (19 μ L)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg) 及び2－(trans-4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (20 mg) を室温で追加し、室温で40分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (4.0 mg) を白色固体として得た。

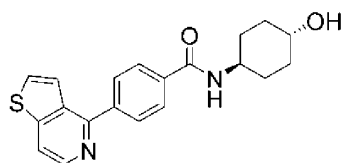
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.68 (br, 1H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.83–7.73 (m, 3H), 7.51–7.50 (m, 1H), 7.46–7.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H), 1.36–1.28 (m, 2H), 1.22–1.04 (m, 9H).

ESI-MS: 396.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1028] 実施例341

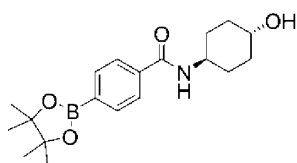
N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル) ベンズアミド [341] (以下、化合物 [341] という) の合成

[1029]



[1030] (1) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド [341-1] (以下、化合物 [341-1] という) の合成

[1031]



[1032] 実施例2の(1)に準じた方法で、2-(trans-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール代わりにtrans-4-アミノシクロヘキサノールを用いることにより、表題化合物を合成した。

ESI-MS: 346.4 [M+H]⁺

[1033] (2) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [341] の合成

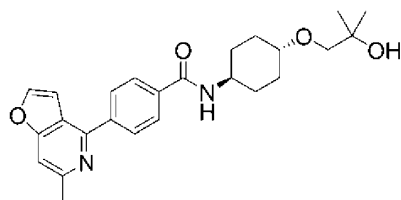
4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン (30 mg) のエタノール (0.75 mL) / 水 (0.75 mL) 溶液に、化合物 [341-1] (92 mg)、炭酸カリウム (32 mg) 及び [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン]クロロ[3-フェニルアリル]パラジウム(II) (34 mg) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、マイクロ波反応装置を用いて120℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (18 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS: 353.3 [M+H]⁺

[1034] 実施例342

N- [t r a n s - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) シクロ
ヘキシル] - 4 - (6 - メチルフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) ベ
ンズアミド [3 4 2] (以下、化合物 [3 4 2] という) の合成

[1035]



[1036] 化合物 [3 3 0 - 2] (9 . 7 m g) の DMF (0 . 8 0 m L) 溶液に、
DIPEA (9 . 8 μ L) 、化合物 [6 4 - 4] (7 . 2 m g) 及び (1 -
シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミ
ノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (1 8 m g) を室温
で加え、室温で 4 時間攪拌した。次に、反応混合物にトリエチルアミン (1
0 μ L) を室温で加え、室温で 4 0 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィーにて精製することにより表題化合物 (9 . 7 m g) を白色固体と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ : 8 . 3 2 (d , $J = 7 . 6$
H z , 1 H) , 8 . 1 3 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 8 . 0 7 - 8 . 0
5 (m , 2 H) , 8 . 0 0 - 7 . 9 7 (m , 2 H) , 7 . 5 6 (s , 1 H)
 , 7 . 2 8 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 4 . 2 2 (s , 1 H) , 3 . 8 4 - 3
 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 1 7 (m , 3 H) , 2 . 6 4 (s , 3
 H) , 2 . 0 3 - 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 8 6 (m , 2 H)
 , 1 . 4 5 - 1 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 2 9 - 1 . 2 0 (m , 2 H) , 1
 . 0 6 (s , 6 H) .

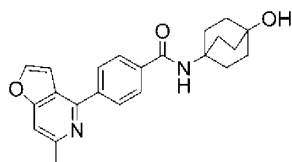
ESI - MS : 4 2 3 . 4 [M + H] $^{+}$

[1037] 実施例 3 4 3

N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 4 -

(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[343] (以下、化合物[343]という)の合成

[1038]



[1039] 化合物[330-2] (20 mg) のDMF (0.8 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (37 mg)、DIPEA (35 μ L) 及び4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩 (18 mg) を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (25 mg) を白色固体として得た。

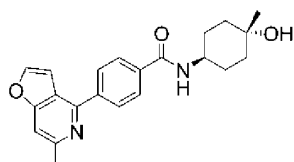
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.12–8.11 (m, 1H), 8.04–8.00 (m, 2H), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.72–7.71 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26–7.25 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05–2.03 (m, 6H), 1.62–1.59 (m, 6H).

ESI-MS: 377.3 [M+H] $^+$

[1040] 実施例344

N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド[344] (以下、化合物[344]という)の合成

[1041]



[1042] 化合物 [330-2] (20 mg) の DMF (0.8 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (37 mg)、DIPEA (15 μ L) 及び *trans*-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (13 mg) を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

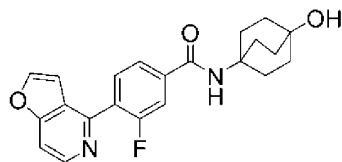
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.26–7.25 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.81–3.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.75–1.73 (m, 2H), 1.58–1.41 (m, 6H), 1.13 (s, 3H).

ESI-MS: 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1043] 実施例 345

3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド [345] (以下、化合物 [345] という) の合成

[1044]



[1045] 化合物 [125-2] (20 mg) の DMF (0.8 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (37 mg)、D

DIPEA (32 μ L) 及び4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(18 mg)を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(25 mg)を黄白色固体として得た。

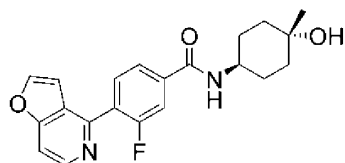
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.60 (dd, $J=5.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, 5H), 6.94–6.93 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.07–2.03 (m, 6H), 1.64–1.60 (m, 6H).

ESI-MS: 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1046] 実施例346

3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド[346] (以下、化合物[346]という)の合成

[1047]



[1048] 化合物[125-2] (20 mg)のDMF (0.8 mL)溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (37 mg)、DIPEA (15 μ L) 及びtrans-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (13 mg)を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(23 mg)を白色固体として得た。

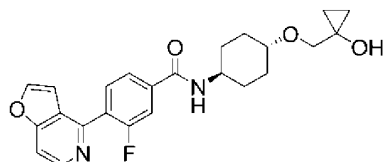
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.62–8.59 (m, 1H), 8.36 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.84–7.78 (m, 4H), 6.96–6.95 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 1.76–1.41 (m, 8H), 1.16 (s, 3H).

