

明 細 書

発明の名称：アゾール誘導体

技術分野

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

背景技術

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

[0003] AVP受容体は、これまでV1a、V1b及びV2受容体の3つのサブタイプがクローニングされており、全て7回膜貫通型受容体であることが知られている。V2受容体は、Gsと共役しcAMP量を増加させる。V1a受容体は、Gq/11と共役してP1応答を促進し、細胞内Caを増加させる。V1a受容体は、脳、肝臓、副腎、血管平滑筋などに発現しており、血管収縮作用に関与する。一方、V1b受容体も、V1a受容体と同様にGq/11と共役し、P1応答を促進する (非特許文献1及び非特許文献2参照)。V1b受容体は、下垂体に最も多く存在し (前葉のAVPTH分泌細胞の90%以上に発現)、AVPによる下垂体前葉からのAVPTH分泌に関与すると推測されている。V1b受容体は、下垂体以外にも脳広域に存在し、海馬、扁桃体、嗅内皮質 (entorhinal cortex) などの辺縁系、大脳皮質、嗅球、セロトニン神経系の起始核である縫線核にも多く存在する (非特許文献3及び非特許文献4参照)。

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

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

[0005] 最近、1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン化合物とは異なる構造を有する V 1 b 受容体拮抗物質として、キナゾリン-4-オン誘導体 (特許文献 4 および 10 参照)、 β -ラクタム誘導体 (特許文献 5 及び 7 参照)、アジノン・ジアジノン誘導体 (特許文献 6 参照)、ベンズイミダゾロン誘導体 (特許文献 8)、イソキノリノン誘導体 (特許文献 9 及び 10 参照)、ピリドピリミジン-4-オン誘導体 (特許文献 11 参照)、ピロロ [1, 2-a] ピラジン誘導体 (特許文献 12 参照)、ピラゾロ [1, 2-a] ピラジン誘導体 (特許文献 13 参照)、キノリン誘導体 (特許文献 14 参照)、テトラヒドロキノリンスルホンアミド誘導体 (非特許文献 9 参照)、チアゾール誘導体 (非特許文献 10 参照) およびスルホンアミド誘導体 (非特許文献 11) が報告されている。しかし、本発明に開示されたアゾール骨格を有する化合物についての報告はない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献 1 : WO 2001/055130 号公報

特許文献2 : WO 2 0 0 5 / 0 2 1 5 3 4 号公報

特許文献3 : WO 2 0 0 5 / 0 3 0 7 5 5 号公報

特許文献4 : WO 2 0 0 6 / 0 9 5 0 1 4 号公報

特許文献5 : WO 2 0 0 6 / 1 0 2 3 0 8 号公報

特許文献6 : WO 2 0 0 6 / 1 3 3 2 4 2 号公報

特許文献7 : WO 2 0 0 7 / 1 0 9 0 9 8 号公報

特許文献8 : WO 2 0 0 8 / 0 2 5 7 3 6 号公報

特許文献9 : WO 2 0 0 8 / 0 3 3 7 5 7 号公報

特許文献10 : WO 2 0 0 8 / 0 3 3 7 6 4 号公報

特許文献11 : WO 2 0 0 9 / 0 1 7 2 3 6 号公報

特許文献12 : WO 2 0 0 9 / 1 3 0 2 3 1 号公報

特許文献13 : WO 2 0 0 9 / 1 3 0 2 3 2 号公報

特許文献14 : WO 2 0 1 1 / 0 9 6 4 6 1 号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1 : Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994.

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

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

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

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

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

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

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

非特許文献9 : Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters, 19,21, 6018-6022, 2009.

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、V 1 b 受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、気分障害（うつ病を含む）、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などの疾患の治療又は予防剤を提供することにある。

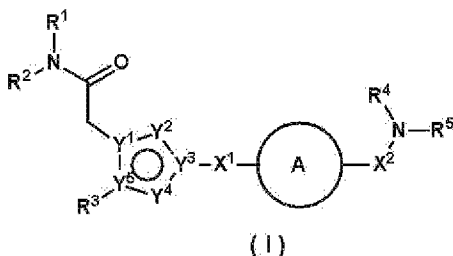
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意検討した結果、V 1 b 受容体拮抗作用を有する新規アゾール骨格の化合物（以下、「アゾール誘導体」という）を見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

（１）式（１）

[0010] [化1]



[式（１）中、

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

の飽和複素環を示し；

R^2 は、水素原子、又は C_{1-5} アルキルを示し；

R^3 は、アリール、又はヘテロアリール（該アリール、及びヘテロアリールは、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及び C_{1-5} アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）

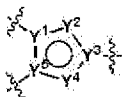
を示し；

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

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

下記式（ α ）で表される置換されても良いアゾール環は、

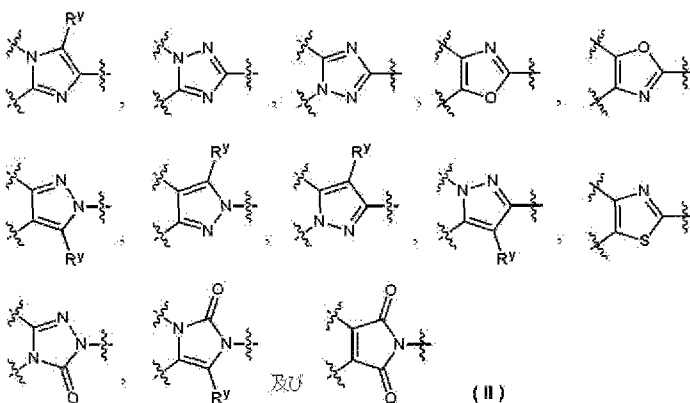
[0011] [化2]



(α)

下記式群 (I) のいずれかの構造を示し；

[0012] [化3]



(II)

 R^y は、水素原子、又は C_{1-5} アルキルを示し； X^1 及び X^2 はi) X^1 が、単結合、又は式 $-CO-$ のとき、 X^2 は、 $-C_{1-5}$ アルキレンー、又は $-O-C_{1-5}$ アルキレンーを示し；ii) X^1 が、式 $-CONR^{x1}-$ のとき、 X^2 は、単結合を示し； R^{x1} は、水素原子、又は C_{1-5} アルキルを示し；

A環は、ベンゼン環、6員の芳香族複素環（該ベンゼン環及び6員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）、窒素原子を1～2個含む4～8員の飽和若しくは部分不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、1個のオキソで置換されてもよい。）、又は C_{3-7} シクロアルカンを示す]

で表されるアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(2) 上記式 (I) において、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、それぞれ水素原子、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル及びC

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

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

(3) 上記式(1)において、

X^1 が、単結合であり；

X^2 が、 $-C_{1-5}$ アルキレン-、又は $-O-C_{1-5}$ アルキレン-であり；

A環が、ベンゼン環、6員の芳香族複素環(該ベンゼン環及び6員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)、又は窒素原子を1～2個含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環(該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、1個のオキソで置換されてもよい。)である(1)又は(2)に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(4) 上記式(1)において、

A環が、ベンゼン環、又は6員の芳香族複素環（該ベンゼン環及び6員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、C₁₋₅アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である（1）～（3）のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

（5）上記式（1）において、

A環が、ベンゼン環、又はピリジン環（該ベンゼン環及びピリジン環は、ハロゲン原子、C₁₋₅アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である（1）～（4）のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

（6）上記式（1）において、

R¹が、C₁₋₅アルキルであり；

R²が、水素原子であり；

R³が、フェニル又はピリジル（該フェニル及びピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である（1）～（5）のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

（7）上記式（1）において、

下記式（α）で表される置換されても良いアゾール環が、

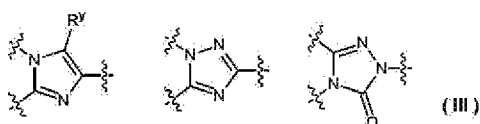
[0013] [化4]



（α）

下記式群（ⅠⅠⅠ）のいずれかの構造であり；

[0014] [化5]



R^vが、水素原子、又はメチル基である（1）～（6）のいずれか一つに記載

のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(8) 上記式 (1) において、

X¹が、単結合であり；

X²が、エチレン、又はメチルエチレンであり；

R⁴及びR⁵が隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C¹⁻⁵アルキル（該C¹⁻⁵アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換され

てもよい。）、C¹⁻⁵アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C²⁻⁵アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和又は不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭

素原子の間をC¹⁻⁵アルキレンで架橋されてもよい。）、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成する(1)～(7)のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(9) 上記式 (1) において、

R⁴及びR⁵が隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい5員又は6員の飽和複素環（該6員の飽和複素環は、ヒドロキシ及びC¹⁻⁵アルキルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該6員の飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素

原子の間をC¹⁻⁵アルキレンで架橋されてもよい。）、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成する(1)～(8)のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(10) (1)～(9)のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(11) (1)～(9)のいずれか一つに記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞

、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤。

発明の効果

[0015] 本発明の新規アゾール誘導体は、V1b受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

発明を実施するための形態

[0016] 本明細書で使用される用語は、以下の意味を有する。

[0017] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

[0018] 「C₁₋₅アルキル」とは、直鎖状、又は分枝鎖状の炭素原子数1～5のアルキル基を示し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル等の基を挙げることができる。

[0019] 「C₃₋₇シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルの基を挙げることができる。

[0020] 「C₁₋₅アルコキシ」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ等の基を挙げることができる。

[0021] 「C₁₋₅アルキルスルホニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」で置換されたスルホニル基を意味し、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル等の基を挙げることができる。