ESI-MS: 369.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1049] 実施例347

3-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド[347] (以下、化合物[347]という)の合成

[1050]



[1051] 化合物[125-2] (22 mg) のDMF (0.8 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (37 mg)、DIPEA (15 μL) 及び化合物[258-2] (12 mg) を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.61 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.90–7.76 (m, 4H), 6.92–6.90 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.84–3.71 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.29–3.27 (m, 1H), 2.05–2.02 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.45–1.

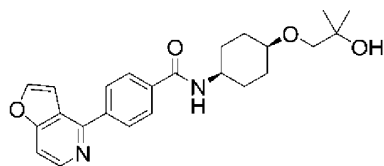
3.3 (m, 2H), 1.27–1.20 (m, 2H), 0.55–0.52 (m, 2H), 0.46–0.43 (m, 2H).

ESI-MS: 425.3 [M+H]⁺

[1052] 実施例 348

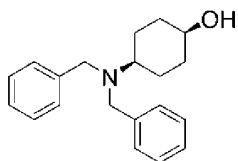
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド [348] (以下、化合物 [348] という) の合成

[1053]



[1054] (1) cis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール [348-1] (以下、化合物 [348-1] という) の合成

[1055]

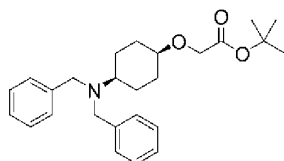


[1056] cis-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (3.0 g) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、ベンジルブロミド (5.2 mL) 及び炭酸カリウム (11 g) を室温に加え、6時間加熱還流した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (3.8 g) を白色固体として得た。

ESI-MS: 296.4 [M+H]⁺

[1057] (2) 2-{[cis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル]オキシ}酢酸tert-ブチル [348-2] (以下、化合物 [348-2] という) の合成

[1058]

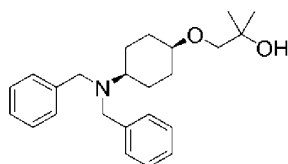


[1059] 化合物 [348-1] (1.0 g) の DMF (5.0 mL) 溶液に、ブromo酢酸 *tert*-ブチル (1.0 mL) 及び 60% 水素化ナトリウム (320 mg) を室温で加え、室温で 5 分間攪拌した。更に、反応混合物にブromo酢酸 *tert*-ブチル (1.0 mL) 及び 60% 水素化ナトリウム (320 mg) を室温で加え、55℃で90分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (550 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS : 410.4 [M+H]⁺

[1060] (3) 1- { [cis-4- (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロパン-2-オール [348-3] (以下、化合物 [348-3] という) の合成

[1061]



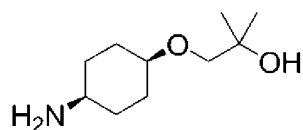
[1062] 化合物 [348-2] (400 mg) の THF (2.0 mL) 溶液に、3 M メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (3.2 mL) を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (134 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 368.4 [M+H]⁺

[1063] (4) 1- [(cis-4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルプロパン-2-オール [348-4] (以下、化合物 [348-4] という

) の合成

[1064]



[1065] 化合物 [348-3] (134 mg) のエタノール (1.0 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (26.0 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮することにより表題化合物 (64.2 mg) を黒色油状物として得た。

ESI-MS: 188.3 [M+H]⁺

[1066] (5)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド [348] の合成

化合物 [99-1] (29 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (51 mg)、DIPPA (20 μL) 及び化合物 [348-4] (20 mg) を室温に加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (6.2 mg) を白色固体として得た。

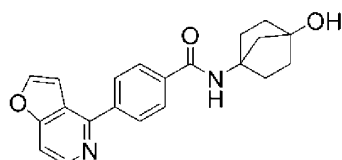
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.53 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 5H), 7.63 (dd, J=5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

ESI-MS: 409.4 [M+H]⁺

[1067] 実施例349

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド[349] (以下、化合物[349]という)の合成

[1068]



[1069] 化合物[99-1] (48 mg) のDMF (1.8 mL) 溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (86 mg)、DIPPEA (68 μ L) 及び4-アミノビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-オール塩酸塩 (30 mg) を室温に加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (38 mg) を赤白色固体として得た。

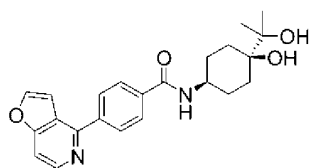
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.00-1.85 (m, 6H), 1.72-1.55 (m, 4H).

ESI-MS: 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1070] 実施例350

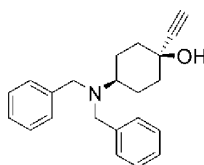
4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド[350] (以下、化合物[350]という)の合成

[1071]



[1072] (1) *cis*-4-(ジベンジルアミノ)-1-エチニルシクロヘキサノール [350-1] (以下、化合物 [350-1] という) の合成

[1073]

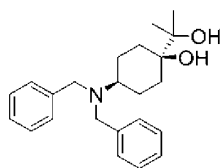


[1074] トリメチルシリルアセチレン (2.1 mL) の THF (20 mL) 溶液に、1.55 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (9.9 mL) を -78°C で滴下し、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に 4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール (1.5 g) の THF (40 mL) 溶液を -78°C で 10 分間かけて滴下した後、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより白色固体 (2.0 g) を得た。続いて、得られた固体のメタノール (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.1 g) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (1.5 g) を白色固体として得た。

ESI-MS: 320.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[1075] (2) *cis*-4-(ジベンジルアミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキサノール [350-2] (以下、化合物 [350-2] という) の合成

[1076]



[1077] 化合物 [350-1] (290 mg) の THF (6.0 mL) / 20% 希硫酸 (3.0 mL) 溶液に、硫酸水銀 (I) (53 mg) を室温に加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより白色固体 (304 mg) を得た。続いて、得られた固体に 3 M メチルマグネシウムクロリドの THF 溶液 (6.0 mL) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (236 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 354.4 [M+H]⁺

[1078] (3)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド [350] の合成

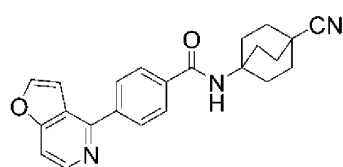
化合物 [350-2] から、実施例 257 の工程 (3) 及び (4) の方法に準じて、表題化合物を合成した。

ESI-MS : 395.3 [M+H]⁺

[1079] 実施例 351

N-(4-シアノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド [351] (以下、化合物 [351] という) の合成

[1080]



[1081] 化合物 [99-1] (50 mg) の DMF (1.6 mL) 溶液に、(1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノホルノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (103 mg)、DIPEA (109 μ L) 及び 4-アミノビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボニトリル塩酸塩 (30 mg) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (46 mg) を橙色固体として得た。

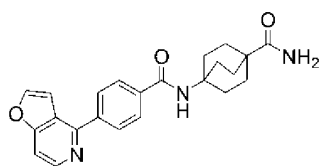
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.72 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 12H).

ESI-MS: 372.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1082] 実施例 352

4-[4-(フロ [3,2-c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド] ビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキサミド [352] (以下、化合物 [352] という) の合成

[1083]



[1084] 化合物 [351] (20 mg) の *tert*-ブタノール (0.60 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (248 mg) を室温に加え、80 °C で 21 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

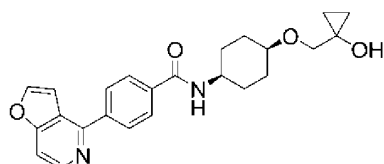
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.06–8.04 (m, 2H), 7.95–7.90 (m, 2H), 7.78–7.77 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=5.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.34–7.33 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 1.98–1.94 (m, 6H), 1.78–1.74 (m, 6H).

ESI-MS: 390.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1085] 実施例353

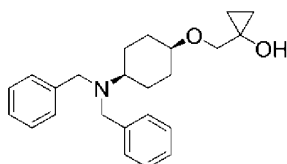
4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-{cis-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド [353] (以下、化合物[353]という)の合成

[1086]



[1087] (1) 1-({[cis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル]オキシ}メチル)シクロプロパン-1-オール [353-1] (以下、化合物[353-1]という)の合成

[1088]



[1089] 化合物[348-2] (1.06g)のTHF (30mL)溶液に、チタニテトライソプロポキシド (7.70mL) 及び1MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (15.5mL) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (160mg) を白色固体として得た。

ESI-MS : 366.4 [M+H]⁺

[1090] (2) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{cis-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ}シクロヘキシル}ベンズアミド[353]の合成

化合物[353-1](160mg)のエタノール(1.0mL)溶液に、20%水酸化パラジウム-活性炭素(40mg)を室温に加え、水素雰囲気下、室温で24時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のDMF(0.8mL)溶液に、化合物[99-1](20mg)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート(39mg)及びDIPEA(16μL)を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物(9.2mg)を白色固体として得た。

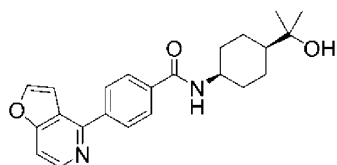
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.58(dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 8.37(d, J=7.8Hz, 1H), 8.24-8.23(m, 1H), 8.08-8.02(m, 4H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.36-7.35(m, 1H), 5.21(s, 1H), 3.88-3.80(m, 1H), 3.54-3.53(m, 1H), 3.40(s, 2H), 1.89-1.48(m, 8H), 0.57-0.52(m, 2H), 0.50-0.46(m, 2H).

ESI-MS : 407.4 [M+H]⁺

[1091] 実施例354

4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル}ベンズアミド[354](以下、化合物[354]という)の合成

[1092]



[1093] 化合物[99-1] (20 mg) のDMF (0.8 mL) 溶液に、(1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (39 mg)、DIPPA (109 μ L) 及びcis-2-(4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール塩酸塩 (30 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物 (21 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 8.24–8.23 (m, 1H), 8.10–8.07 (m, 3H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 4.07–3.99 (m, 2H), 1.96–1.93 (m, 2H), 1.60–1.37 (m, 6H), 1.23–1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 6H).
ESI-MS: 379.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1094] 実施例355

実施例化合物のH-PGDS阻害活性測定を、LIN, Jiang. らの方法 (国際公開第WO2007/041634号) に準拠して実施した。

大腸菌で発現させた組換えヒトH-PGDS (最終濃度1.0 nM) を20 mMのTris-HCl (pH8.0)、2 mMの塩化マグネシウム、2 mMの還元型グルタチオン、0.5 mg/mLの γ -グロブリンを含むアッセイバッファーに混合し、PCR8連チューブ (BMバイオ社製) に150 μ L分注した。DMSOに溶解した種々濃度の試験化合物 (実施例化合物) を16.5 μ L添加し、氷上で15分間プレインキュベーションした。

- [1095] 別のPCR 8連チューブにプロスタグランジンH₂（最終濃度25 μM）（ケイマンケミカル社製）を分注し、真空濃縮器（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製）で溶媒を乾固させた。乾固させたプロスタグランジンH₂に、前記プレインキュベーション後のH-PGDSと試験化合物を含むアッセイバッファーを50 μL添加し、氷上で1分間反応させた。この反応液45 μLを、反応停止液（最終濃度4 mg/mLの塩化鉄を含む50 mMのクエン酸水溶液）45 μLへ添加して反応を停止させた。次に除たんぱく処理を行い、マイクロプレート96角型deep well（湘南丸八エステック社製）に添加してLC-MS/MSにより反応液中のプロスタグランジンD₂濃度を測定した。測定装置としてウォーターズ（Waters）社製ACQUITY（登録商標）TQDを用いた。
- [1096] 各PCR 8連チューブの試験化合物非添加群（DMSO添加群）のプロスタグランジンD₂産生量から、非特異的なプロスタグランジンD₂産生である酵素非添加群におけるプロスタグランジンD₂産生量を差し引いた値を100%として、試験化合物添加群におけるプロスタグランジンD₂産生活性（%）を算出した。算出した活性値から、プロスタグランジンD₂産生を50%阻害する試験化合物濃度（IC₅₀）を求めた。結果を以下の表1に示す。
- [1097] 表1