[0022] 「C₂₋₅アルカノイル」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～5のアル

カノイル基を意味し、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等の基を挙げることができる。

[0023] 「C₂₋₅アルカノイルアミノ」とは、前記の「C₂₋₅アルカノイル」を置換基として1個有するアミノ基を意味し、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ等を挙げることができる。

[0024] 「モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として1個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル等を挙げることができる。

[0025] 「モノC₁₋₅アルキルアミノ」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として1個有するアミノ基を意味し、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ等を挙げることができる。

[0026] 「ジC₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ(n-プロピル)アミノカルボニル、ジ(イソプロピル)アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル(n-プロピル)アミノカルボニル、イソプロピル(メチル)アミノカルボニル等を挙げることができる。

[0027] 「ジC₁₋₅アルキルアミノ」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノ基を意味し、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、イソプロピル(メチル)アミノ

等を挙げることができる。

[0028] 「アリール」とは、単環から2環式の芳香族炭素環であり、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の基を挙げることができる。

[0029] 「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有し、1ないし2環からなる炭素数1～9の芳香族基であり、チエニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル等の基が挙げられる。

[0030] 「4～8員の飽和複素環」とは、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0031] 「環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

[0032] 「隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル、5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル、1,4-ジアゼ

パンー１－イル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－イル等の基を挙げることができる。当該環は、好ましくは、隣接する窒素原子と一緒に、環中に前記窒素原子の他に１つ以上の酸素原子を含んでもよい５員又は６員の飽和複素環であり、それには、１－ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリン－４－イル、５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－イルが含まれる。

[0033] 「C₁₋₅アルキレン」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」から水素原子を１個除した二価基を意味し、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、メチルエチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン等を挙げることができる。

[0034] 前記の、隣接する窒素原子と一緒に、環中に前記窒素原子の他に１つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい４～８員の飽和若しくは不飽和複素環の内の、「環中の異なる２個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋された４～８員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イル（トロピニル）、８－オキサー３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター３－イル、３－オキサー８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イル、オクタヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル等の基を上げることができる。８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イル（トロピニル）、８－オキサー３－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター３－イル、３－オキサー８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イルが好ましい。８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イルがヒドロキシで置換された例としては、３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクター８－イルがあげられる。

[0035] 「６員の芳香族複素環」とは、ピリジン、ピリミジン等の環を挙げることができる。

[0036] 「窒素原子を１～２個含む４～８員の飽和若しくは部分不飽和複素環」とは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、１，４－ジアゼパン、１，２－ジヒドロピリジン、１，２，３，６－テトラヒドロ

ピリジン等の環を挙げることができる。

[0037] 「C₃₋₇シクロアルカン」とは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンの環を挙げることができる。

[0038] 本発明における好ましいR¹は、C₁₋₅アルキルである。さらに好ましくは、イソプロピル若しくはtert-ブチルである。

[0039] 本発明における好ましいR²は、水素原子である。

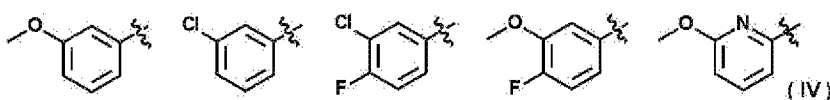
[0040] 本発明における好ましいR³は、フェニル又はピリジル（該フェニル又はピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である。

[0041] より好ましいR³は、フェニル（該フェニルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）若しくはピリジル（該ピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である。

[0042] さらに好ましいR³は、フェニル（該フェニルはC₁₋₅アルコキシ、塩素原子、フッ素原子、シアノ、C₁₋₅アルキルスルホニルから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）、若しくはピリジル（該ピリジルはC₁₋₅アルコキシで置換されてもよい。）である。

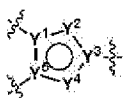
[0043] 特に好ましいR³は、下記式群（IV）のいずれかの構造で表される基である。

[0044] [化6]



[0045] 本発明における好ましい下記式 (α) で表される置換されても良いアゾール環は、

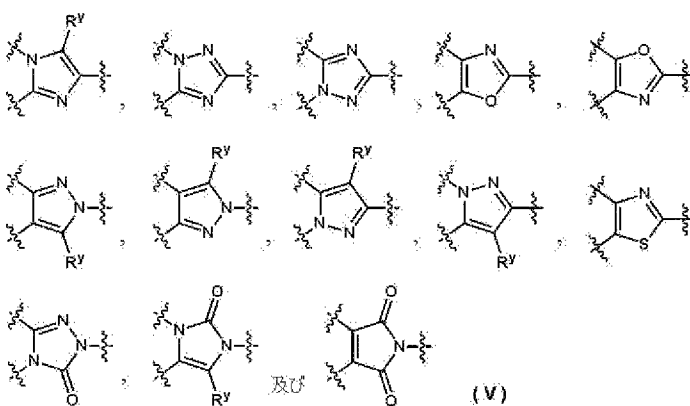
[0046] [化7]



(α)

下記式群 (V) のいずれかの構造で表される環である。

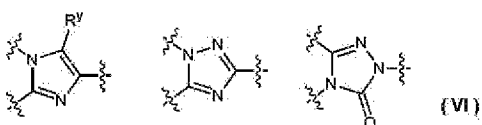
[0047] [化8]



(V)

[0048] さらに好ましい上記式 (α) で表される置換されても良いアゾール環は、下記式群 (VI) のいずれかの構造で表される環である。

[0049] [化9]



(VI)

[0050] 本発明における好ましい R^Y は、水素原子、又はメチル基である。

[0051] 本発明における好ましい X^1 は、単結合である。

[0052] 本発明における好ましい X^2 は、 $-C_{1-5}$ アルキレンー、又は $-O-C_{1-5}$ アルキレンーである。

[0053] より好ましい X^2 は、 $-C_{1-5}$ アルキレンーである。

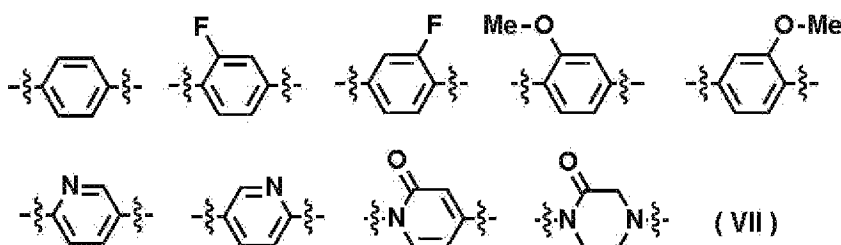
[0054] さらに好ましい X^2 は、エチレン、又はメチルエチレンである。

[0055] 本発明における好ましい A 環は、ベンゼン、ピリジン (該ベンゼン環、及びピリジンは、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる 1 ~ 2 個の基で置

換されてもよい。）、又は窒素原子を1～2個含む4～8員の飽和若しくは部分不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、1個のオキソで置換されてもよい。）である。

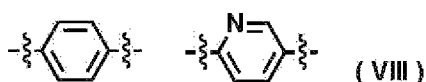
[0056] より好ましいA環は、下記式群 (V I I) のいずれかの構造で表される環である。

[0057] [化10]



[0058] さらに好ましいA環は、下記式群 (V I I I) のいずれかの構造で表される環である。

〔0059〕〔化11〕



[0060] 本発明における好ましい R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{2-5} アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和又は不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。）、又は2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタ-6-イルを形成する基である。

[0061] さらに好ましいR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい5員又は6員の飽和複素環（該6員の飽和複素環は、ヒドロキシ及びC₁₋₅アルキルからなる群より選

ばれる 1～2 個の基で置換されてもよく、さらに該 6 員飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅ アルキレンで架橋されてもよい。）、又は 2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イルを形成する基である。R⁴及び R⁵が、隣接する窒素原子と一緒にあって形成する環の特に好ましい例は、

1-ピロリジニル、ピペリジノ（ここで、該 1-ピロリジニル及びピペリジノは、1～2 個のヒドロキシで置換されてもよい。）、モルホリン-4-イル（ここで、該モルホリンは、1～2 個の C₁₋₅ アルキル基で置換されてもよい。例えば、3-メチルモルホリン-4-イル等）、1, 4-オキサゼパン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル（トロピニル）、3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル、8-オキサー-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル、7-オキサー-2-アザスピロ [3. 5] ノナー-2-イルである。

[0062] 本発明化合物中の好ましい化合物の例として、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- (4- {2- [3- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] エチル} フェニル) -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- (4- {2- [(2R) -2-メチルピロリジン-1-イル] エチル} フェニル) -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-メトキシピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- {4- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-メチルピロリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル)

) アセトアミド、

2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (1, 4-オキサゼパン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- {4- [2- (3, 5-ジメチルモルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {5- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {6- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-3-イル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-メトキシフェニル) -5-メチル-4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [2- (3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1

H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{2-フルオロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1 H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)プロピル]フェニル}-1 H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]フェニル}-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

2-[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-

[2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] アセトアミド、

2- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3- {5- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

N-tert-ブチル-2- [5- (3-クロロフェニル) -3- {5- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] アセトアミド、

2- [5- (3-クロロフェニル) -3- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

N-tert-ブチル-2- [5- (3-クロロフェニル) -3- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] アセトアミド、

2- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [5- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -3- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

N-tert-ブチル-2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {5- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] アセトアミド、