[表6-1]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 1	2.7
実施例 2	0.75
実施例 3	0.63
実施例 4	7.4
実施例 5	1.6
実施例 6	1.8
実施例 7	1.4
実施例 8	1.0
実施例 9	1.5
実施例 10	1.7
実施例 11	1.7
実施例 12	1.1
実施例 13	0.58
実施例 14	1.4
実施例 15	0.99
実施例 16	1.1
実施例 17	0.85
実施例 18	1.0
実施例 19	1.0
実施例 20	0.83
実施例 21	0.82
実施例 22	0.85
実施例 23	0.79
実施例 24	0.56
実施例 25	1.6
実施例 26	1.7
実施例 27	0.98
実施例 28	1.4
実施例 29	0.46
実施例 30	0.65
実施例 31	1.5
実施例 32	1.5

[1098]

[表6-2]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 3 3	1. 1
実施例 3 4	2. 4
実施例 3 5	1. 6
実施例 3 6	0. 8 3
実施例 3 7	0. 8 6
実施例 3 8	1. 3
実施例 3 9	1. 1
実施例 4 0	0. 8 9
実施例 4 1	0. 6 3
実施例 4 2	0. 7 4
実施例 4 3	1. 3
実施例 4 4	0. 9 8
実施例 4 5	0. 9 1
実施例 4 6	0. 6 3
実施例 4 7	1. 1
実施例 4 8	0. 7 2
実施例 4 9	1. 2
実施例 5 0	1. 4
実施例 5 1	0. 6 3
実施例 5 2	1. 6
実施例 5 3	1. 3
実施例 5 4	1. 2
実施例 5 5	1. 2
実施例 5 6	1. 7
実施例 5 7	1. 4
実施例 5 8	0. 6 4
実施例 5 9	9. 6
実施例 6 0	1 5
実施例 6 1	3 1
実施例 6 2	8 6
実施例 6 3	1. 5
実施例 6 4	3. 1

[1099]

[表6-3]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 6 5	9. 0
実施例 6 6	6. 4
実施例 6 7	2 7
実施例 6 8	1 5
実施例 6 9	6. 0
実施例 7 0	1 2
実施例 7 1	1 2
実施例 7 2	1 2
実施例 7 3	4. 8
実施例 7 4	6. 3
実施例 7 5	2 0
実施例 7 6	1 3
実施例 7 7	2 4
実施例 7 8	5 0
実施例 7 9	2 7
実施例 8 0	3 2
実施例 8 1	1 1
実施例 8 2	1 1
実施例 8 3	1 5
実施例 8 4	1 4
実施例 8 5	3 2
実施例 8 6	2 1
実施例 8 7	1 2
実施例 8 8	4. 2
実施例 8 9	3. 7
実施例 9 0	1 5
実施例 9 1	3 2
実施例 9 2	2 2
実施例 9 3	3 2
実施例 9 4	1 2
実施例 9 5	8. 7
実施例 9 6	1 7

[1100]

[表6-4]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 97	2.8
実施例 98	107
実施例 99	1.6
実施例 100	19
実施例 101	1.0
実施例 102	1.8
実施例 103	2.1
実施例 104	8.0
実施例 105	2.3
実施例 106	3.7
実施例 107	19
実施例 108	5.0
実施例 109	2.9
実施例 110	5.7
実施例 111	5.5
実施例 112	3.4
実施例 113	2.5
実施例 114	25
実施例 115	1.1
実施例 116	1.6
実施例 117	12
実施例 118	0.45
実施例 119	1.3
実施例 120	3.3
実施例 121	1.3
実施例 122	1.3
実施例 123	1.8
実施例 124	1.8
実施例 125	2.2
実施例 126	13
実施例 127	1.6
実施例 128	3.5

[1101]

[表6-5]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 1 2 9	2. 4
実施例 1 3 0	6. 8
実施例 1 3 1	2 6
実施例 1 3 2	7 4
実施例 1 3 3	1 6
実施例 1 3 4	6. 6
実施例 1 3 5	1 4
実施例 1 3 6	9. 0
実施例 1 3 7	1 2
実施例 1 3 8	1 5
実施例 1 3 9	2 5 1
実施例 1 4 0	2 2 4
実施例 1 4 1	1 6 0
実施例 1 4 2	3. 4
実施例 1 4 3	0. 7 8
実施例 1 4 4	1. 5
実施例 1 4 5	1. 2
実施例 1 4 6	1. 0
実施例 1 4 7	1. 0
実施例 1 4 8	1. 8
実施例 1 4 9	1. 8
実施例 1 5 0	1. 7
実施例 1 5 1	1. 4
実施例 1 5 2	2. 3
実施例 1 5 3	4. 1
実施例 1 5 4	6. 3
実施例 1 5 5	1. 5
実施例 1 5 6	1. 6
実施例 1 5 7	3. 0
実施例 1 5 8	0. 6 9
実施例 1 5 9	1. 3
実施例 1 6 0	2. 1

[1102]

[表6-6]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 161	2.0
実施例 162	1.9
実施例 163	2.6
実施例 164	0.78
実施例 165	1.3
実施例 166	1.0
実施例 167	1.2
実施例 168	1.7
実施例 169	3.0
実施例 170	6.2
実施例 171	1.9
実施例 172	2.6
実施例 173	0.83
実施例 174	1.1
実施例 175	1.3
実施例 176	1.2
実施例 177	1.2
実施例 178	1.9
実施例 179	0.97
実施例 180	0.96
実施例 181	1.2
実施例 182	2.3
実施例 183	1.7
実施例 184	2.1
実施例 185	1.7
実施例 186	2.3
実施例 187	0.80
実施例 188	4.3
実施例 189	2.3
実施例 190	0.76
実施例 191	0.63
実施例 192	7.7