2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル

] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {4- [2- (3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) エチル] フェニル} -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [3- {2-フルオロ-4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -5- (3-メトキシフェニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [3- {3-フルオロ-4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -5- (3-メトキシフェニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {4- [2- (3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) プロピル] フェニル} -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {4- [2- (7-オキサー2-アザスピロ [3. 5] ノナー2-イル) エチル] フェニル} -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [5- (3-メトキシフェニル) -3- {4- [2- (2-オキサー6-アザスピロ [3. 3] ヘプター6-イル) エチル] フェニル} -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [1- (3-クロロフェニル) -3- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [1- (3-クロロフェニル) -3- {4- [2- (3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) エチル] フェニル} -1 H

ー 1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル) エチル] フェニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル}-1, 3-オキサゾール-5-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(モルホリン-4-イル) エチル] フェニル}-1, 3-オキサゾール-5-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル) エチル] フェニル}-1, 3-オキサゾール-5-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル}-1, 3-チアゾール-4-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(モルホリン-4-イル) エチル] フェニル}-1, 3-チアゾール-4-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル) エチル] フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル) エチル] フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル] -N-(プロパ

ン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル) アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アセトアミド、

N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル

) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] アセトアミド、
N - t e r t - ブチル - 2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] アセトアミド、
N - t e r t - ブチル - 2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] アセトアミド、
2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド、
2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド、
2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド、
2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド、
2 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - メトキシ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ

－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]－N－(プロパン－2－イル)アセトアミド、

2－[4－(3－クロロフェニル)－1－{3－メトキシ－4－[2－(3－オキサ－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ－8－イル)エチル]フェニル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]－N－(プロパン－2－イル)アセトアミド、

2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{4－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]フェニル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]－N－(プロパン－2－イル)アセトアミド、

2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{4－[2－(3－オキサ－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ－8－イル)エチル]フェニル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]－N－(プロパン－2－イル)アセトアミド、

N－tert－ブチル－2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{4－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]フェニル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]アセトアミド、

N－tert－ブチル－2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{4－[2－(3－オキサ－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ－8－イル)エチル]フェニル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]アセトアミド、

N－tert－ブチル－2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{5－[2－(モルホリン－4－イル)エチル]ピリジン－2－イル}－5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]アセトアミド、

N－tert－ブチル－2－[4－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－1－{5－[2－(3－オキサ－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ

ー8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アセトアミド、

2- [4- (3-クロロフェニル) -1- {5- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) プロピル] ピリジン-2-イル} -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- (1- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -5-オキソ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -1- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) プロピル] フェニル} -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) エチル] フェニル} -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1- {3-メトキシ-4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) エチル] フェニル} -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [1- {3-メトキシ-4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター8-イル) エチル] フェニル} -4- (3-メトキシフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-オキソ-1- {4

ー [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] フェニル} -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

2- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-オキソ-1- {4- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、

又はその医薬上許容される塩が挙げられる。

[0063] 「医薬上許容される塩」とは、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、ギ酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクトール酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオン等の1種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、2-アミノエタノール、ベンザチン等のアミンとの塩が含まれる。

[0064] なお、本発明の化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

[0065] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

[0066] 本発明の化合物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬的製剤とすることができる。上記担体、賦形剤及び希釈剤として、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸

カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

[0067] また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要な応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

[0068] 本発明の化合物には、一つ以上の水素原子、フッ素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

[0069] 本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

[0070] 本発明化合物(1)及びその医薬上許容される塩は、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて合成することができる。例えば、以下に製造法を示すが本合成法に限られたものではない。

[0071] 「不活性溶媒」とは例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族系溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール等のア

ルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒及び水であり、並びにこれらの均一系及び不均一系混合溶媒等である。これらの不活性溶媒は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0072] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ－7－エン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4.3.0]ノン－5－エン（DBN）、N，N－ジメチルアニリン等のアミン；ピリジン、イミダゾール、2，6－ルチジン等の塩基性複素環化合物等である。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

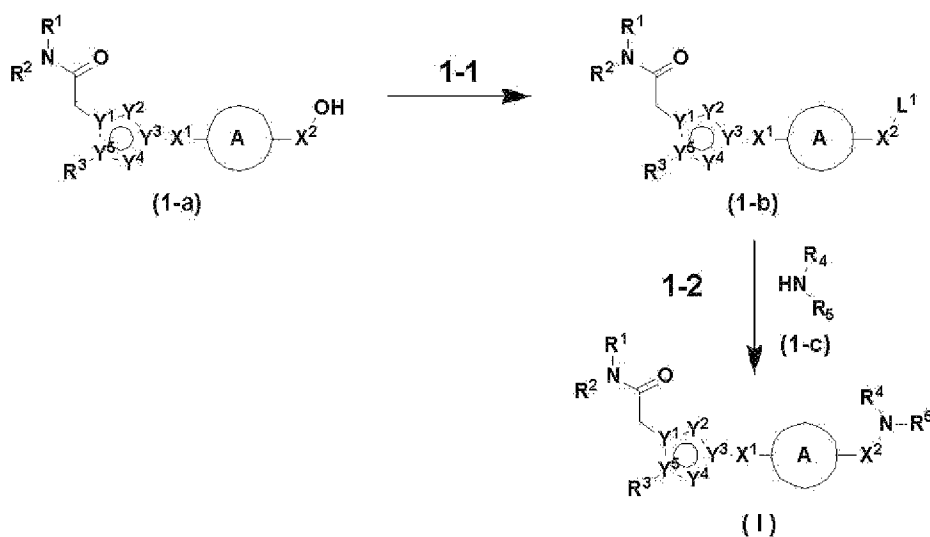
[0073] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びp－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸である。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に

応じて適宜選択される。

[0074] 本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

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

[0076] [化12]



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 及びAは上記と同じである。 L^1 は、脱離基を示す。脱離基とは、p-トルエンスルホンイルオキシ基、メタンスルホンイルオキシ基、ハロゲン原子等を意味する。）

[0077] 式（１）で表される化合物は、式（１－a）で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換し式（１－b）で表される化合物を得た後（工程１－１）、化合物（１－b）を対応するアミン（１－c）と反応させることにより得ることができる（工程１－２）。工程１－１における反応（脱離基への変換）としては例えばクロル化、ブロム化、ヨード化、メタンスルホン化、p-トルエンスルホン化等が挙げられる。

[0078] クロル化反応の例としては、例えば四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法、p-トルエンスルホンクロリド等を用い脱離基とした後塩化リチウム等で置換する方法等が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン

、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、－50～100℃で行うことができる。

[0079] ブロム化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、－50～50℃で行うことができる。

[0080] ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。この反応は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、－50～100℃の温度条件下行うことができる。

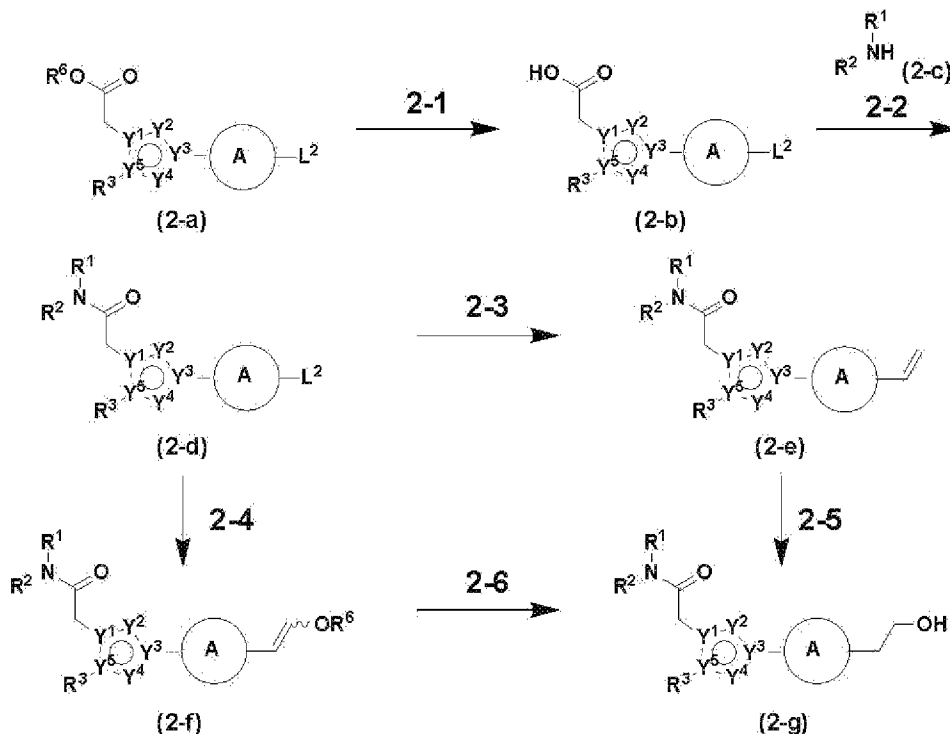
[0081] メタンスルホニル化、p－トルエンスルホニル化は、それぞれ例えばメタンスルホニルクロリド、p－トルエンスルホニルクロリド等を用いて行うことができる。この際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばN，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、反応は－50～50℃の温度条件下行うことができる。

[0082] 工程1－2における反応は、無溶媒、又はテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、室温から溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。また、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在に加えて、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムを添加する

ことにより、反応がより円滑に進行する。

[0083] 上記式（1-a）で表される化合物のうち、式（2-g）で表される化合物は、スキーム2に示す合成法で製造することができる。

[0084] [化13]



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 及びAは上記と同じである。 R^6 は、 C_{1-5} アルキルを示す。 L^2 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。）

[0085] 式（2-b）で表される化合物は、式（2-a）で表される化合物を加水分解することにより得ることができる（工程2-1）。工程2-1における反応は、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の塩基存在下、 0°C 付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。

[0086] 式（2-d）で表される化合物は、式（2-b）で表される化合物を式（2-c）で表される化合物とのアミド化反応に供することにより得ることができる（工程2-2）。ここでアミド化反応とは、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ

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

[0087] 式(2-e)で表される化合物は、式(2-d)で表される化合物を右田-小杉-スティルクロスカップリング反応や鈴木-宮浦クロスカップリング反応にてビニルを導入することにより得ることができる(工程2-3)。右田-小杉-スティルクロスカップリング反応の包括的概観は、Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704-4734.に見出される。鈴木-宮浦クロスカップリング反応の包括的概観は、Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.に見出される。

[0088] 式(2-g)で表される化合物は、式(2-e)で表される化合物を一般的なヒドロボレーションに続く酸化反応より得ることができる(工程2-5)。工程2-5の反応は、式(2-e)で表される化合物を、アルケンをボラン-テトラヒドロフランコンプレックスや、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、ジシアミルボラン、テキシルボラン等をテトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、-10℃～室温付近の温度条件下にてアルケンをヒドロボレーションした後、ペルオキソホウ酸ナトリウム(1水和物又は4水和物)や水酸化ナトリウム等の塩基存在下、過酸化水素等を用いることにより進行する。ヒドロボレーションの包括的概観は、J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 5694-5695.; J. Org. Chem. 1986, 51, 439-445.に見出される。

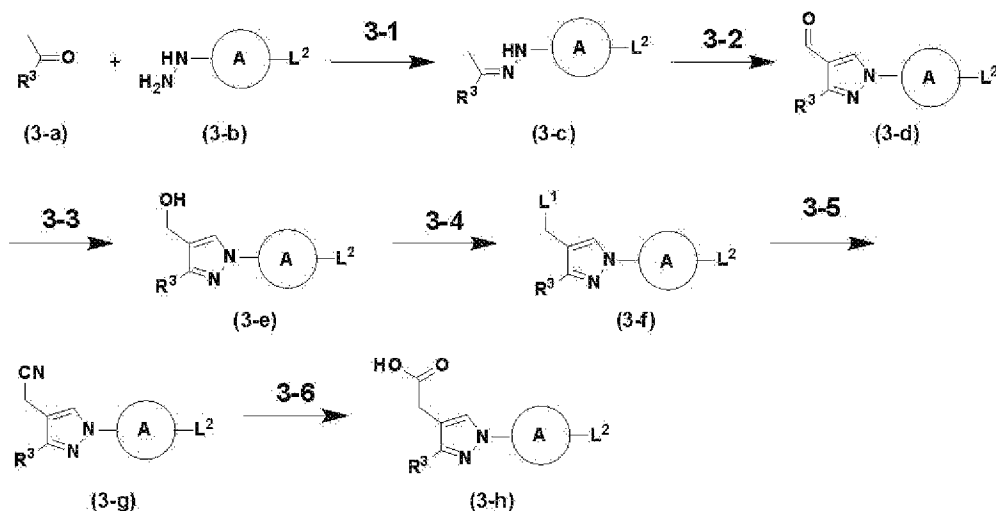
[0089] 式(2-f)で表される化合物は、式(2-d)で表される化合物を右田-小杉-スチルクロスカップリング反応や鈴木-宮浦クロスカップリング反応にてアルコキシビニルを導入することにより得ることができる(工程2-4)。工程2-4は、工程2-3と同じ反応条件下進行する。

[0090] 式(2-g)で表される化合物は、式(2-f)で表される化合物を含水溶媒中、酸触媒存在下、加水分解反応を行いホルミル化合物に変換したのち、得られるホルミル化合物を還元剤との還元反応に付すことにより得ることができる。加水分解反応の包括的概観は、[プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.)]に見出される。還元反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すことができる。還元剤とは、ホルミル化合物を還元してアルコール化合物に変換することができる試薬であり、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

[0091] 上記式(2-b)で表される化合物のうち、式(3-h)で表される化合物は、スキーム3に示す合成法で製造することができる。

[0092]

[化14]



スキーム3

(式中、 R^3 、 L^1 、 L^2 及びAは上記と同じである。)

[0093] 式(3-c)で表される化合物は、酸触媒存在下または非存在下、式(3-a)で表されるケトン化合物と式(3-b)で表されるヒドラジン化合物を反応させることにより得ることができる(工程3-1)。ここでケトン化合物(3-a)及びヒドラジン化合物(3-b)は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0094] 式(3-d)で表される化合物は、式(3-c)で表される化合物を不活性溶媒中または無溶媒にて、塩化ホスホリルと反応させることにより得ることができる(工程3-2)。

[0095] 式(3-e)で表される化合物は、式(3-d)で表される化合物を、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより得ることができる(工程3-3)。還元反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すことができる。ここで還元剤とは、ホルミル化合物を還元してアルコール化合物に変換することができる試薬であり、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム

、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

[0096] スキーム 1 中の工程 1-1 と同様の手法により、アルコール化合物 (3-e) を化合物 (3-f) に変換することができる (工程 3-4)。

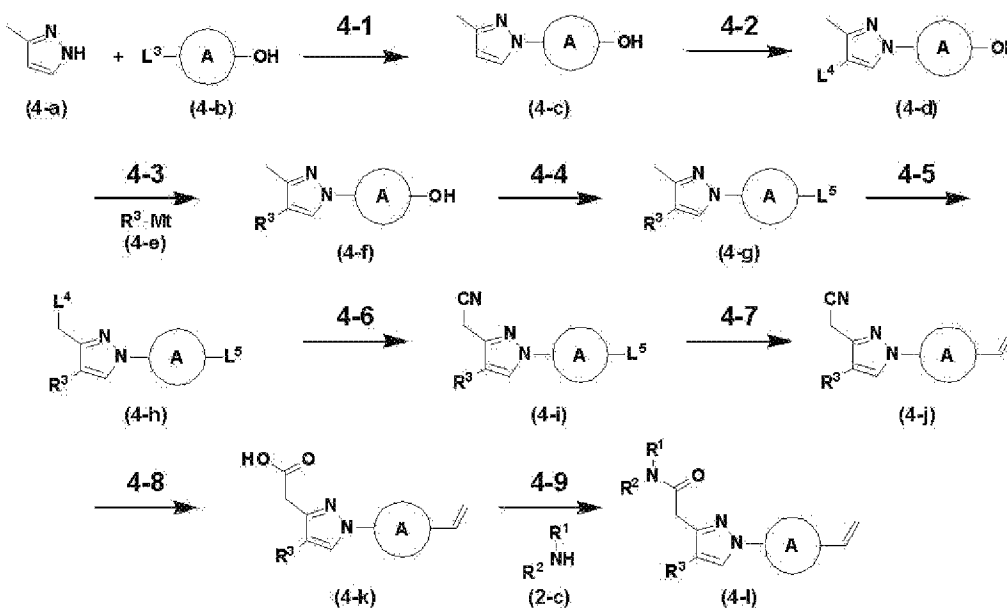
[0097] 式 (3-g) で表される化合物は、式 (3-f) で表される化合物を、不活性溶媒中、シアノ化剤と反応させることにより得ることができる (工程 3-5)。ここでシアノ化剤とは、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム等が挙げられる。シアノ化反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999 年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} に見出すことができる。

[0098] 式 (3-h) で表される化合物は、式 (3-g) で表される化合物を加水分解することにより得ることができる (工程 3-6)。本工程の加水分解反応は、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の塩基存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。あるいは、メタノール、エタノール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸等の酸存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。加水分解反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999 年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} に見出すことができる。

[0099] 上記式 (2-e) で表される化合物のうち、式 (4-l) で表される化合物は、スキーム 4 に示す合成法で製造することができる。

[0100]

[化15]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びAは上記と同じである。 L^3 は、臭素原子、ヨウ素原子を示す。 L^4 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を示す。 L^5 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。Mtは、カップリング反応で用いられる金属原子または金属原子団を示し、化合物(4-e)の例としてマグネシウム反応剤、亜鉛反応剤、ホウ酸又はホウ酸エステルが結合したホウ素反応剤、スズ反応剤等が挙げられる。)

[0101] 式(4-c)で表される化合物は、式(4-a)で表される化合物と、式(4-b)で表される化合物とのウルマン反応で得ることができる(工程4-1)。ここで式(4-b)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ウルマン反応に関する包括的概観は、Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449.に見出され得る。

[0102] 式(4-d)で表される化合物は、化合物(4-c)をハロゲン化剤との求電子置換反応に付すことにより得ることができる。ここで求電子置換反応は

、不活性溶媒中または無溶媒にて、酸存在下または非存在下、塩素、臭素、ヨウ素もしくはN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する（工程4-2）。求電子置換反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション（Comprehensive Organic Transformations Second Edition） 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ（John Wiley & Sons, INC.）参照}に見出すことができる。

[0103] 式（4-f）で表される化合物は、式（4-d）で表される化合物と式（4-e）で表される化合物との右田-小杉-スティルクロスカップリング反応や鈴木-宮浦クロスカップリング反応で得ることができる（工程4-3）。右田-小杉-スティルクロスカップリング反応の包括的概観は、Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704-4734.に見出される。鈴木-宮浦クロスカップリング反応の包括的概観は、Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.に見出される。

[0104] 式（4-g）で表される化合物は、式（4-f）で表される化合物の水酸基を、ハロゲン化あるいはトリフルオロメタンスルホニル化することにより得ることができる（工程4-4）。ハロゲン化あるいはトリフルオロメタンスルホニル化反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション（Comprehensive Organic Transformations Second Edition） 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ（John Wiley & Sons, INC.）参照}に見出すことができる。