[1103]

[表6-7]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例193	1.0
実施例194	0.94
実施例195	1.7
実施例196	1.5
実施例197	6.1
実施例198	2.3
実施例199	9.7
実施例200	1.1
実施例201	1.2
実施例202	1.5
実施例203	1.9
実施例204	1.1
実施例205	5.6
実施例206	39
実施例207	6.7
実施例208	14
実施例209	39
実施例210	3.5
実施例211	2.5
実施例212	3.8
実施例213	4.3
実施例214	3.4
実施例215	4.8
実施例216	3.6
実施例217	2.4
実施例218	21
実施例219	12
実施例220	68
実施例221	4.9

[1104]

[表6-8]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 2 2 2	2. 3
実施例 2 2 3	5. 3
実施例 2 2 4	1. 8
実施例 2 2 5	6. 5
実施例 2 2 6	2. 8
実施例 2 2 7	1. 4
実施例 2 2 8	1. 9
実施例 2 2 9	1. 5
実施例 2 3 0	1. 2
実施例 2 3 1	3. 2
実施例 2 3 2	2. 0
実施例 2 3 3	7. 5
実施例 2 3 4	1. 6
実施例 2 3 5	1. 2
実施例 2 3 6	1. 1
実施例 2 3 7	1. 2
実施例 2 3 8	3. 6
実施例 2 3 9	1. 2
実施例 2 4 0	1. 6
実施例 2 4 1	2. 7
実施例 2 4 2	2. 0
実施例 2 4 3	2. 0
実施例 2 4 4	4. 0
実施例 2 4 5	1. 4
実施例 2 4 6	1. 8
実施例 2 4 7	2. 3
実施例 2 4 8	4. 4
実施例 2 4 9	1. 6
実施例 2 5 0	3. 2
実施例 2 5 1	2. 0
実施例 2 5 2	1. 2
実施例 2 5 3	1. 1

[1105]

[表6-9]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例 2 5 4	4. 0
実施例 2 5 5	1. 5
実施例 2 5 6	2. 6
実施例 2 5 7	1. 6
実施例 2 5 8	0. 9 3
実施例 2 5 9	2. 0
実施例 2 6 0	1. 9
実施例 2 6 1	1. 6
実施例 2 6 2	2. 5
実施例 2 6 3	4. 2
実施例 2 6 4	3. 5
実施例 2 6 5	4. 8
実施例 2 6 6	3. 8
実施例 2 6 7	3. 1
実施例 2 6 8	6. 4
実施例 2 6 9	5. 2
実施例 2 7 0	6. 4
実施例 2 7 1	1. 2
実施例 2 7 2	2. 4
実施例 2 7 3	2. 8
実施例 2 7 4	1 3
実施例 2 7 5	1. 8
実施例 2 7 6	1 2
実施例 2 7 7	3. 5
実施例 2 7 8	3. 3
実施例 2 7 9	2. 0
実施例 2 8 0	2. 2
実施例 2 8 1	2. 0
実施例 2 8 2	1. 3
実施例 2 8 3	1. 7
実施例 2 8 4	1. 7
実施例 2 8 5	2. 0

[1106]

[表6-10]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例286	1.0
実施例287	0.87
実施例288	1.3
実施例289	1.6
実施例290	1.3
実施例291	2.4
実施例292	1.9
実施例293	1.6
実施例294	1.1
実施例295	2.1
実施例296	2.9
実施例297	1.9
実施例298	3.4
実施例299	4.0
実施例300	4.7
実施例301	11
実施例302	3.2
実施例303	2.1
実施例304	9.2
実施例305	55
実施例306	1.8
実施例307	2.2
実施例308	1.5
実施例309	1.9
実施例310	2.6
実施例311	2.5
実施例312	1.8
実施例313	169
実施例314	70
実施例315	2.6
実施例316	1.5
実施例317	51

[1107]

[表6-11]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例318	367
実施例319	1.6
実施例320	0.90
実施例321	5.5
実施例322	3.2
実施例323	1.1
実施例324	1.3
実施例325	2.3
実施例326	1.3
実施例327	1.1
実施例328	0.74
実施例329	2.0
実施例330	1.7
実施例331	1.8
実施例332	1.6
実施例333	2.3
実施例334	2.0
実施例335	1.2
実施例336	0.94
実施例337	0.44
実施例338	2.4
実施例339	1.4
実施例340	1.0
実施例341	2.4
実施例342	3.0
実施例343	1.2
実施例344	1.7
実施例345	1.2
実施例346	2.0
実施例347	2.0
実施例348	1.7
実施例349	1.5

[1108]

[表6-12]

試験化合物の 実施例番号	H-PGDS阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
実施例350	27
実施例351	1.3
実施例352	0.89
実施例353	1.4
実施例354	35

[1109] この試験結果は、本発明化合物がH-PGDS阻害活性を奏することを示している。

[1110] 以下に実施例1～354の化合物と、式(1)との対応関係を示す。

[1111]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =メチル	
実施例 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	

[1112]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 10	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 11	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 12	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 13	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 14	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	

[1113]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 15	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 16	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 17	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 18	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 19	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 20	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 21	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	

[1114]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 2 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	

[1115]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ = 水素原子	

[1116]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 3 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 3 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	

[1117]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 4 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 4 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	

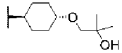
[1118]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 5 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	

[1119]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 5 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	—N(R ⁶)— R ⁶ = 水素原子	
実施例 5 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	
実施例 6 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	
実施例 6 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	
実施例 6 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	
実施例 6 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	

[1120]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 6 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 6 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 6 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 6 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 6 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 6 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1121]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 7 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 7 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1122]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 78	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 79	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 80	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 81	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 82	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 83	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 84	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1123]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 85	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 86	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 87	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 88	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 89	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 90	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 91	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1124]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 9 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 9 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1125]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 9 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 1 0 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1126]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 106	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 107	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 108	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 109	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 110	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 111	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 112	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1127]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 113	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 114	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 115	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 116	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 117	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 118	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 119	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