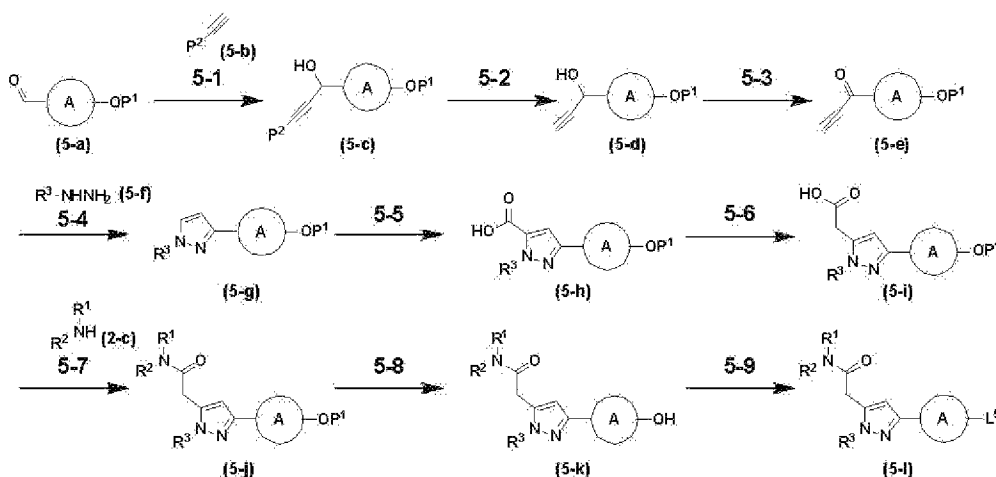
[0105] 式（4-h）で表される化合物は、式（4-g）で表される化合物をラジカル反応の開始剤存在下もしくは光照射下にて、ハロゲン化剤とのハロゲン化反応に供することで得ることができる（工程4-5）。ここでラジカル反応の開始剤として、アゾビスイソブチロニトリルや過酸化ベンゾイル等が挙げられる。ハロゲン化剤として、塩素、臭素もしくはN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等が挙げられる。ハロゲン化反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セ

カンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すことができる。

[0106] スキーム3中の工程3-5と同様の手法により、ハロゲン化合物(4-h)をシアノ化合物(4-i)に変換することができる(工程4-6)。スキーム2中の工程2-3と同様の手法により、化合物(4-i)を化合物(4-j)に変換することができる(工程4-7)。スキーム3中の工程3-6と同様の手法により、化合物(4-j)を化合物(4-k)に変換することができる(工程4-8)。スキーム2中の工程2-2と同様の手法により、化合物(4-k)をアミド化合物(4-l)に変換することができる(工程4-9)。

[0107] 上記式(2-d)で表される化合物のうち、式(5-l)で表される化合物は、スキーム5に示す合成法で製造することができる。

[0108] [化16]



スキーム5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^5 及びAは上記と同じである。 P^1 は、メチル基、メトキシメチル基、アリル基、アセチル基、メチル炭酸エステル基、又はベンジル基等のフェノール性水酸基の保護基を示す〔プロテクティブ グループ ス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。 P^2 は、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソ

プロピルシリル基等の末端アルキンの保護基を示す〔プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕。)

[0109] 式(5-c)で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式(5-a)で表される化合物と式(5-b)で表される化合物のアルキニル化反応により得ることができる(工程5-1)。ここで化合物(5-a)及び化合物(5-b)は市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで塩基とは、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム、エチルマグネシウムブロミド等のGrignard試薬等が挙げられる。

[0110] 式(5-d)で表される化合物は、化合物(5-c)の末端アルキンの保護基P²を当業者に公知である種々の有機合成手法〔プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕を用いて除去することにより製造することができる(工程5-2)。

[0111] 式(5-e)で表される化合物は、式(5-d)で表される化合物を酸化反応に付すことで得ることができる(工程5-3)。酸化反応の酸化剤としては、例えば、二酸化マンガンを、クロロクロム酸ピリジニウムやニクロム酸ピリジニウム等のクロム酸、デスーマーチン試薬(1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキサール-3-(1H)-オン)等を挙げることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタ

ン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0℃～反応溶媒の沸点付近で行うことができる。また、別の例として、例えばIBX（1-ヒドロキシー-1, 2-ベンズヨードオキサオール-3（1H）-オン 1-オキシド）等を用いて反応することもできる。反応溶媒としては例えばジメチルスルホキシドを用い、反応に関与しない例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒でさらに希釈して反応を行うことができる。反応温度は0℃～40℃で行うことができる。この酸化反応としては、上記以外にもアルコールをアルデヒドへ酸化できる方法であれば特に限定されない。例えばジメチルスルホキシドと活性化剤（塩化オキサリル、N-クロロスクシンイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等）による反応や、過ルテニウム酸（VII）テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリンオキシドを用いた酸化法等が挙げられる。本酸化反応の包括的概観は、Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, WILEY-VCH, 1999, 604.に見出され得る。

- [0112] 式（5-g）で表される化合物は、式（5-e）で表される化合物をヒドラジン化合物（5-f）との反応によるピラゾール環形成反応に付すことにより得ることができる（工程5-4）。ここでヒドラジン化合物（5-f）は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。
- [0113] 式（5-h）で表される化合物は、不活性溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基存在下、式（5-g）で表される化合物と二酸化炭素の増炭反応により得ることができる（工程5-5）。
- [0114] 式（5-i）で表される化合物は、式（5-h）で表される化合物をArndt-Einstert反応によって増炭することにより得ることができる（工程5-6）。Arndt-Einstert反応の包括的概念は、Chem Ber. 1927, 60, 1364.に見出すことができる。
- [0115] スキーム2中の工程2-2と同様の手法により、化合物（5-i）をアミ

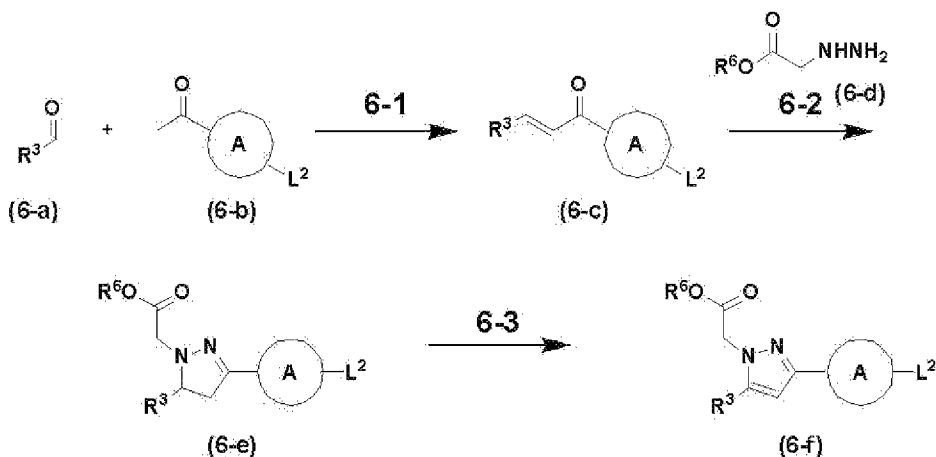
ド化合物（５－ｊ）に変換することができる（工程５－７）。

[0116] 式（５－ｊ）で表される化合物の保護基 P^1 を当業者に公知である種々の有機合成手法〔プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第４版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照〕を用いて除去することにより、式（５－ｋ）で表される化合物を得ることができる（工程５－８）。

[0117] スキーム４中の工程４－４と同様の手法により、式（５－ｋ）で表される化合物を式（５－ｌ）で表される化合物に変換することができる（工程５－９）。

[0118] 上記式（２－ａ）で表される化合物のうち、式（６－ｆ）で表される化合物は、スキーム６に示す合成法で製造することができる。

[0119] [化17]



スキーム6

（式中、 R^3 、 R^6 、 L^2 及びAは上記と同じである。）

[0120] 式（６－ｃ）で表される化合物は、式（６－ａ）で表される化合物と、式（６－ｂ）で表される化合物とのアルドール反応で得ることができる（工程６－１）。アルドール反応に関する包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) １９９９年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すこ

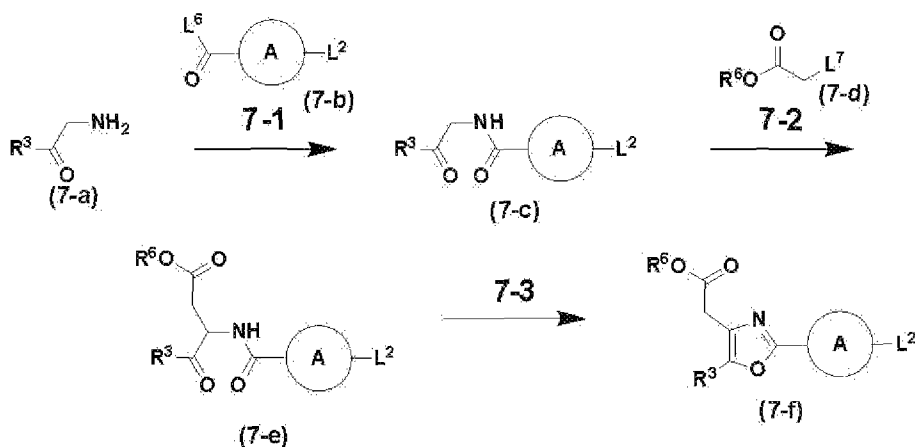
とができる。ここで、式（6－a）で表される化合物と、式（6－b）で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0121] 式（6－e）で表される化合物は、不活性溶媒中、酸触媒存在下または非存在下、式（6－c）で表される化合物と式（6－d）で表されるヒドラジン化合物との反応によるジヒドロピラゾール環形成反応式で得ることができる（工程6－2）。ここでヒドラジン化合物（6－d）は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0122] 式（6－f）で表される化合物は、式（6－e）で表される化合物と酸化剤の酸化反応により得ることができる（工程6－3）。酸化剤としては、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、二酸化マンガンや過マンガン酸カリウム等を用いて行うことができる。反応溶媒としては、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0℃～反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

[0123] 上記式（2－a）で表される化合物のうち、式（7－f）で表される化合物は、スキーム7に示す合成法で製造することができる。

[0124] [化18]



（式中、 R^3 、 R^6 、 L^2 及びAは上記と同じである。 L^6 は、塩素原子、臭素原

子、ヒドロキシル基を示す。L⁷は、塩素原子、臭素原子を示す。）

[0125] 式 (7-c) で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在

下、式 (7-a) で表される化合物とL⁶がハロゲン原子である式 (7-b)

で表される化合物のアミド化反応により製造することができる。或いは、式

(7-c) で表される化合物は、式 (7-a) で表される化合物とL⁶が水酸

基である式 (7-b) で表される化合物の当業者に公知である種々のアミド化

反応により製造することができる (工程 7-1)。式 (7-a) で表される

化合物と式 (7-b) で表される化合物は市販化合物、公知化合物或いは当業

者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より

合成した化合物を用いることができる。ここでL⁶が水酸基である化合物 (7

-b) のアミド化反応とは、例えば、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下

、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N' -

チトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HATU)、O- (ベン

ゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N' -チトラメチルウロニウ

ム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU)、N, N' -ジシクロヘキシルカル

ボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

カルボジイミド塩酸塩 (EDC・HCl)、ジフェニルホルミルアジド (

DPPA) 又はカルボニルジイミダゾール (CDI) 等の縮合剤を用いた縮

合反応、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はトリメチルアセチル

クロリド等を用いた混合酸無水物経由の縮合反応等である。またここで、縮

合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾール (HOBt)、ヒドロキシアシナミド (HOSu) 等の添加剤を

使用することができる。

[0126] 式 (7-e) で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式 (7-

c) で表される化合物と式 (7-d) で表される化合物のアシル化反応によ

り得ることができる (工程 7-2)。

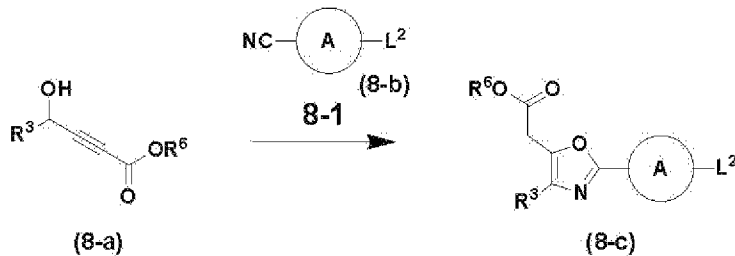
[0127] (7-f) で表される化合物は、不活性溶媒中、塩化ホスホリル存在下、

式 (7-e) で表される化合物の分子内閉環反応により得ることができる (

工程 7-3)。

[0128] 上記式 (2-a) で表される化合物のうち、式 (8-c) で表される化合物は、スキーム 8 に示す合成法で製造することができる。

[0129] [化19]



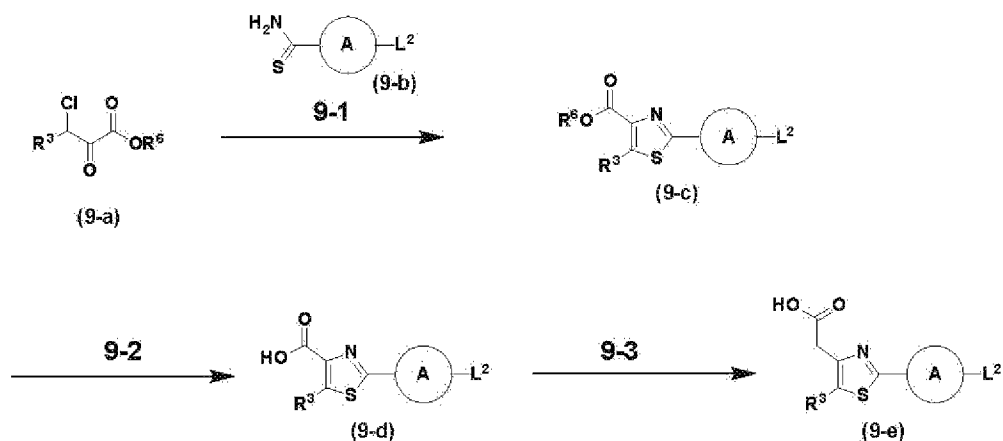
スキーム8

(式中、 R^3 、 R^6 、 L^2 及びAは上記と同じである。)

[0130] (8-c) で表される化合物は、酸存在下、式 (8-a) で表される化合物と式 (8-b) で表される化合物のオキサゾール環形成反応により得ることができる (工程 8-1)。ここで酸とは濃硫酸等が挙げられる。ここで、式 (8-a) で表される化合物と式 (8-b) で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0131] 上記式 (2-b) で表される化合物のうち、式 (9-e) で表される化合物は、スキーム 9 に示す合成法で製造することができる。

[0132] [化20]



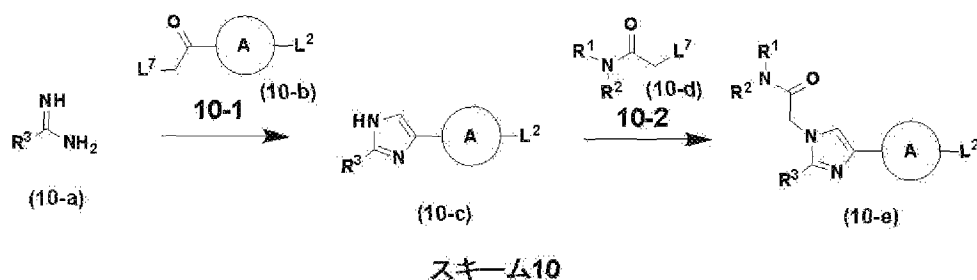
スキーム9

(式中、 R^3 、 R^6 、 L^2 及びAは上記と同じである。)

[0133] 式(9-c)で表される化合物は、不活性溶媒中、式(9-a)で表される化合物と式(9-b)で表される化合物のチアゾール環形成反応により得ることができる(工程9-1)。ここで、式(9-a)で表される化合物と式(9-b)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。式(9-d)で表される化合物はスキーム2で示される工程2-1と同様の手法により式(9-c)で表される化合物から得ることができる。式(9-e)で表される化合物はスキーム5で示される工程5-6と同様の手法により式(9-d)で表される化合物から得ることができる。

[0134] 上記式(2-d)で表される化合物のうち、式(10-e)で表される化合物は、スキーム10に示す合成法で製造することができる。

[0135] [化21]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 L^7 及びAは上記と同じである。)

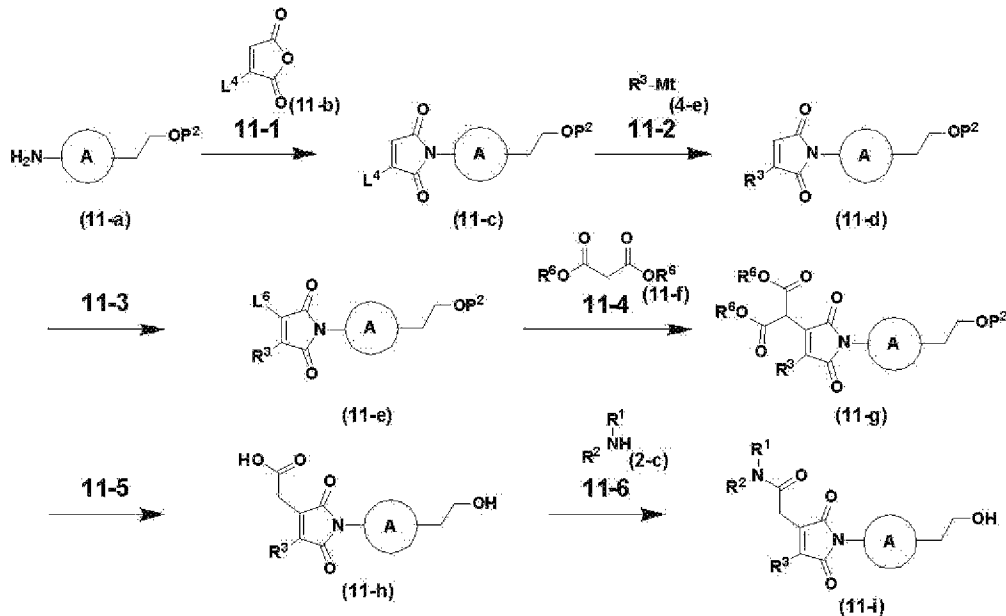
[0136] (10-c)で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式(10-a)で表される化合物と式(10-b)で表される化合物のイミダゾール環形成反応により得ることができる(工程10-1)。ここで、式(10-a)で表される化合物と式(10-b)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0137] 式(10-e)で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式(10-c)で表される化合物と式(10-d)で表される化合物のアルキル化反

応により得ることができる（工程 10-2）。

[0138] 上記式（1-a）で表される化合物のうち、式（11-i）で表される化合物は、スキーム 11 に示す合成法で製造することができる。

[0139] [化22]



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 L^4 、Mt及びAは上記と同じである。 P^2 は、メトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基等の水酸基の保護基 {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} 又は水素原子を示す。）