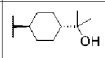
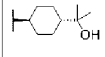
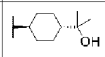
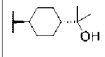
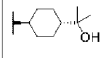
[1128]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 120	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 121	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 122	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 123	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 124	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 125	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	

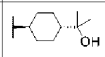
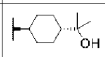
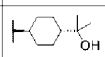
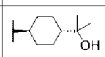
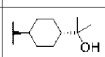
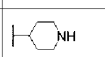
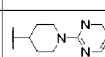
[1129]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 126	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 127	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 128	メチル基	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 129	水素原子	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	酸素原子	
実施例 130	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 131	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	塩素原子 	酸素原子	

[1130]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 132	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	メチル基 	酸素原子	
実施例 133	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	シアノ基 	酸素原子	
実施例 134	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	ヒドロキシ基 	酸素原子	
実施例 135	水素原子	水素原子	水素原子	ヒドロキシ メチル基	水素原子	酸素原子	
実施例 136	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子	水素原子	酸素原子	

[1131]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 137	水素原子	水素原子	水素原子	ビニル基	水素原子	酸素原子	
実施例 138	水素原子	水素原子	水素原子	エチル基	水素原子	酸素原子	
実施例 139	水素原子	水素原子	水素原子	シアノ基	水素原子	酸素原子	
実施例 140	水素原子	水素原子	水素原子	カルバモイ ル基	水素原子	酸素原子	
実施例 141	水素原子	水素原子	水素原子	1-ヒドロ キシエチル 基	水素原子	酸素原子	
実施例 142	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 143	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

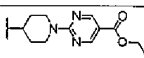
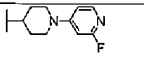
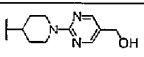
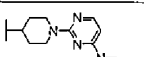
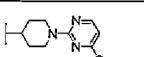
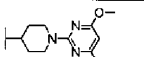
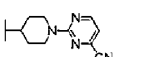
[1132]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 144	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 145	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 146	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 147	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 148	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 149	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 150	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

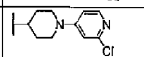
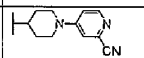
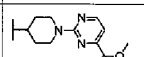
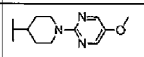
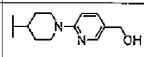
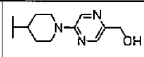
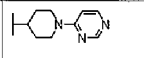
[1133]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 151	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 152	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 153	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 154	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 155	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 156	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 157	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1134]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 158	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 159	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 160	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 161	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 162	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 163	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 164	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1135]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 165	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 166	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 167	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 168	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 169	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 170	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 171	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

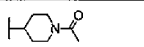
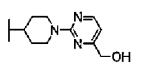
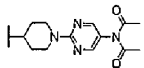
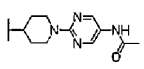
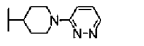
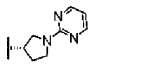
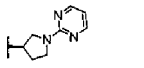
[1136]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 172	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 173	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 174	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 175	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 176	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 177	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 178	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

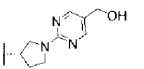
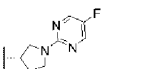
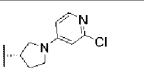
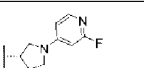
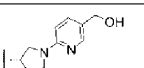
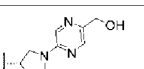
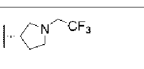
[1137]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 179	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 180	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 181	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 182	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 183	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 184	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 185	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

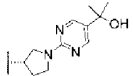
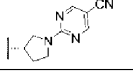
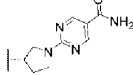
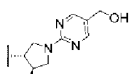
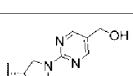
[1138]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 186	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 187	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 188	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 189	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 190	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 191	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 192	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

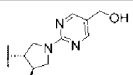
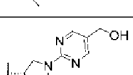
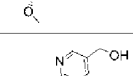
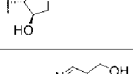
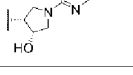
[1139]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 193	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 194	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 195	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 196	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 197	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 198	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 199	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1140]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 200	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 201	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 202	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 203	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 204	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1141]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 205	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 206	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 207	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 208	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 209	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

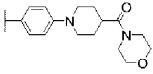
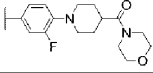
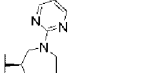
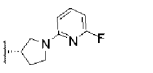
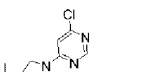
[1142]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 1 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

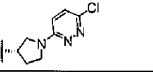
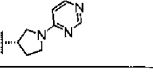
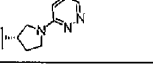
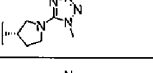
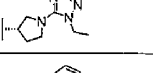
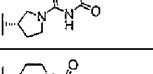
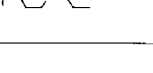
[1143]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 1 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 1 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 2 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 2 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1144]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 2 2 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1145]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
实施例 2 2 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 2 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 3 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 3 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 3 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 3 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
实施例 2 3 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1146]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 3 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 3 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 3 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫素原子	
実施例 2 3 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 3 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1147]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 4 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 4 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1148]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 4 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1149]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 5 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 5 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1150]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 6 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 6 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1151]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 2 7 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 2 7 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

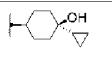
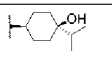
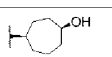
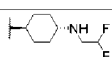
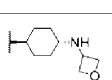
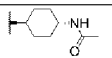
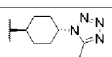
[1152]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 277	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 278	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 279	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 280	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 281	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 282	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 283	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

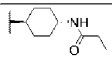
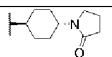
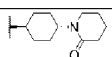
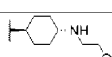
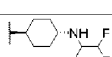
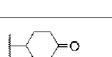
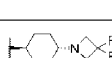
[1153]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 284	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 285	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 286	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 287	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 288	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 289	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 290	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