[0140] 式（11-c）で表される化合物は、不活性溶媒中または無溶媒にて、酸存在下または非存在下、式（11-a）で表される化合物と式（11-b）で表される化合物の環化反応により得ることができる（工程 11-1）。ここで、式（11-a）で表される化合物と式（11-b）で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0141] スキーム4中の工程4-3と同様の手法により、化合物(11-c)を式(11-d)で表される化合物に変換することができる(工程11-2)。

[0142] 不活性溶媒中または無溶媒にて、酸存在下または非存在下、化合物(11-d)を塩素、臭素、ヨウ素もしくはN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、塩化チオニル等とのハロゲン化反応に供することでハロゲン原子を導入した化合物(11-e)に変換することができる(工程11-3)。

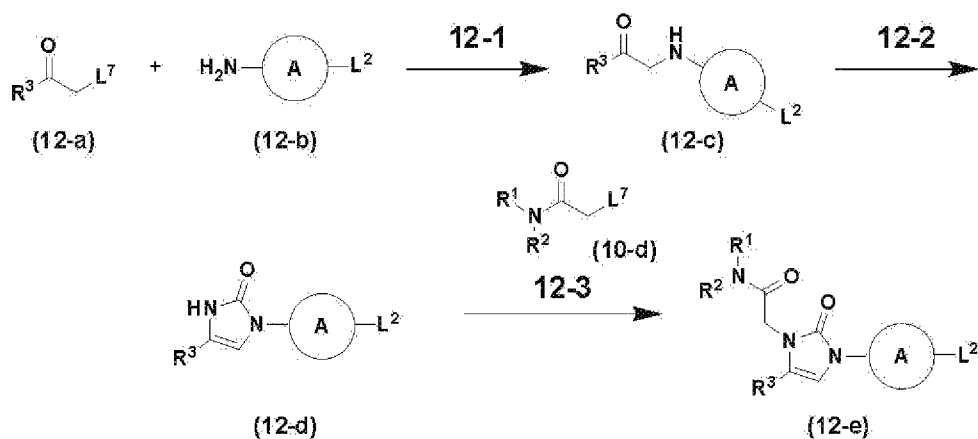
[0143] 式(11-g)で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式(11-e)で表される化合物と式(11-f)で表される化合物の求核置換反応により得ることができる(工程11-4)。ここで、式(11-f)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0144] 式(11-h)で表される化合物は、不活性溶媒中、酸存在下、式(11-g)で表される化合物のエステルの加水分解と引続く脱炭酸反応及び、保護基P²の除去を行い得ることができる(工程11-5)。

[0145] スキーム2中の工程2-2と同様の手法により、化合物(11-h)をアミド化合物(11-i)に変換することができる(工程11-6)。

[0146] 上記式(2-d)で表される化合物のうち、式(12-e)で表される化合物は、スキーム12に示す合成法で製造することができる。

[0147] [化23]



スキーム12

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 L^7 及びAは上記と同じである。)

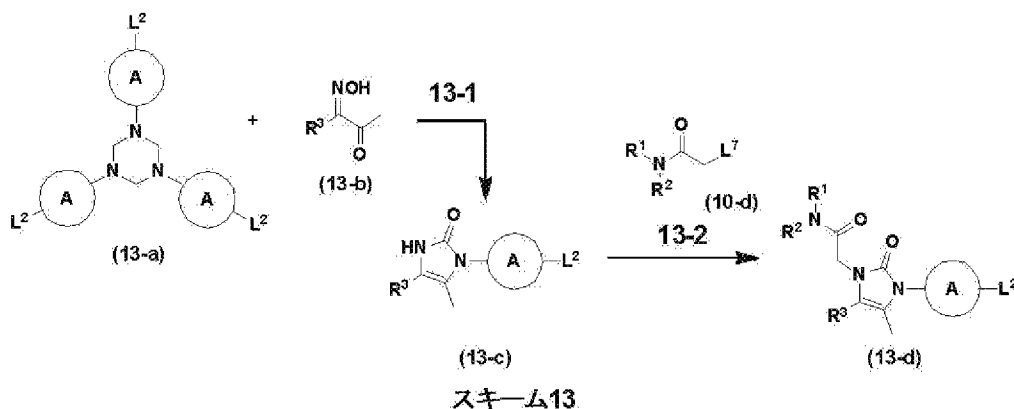
[0148] (12-c)で表される化合物は、不活性溶媒中または無溶媒にて、塩基存在下、式(12-a)で表される化合物と式(12-b)で表される化合物のアルキル化反応により得ることができる(工程12-1)。ここで、式(12-a)で表される化合物と式(12-b)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0149] 式(12-d)で表される化合物は、不活性溶媒中または非存在下、酸存在下または非存在下、式(12-c)で表される化合物とシアン酸カリウム、シアン酸ナトリウム等との閉環反応により得ることができる(工程12-2)。

[0150] スキーム10中の工程10-2と同様の手法により、化合物(12-d)をアミド化合物(12-e)に変換することができる(工程12-3)。

[0151] 上記式(2-d)で表される化合物のうち、式(13-d)で表される化合物は、スキーム13に示す合成法で製造することができる。

[0152] [化24]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 L^7 及びAは上記と同じである。)

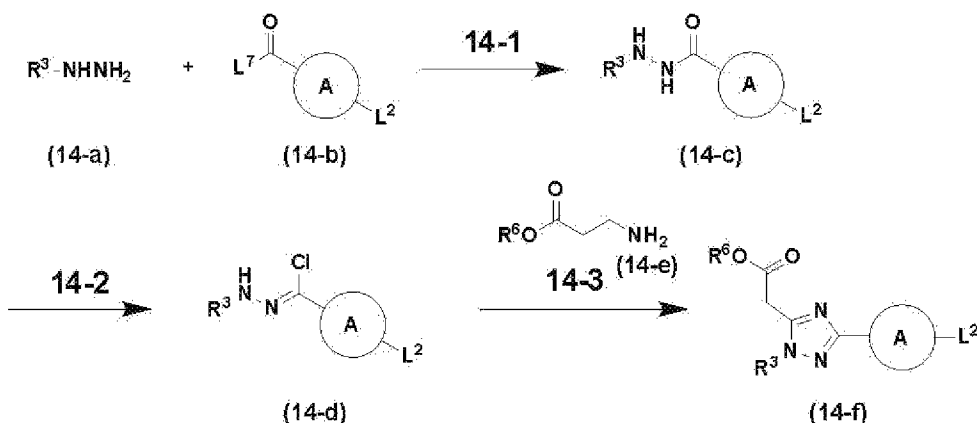
[0153] 式(13-c)で表される化合物は、不活性溶媒中、式(13-a)で表される化合物と式(13-b)で表される化合物の反応により得ることができる(工程13-1)。ここで、式(13-a)で表される化合物と式(13-b)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である

種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0154] スキーム 10 中の工程 10-2 と同様の手法により、化合物 (13-c) を化合物 (13-d) に変換することができる (工程 13-2)。

[0155] 上記式 (2-a) で表される化合物のうち、式 (14-f) で表される化合物は、スキーム 14 に示す合成法で製造することができる。

[0156] [化25]



スキーム14

(式中、 R^3 、 R^6 、 L^2 、 L^7 及びAは上記と同じである。)

[0157] 式 (14-c) で表される化合物は、式 (14-a) で表される化合物と式 (14-b) で表される酸ハライドを反応させることにより得ることができる (工程 14-1)。工程 14-1 における反応は、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、0℃付近～室温付近の温度条件下進行する。ここで、式 (14-a) で表される化合物と式 (14-b) で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

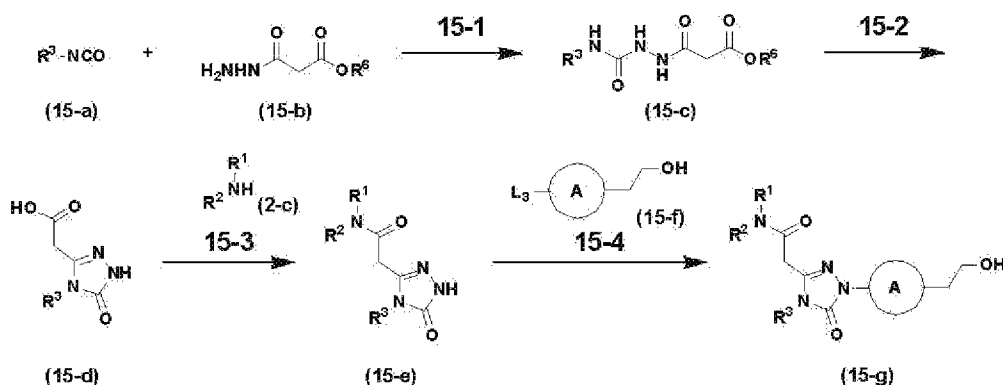
[0158] 式 (14-d) で表される化合物は、式 (14-c) で表される化合物のハロゲン化反応により得ることができる (工程 14-2)。ハロゲン化反応の例としては、例えば四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法、塩

化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法等が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、 $-50 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

[0159] 式(14-f)で表される化合物は、式(14-d)で表される化合物と、アミン化合物(14-e)で表される化合物を、酸化剤存在下、反応させることにより得ることができる(工程14-3)。酸化剤の例としては、炭酸銀、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウム、デスーマーチン試薬(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンジオドキソール-3(1H)-オン)等が挙げられる。

[0160] 上記式(1-a)で表される化合物のうち、式(15-g)で表される化合物は、スキーム15に示す合成法で製造することができる。

[0161] [化26]