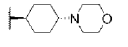
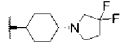
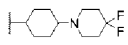
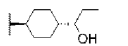
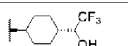
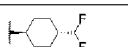
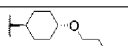
[1154]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 291	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 292	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 293	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 294	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 295	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 296	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 297	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

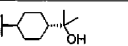
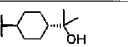
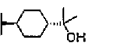
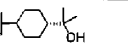
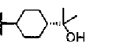
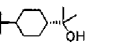
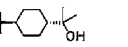
[1155]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 298	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 299	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 300	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 301	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 302	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 303	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 304	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1156]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 305	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 306	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 307	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 308	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 309	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 310	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 311	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1157]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 312	水素原子	水素原子	塩素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 313	水素原子	水素原子	ビニル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 314	水素原子	水素原子	エチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 315	水素原子	水素原子	アミノ基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 316	水素原子	水素原子	フッ素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 317	水素原子	水素原子	シアノ基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 318	水素原子	水素原子	カルバモイル基	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1158]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 319	水素原子	水素原子	ヒドロキシ メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 320	水素原子	水素原子	ヒドロキシ メチル-d ₂ 基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 321	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 322	水素原子	水素原子	ヒドロキシ メチル基	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 323	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 324	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	

[1159]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 325	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 326	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 327	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 328	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 329	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	

[1160]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 330	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 331	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 332	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 333	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 334	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 335	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 336	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	

[1161]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 337	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 338	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 339	水素原子	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 340	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	-N(R ⁶)- R ⁶ =水素原子	
実施例 341	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	硫黄原子	
実施例 342	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 343	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1162]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 3 4 4	水素原子	水素原子	メチル基	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 4 5	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 3 4 6	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 3 4 7	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	フッ素原子 	酸素原子	
実施例 3 4 8	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 4 9	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

[1163]

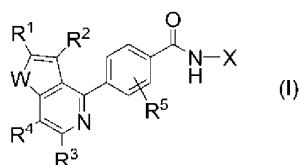
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	X
実施例 3 5 0	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 5 1	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 5 2	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 5 3	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	
実施例 3 5 4	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	水素原子	酸素原子	

産業上の利用可能性

[1164] 本発明化合物はH-PGDS阻害活性を有するので、H-PGDSが関与する疾患の治療薬又は予防薬として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :



[式 (I) 中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基を表し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基を表し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基又はハロ環状アミノ基を表し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基を表し；

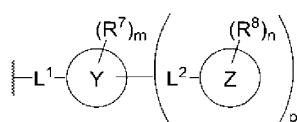
R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル基を表し；

W は、酸素原子、硫黄原子又は一般式： $-N(R^6)-$ で表される基を表し；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し；

X は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、(ハロ C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、(モノ C_{1-6} アルキルアミノ) C_{1-6} アルキル基、(ジ C_{1-6} アルキルアミノ) C_{1-6} アルキル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基、(モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル) C_{1-6} アルキル基、(ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル) C_{1-6} アルキル基、スルファモイル C_{1-6} アルキル基、(モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル) C_{1-6} アルキル基、(ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル) C_{1-6} アルキル基、又は、

一般式 (I I)：



(式中、

波線は、窒素原子への結合点を表し、

L^1 は、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基又はヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基を表し；

環 Y は、 C_{6-10} アリール基、ヘテロアリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基又は4-10員ヘテロシクリル基を表し(ここで、前記 C_{3-10} シクロアルキル基及び4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)；

R^7 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルボキシ基、ホルミル基、イミノ基、アジド基、ヒドラジノ基、ニトロ基、オキセタニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシハロ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、ハロ C_{2-7} アルカノイル基、ヒドロキシ C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ(ハロ C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ヒドロキシ C_{3-6} シクロアルキル基、(ヒドロキシ C_{3-6} シクロアルキル) C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

L^2 は、単結合、 C_{1-6} アルカンジイル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルカンジイル基、カルボニル基又はスルホニル基を表し；

環Zは、フェニル基、ヘテロアリール基又は4-10員ヘテロシクリル基(前記4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)を表し；

R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、スルファニル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基

、カルボキシ基、モルホリノカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、(C_{1-6} アルコキシ) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-7} アルコシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、モノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基、モノ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、(C_{2-7} アルカノイル) C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、モノ(C_{2-7} アルコシカルボニル)アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、環状エーテル基、環状アミノ基、ハロ環状アミノ基又はオキソ基を表し；

mは、0、1、2又は3を表し；

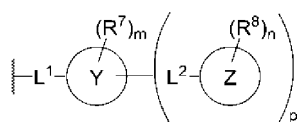
nは、0、1、又は2を表し；

pは、0又は1を表す)で表される基である。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

Xが一般式 (I I)：



(式中、

波線は窒素原子への結合点を表し、

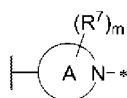
L^1 、環Y、 R^7 、 L^2 、環Z、 R^8 、m、n及びpは前記と同義である)で表される基である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

L^1 が単結合又はメチレン基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] p が 1 である、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5] 環 Y が、一般式 (III) :



(式中、

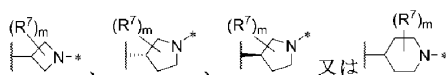
波線は L^1 への結合点を表し、

* は L^2 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義であり、

環 A は 4 - 10 員含窒素ヘテロシクリル基である) で表される基である、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] 環 Y が、一般式 :



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

* は L^2 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である) で表される基である、請求項 4 又は 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

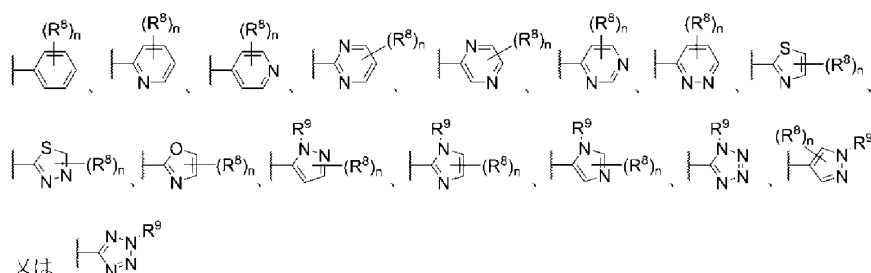
[請求項7] m が 0 である、請求項 4 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] L^2 が単結合である、請求項 4 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項9] 環 Z が、フェニル基又はヘテロアリール基である、請求項 4 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] 環 Z が、フェニル基又は 5 若しくは 6 員の含窒素ヘテロアリール基である、請求項 4 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] 環Zが、一般式：



(式中、

波線はL²への結合点を表し、

R⁸及びnは前記と同義であり、

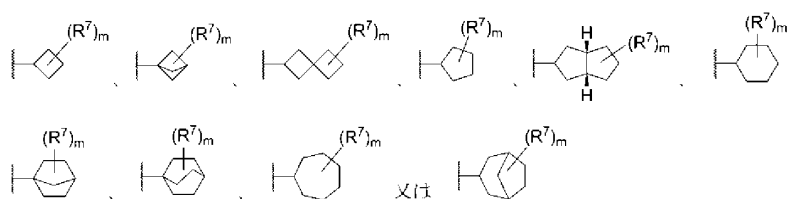
R⁹は、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、(C₁₋₆アルコキシ)C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₆シクロアルキル基である)で表される基である、請求項4乃至10のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12] pが0である、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項13] 環Yが、C₃₋₁₀シクロアルキル基(前記C₃₋₁₀シクロアルキル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)、又は、4-10員ヘテロシクリル基(前記4-10員ヘテロシクリル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)である、請求項12に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項14] 環Yが、C₃₋₁₀シクロアルキル基(前記C₃₋₁₀シクロアルキル基は、ベンゼン環又はヘテロアリール環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、又は、ビスシクロ環基又はスピロ環基を形成していてもよい)である、請求項12又は13に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項15] 環 Y が、一般式：



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である) で表される基である、請求項 12 乃至 14 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項16] 環 Y が、一般式：

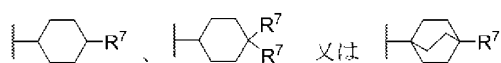


(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

R^7 及び m は前記と同義である) で表される基である、請求項 12 乃至 15 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項17] 環 Y が、一般式：



(式中、

波線は L^1 への結合点を表し、

R^7 は前記と同義である) で表される基である、請求項 12 乃至 16 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項18] m が 1 又は 2 である、請求項 12 乃至 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項19] W が、酸素原子又は一般式： $-N(R^6)-$ (式中、 R^6 は前記と同義である) で表される基である、請求項 1 乃至 18 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [請求項20] Wが酸素原子である、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項21] Wが一般式： $-N(R^6)-$ （式中、 R^6 は前記と同義である）で表される基である、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項22] Wが $-NH-$ である、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項23] R^5 が水素原子又はフッ素原子である、請求項1乃至22のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項24] R^1 、 R^2 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である、請求項1乃至23のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項25] R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ C_{1-6} アルキル基である、請求項1乃至24のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項26] 以下の(1)～(49)：
- (1) $N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド$ ；
- (2) $N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド$ ；
- (3) $4-(furo[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド$ ；
- (4) $4-(furo[3,2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド$ ；

- (5) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド;
- (6) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (7) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (8) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (9) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (10) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド;
- (11) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド;
- (12) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]ベンズアミド;
- (13) (S)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}ベンズアミド;
- (14) N-(クロマン-3-イルメチル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

- (15) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(1-ブプロピオニルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (16) N-[1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (17) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド;
- (18) N-[1-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;
- (19) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド;
- (20) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (21) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[trans-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロヘキシル]ベンズアミド;
- (22) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド;
- (23) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;
- (24) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンズアミド;
- (25) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[t

- r a n s - 4 - (メトキシ- d_3) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (26) 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) - N - (t r a n s - 4 - イソプロポキシシクロヘキシル) ベンズアミド ;
- (27) N - {t r a n s - 4 - [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル} - 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (28) 4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) - N - [t r a n s - 4 - (オキセタン-3-イルアミノ) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (29) 4 - [6 - (ヒドロキシメチル) フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル] - N - [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (30) 4 - [6 - (ヒドロキシメチル- d_2) フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル] - N - [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (31) 3-フルオロ-4 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) - N - [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) シクロヘキシル] ベンズアミド ;
- (32) N - [t r a n s - 4 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) シクロヘキシル] - 4 - (6-メチルフロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (33) N - [1 - (ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] - 4 - (1H-ピロロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (34) N - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (1H-ピロロ [3, 2 - c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド ;
- (35) N - [t r a n s - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル] - 4 - (6-メチル-1H-ピロロ [3, 2 -

c] ピリジン-4-イル) ベンズアミド;

(36) N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(37) 3-フルオロ-N-[trans-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]-4-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(38) N-[trans-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(39) N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(40) N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-4-(6-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(41) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンズアミド;

(42) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ベンズアミド;

(43) 3-フルオロ-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{trans-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド;

(44) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル]ベンズアミド;

(45) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)ベンズアミド;

(46) N-(4-シアノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド;

(47) 4-[4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド;

(48) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-{cis-4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ]シクロヘキシル}ベンズアミド; 及び

(49) 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-N-[cis-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル]ベンズアミド

から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項27] 請求項1乃至26のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、医薬組成物。

[請求項28] 請求項1乃至26のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、H-PGDSが関与する疾患を予防又は治療するための医薬組成物。

[請求項29] H-PGDSが関与する疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、好酸球性肺炎、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、嚢胞性線維症、光線角化症、慢性蕁麻疹、皮膚炎、筋ジストロフィー、サルコペニア、廃用性筋萎縮、筋損傷、創傷、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性腸疾患、虚血性腎疾患、虚血性胃疾患、虚血性肝臓疾患、糖尿病性虚血肢、及びバージャー病からなる群より選ばれる、請求項28に記載の医薬組成物。

[請求項30] 請求項1乃至26のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、H-PGD S阻害剤。