スキーム15

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

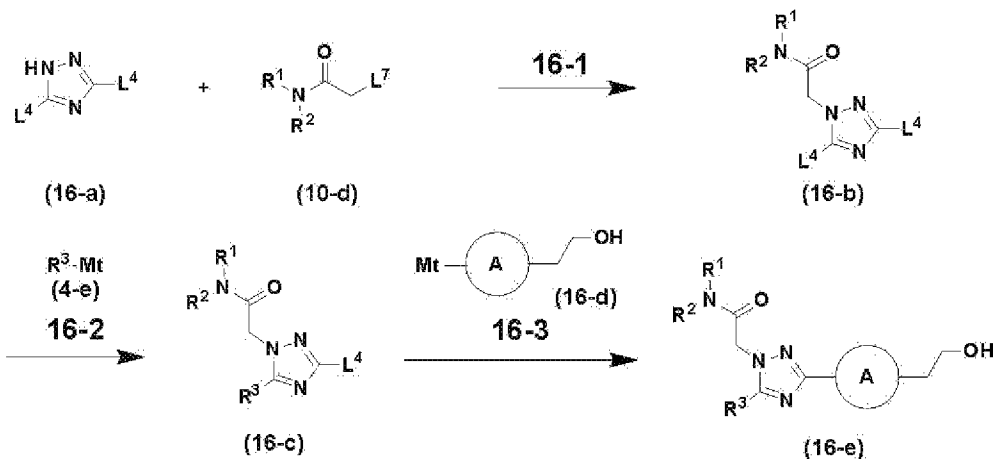
[0162] 式(15-c)で表される化合物は、式(15-a)で表されるイソシアナート誘導体に、式(15-b)で表される化合物を作用させることにより得ることができる(工程15-1)。工程15-1における反応は、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、室温付近の温度～溶媒の沸点付近の温度条件で進行する。ここで、式(15-a)で表される化合物と式(15-b)で表される化合物

は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。式(15-d)で表される化合物は、式(15-c)で表される化合物を塩基性条件下反応させることにより得ることができる(工程15-2)。工程15-2における反応は、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基存在下、室温付近～溶媒の沸点付近の温度条件下進行する。式(15-e)で表される化合物は、式(15-d)で表される化合物とアミン(2-c)とのアミド化反応で得ることができる(工程15-3)。工程15-3で利用できるアミド化反応は、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。スキーム4中の工程4-1と同様の手法により、化合物(15-e)と化合物(15-f)のウルマン反応により、化合物(15-g)に変換することができる(工程15-4)。

[0163] 上記式(1-a)で表される化合物のうち、式(16-e)で表される化合物は、スキーム16に示す合成法で製造することができる。

[0164]

[化27]



スキーム16

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^4 、 L^7 、Mt及びAは上記と同じである。)

[0165] 式(16-b)で表される化合物は、スキーム10中の工程10-2と同様の手法により式(16-a)で表される化合物と式(10-d)で表される化合物のアルキル化反応により得ることができる(工程16-1)。ここで、式(16-a)で表される化合物および式(10-d)で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

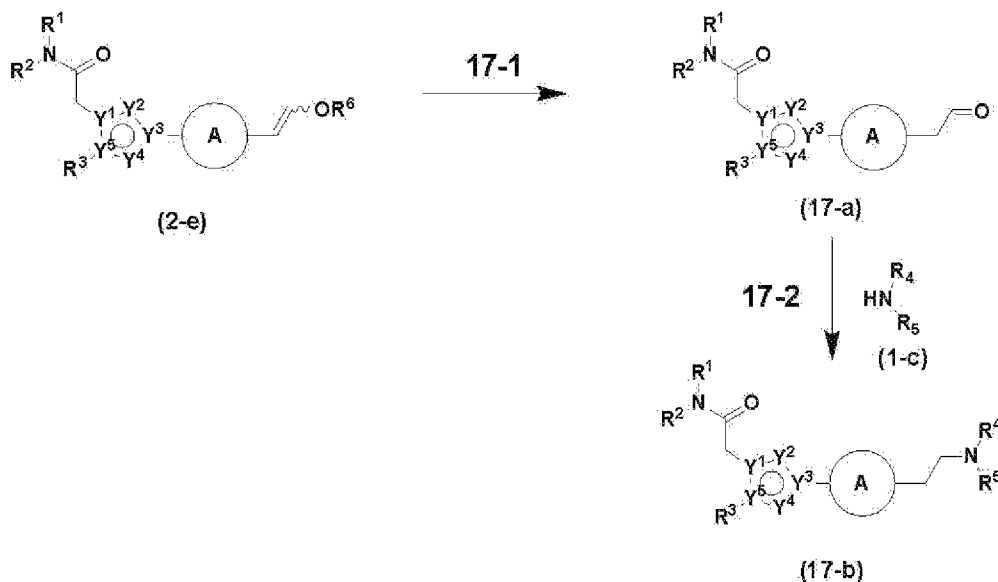
[0166] スキーム4中の工程4-3と同様の手法により、化合物(16-b)を式(16-c)で表される化合物に変換することができる(工程16-2)。

スキーム4中の工程4-3と同様の手法により、式(16-c)で表される化合物と式(16-d)で表される化合物のカップリング反応により、式(16-e)で表される化合物を得ることができる(工程16-3)。

[0167] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(17-b)で表される化合物は、スキーム17に示す合成法で製造することができる。

[0168]

[化28]



スキーム17

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵及びAは上記と同じである。)

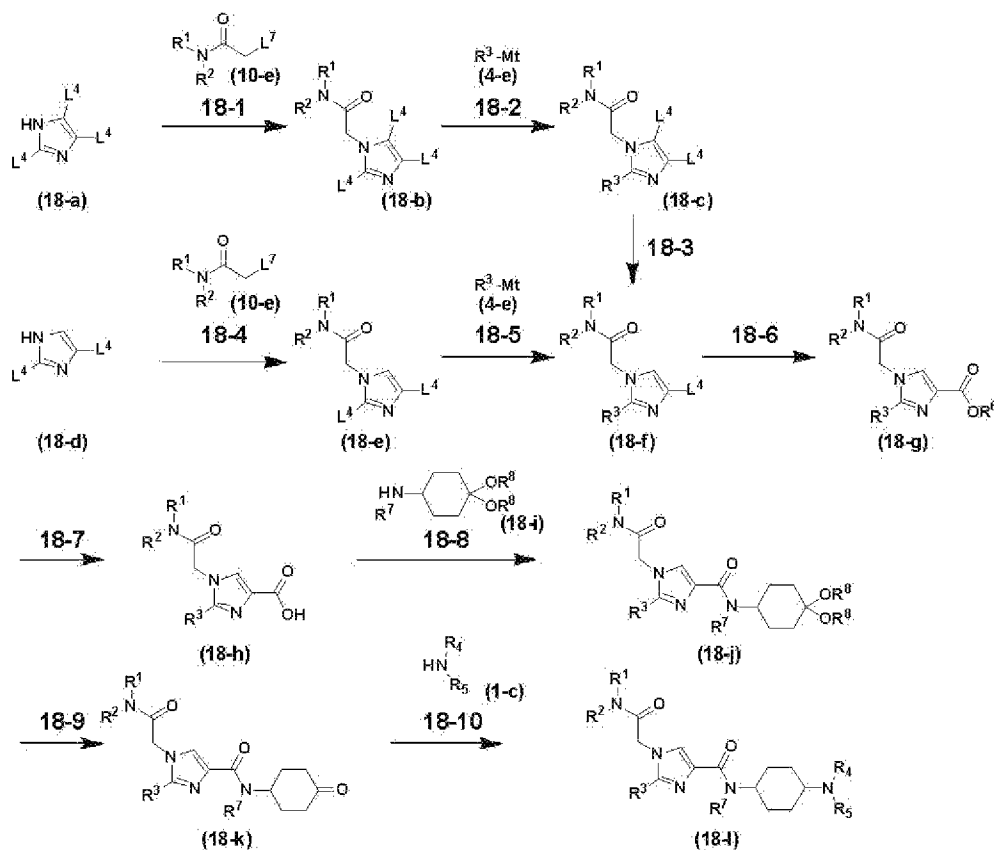
[0169] 式(17-a)で表される化合物は、式(2-f)で表される化合物を含水溶媒中、酸触媒存在下、加水分解反応を行なうことで得ることが出来る。加水分解反応の包括的概観は、[プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.)]に見出される。(工程17-1)。

[0170] 式(17-b)で表される化合物は、式(17-a)で表される化合物と式(1-c)で表される化合物の還元的アミノ化反応により得ることが出来る(工程17-2)。還元的アミノ化反応は、アルデヒド(17-a)と対応するアミン(1-c)を反応させることによりイミン誘導体を生成し、例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することにより達成される。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中、酸触媒存在下または非存在下、-70℃～室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素等を触媒として水素ガスを

用いることもできるし、他にその他のホウ素試薬である例えばホウ化水素、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて行うこともできる。

[0171] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(18-1)で表される化合物は、スキーム18に示す合成法で製造することができる。

[0172] [化29]



スキーム18

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^4 、 L^7 及びAは上記と同じである。 R^7 は、水素原子またはC1-5アルキル基を示す。 R^8 はメチル基、エチル基等のカルボニル基の保護基を示し、又は共に結合して環を形成してもよい {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。

スキーム10中の工程10-2と同様の手法により、化合物(18-a)を式(18-b)で表される化合物に変換することができる(工程18-1)

。ここで化合物（１８－a）は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0173] スキーム４中の工程４－２と同様の手法により、式（１８－b）で表される化合物を式（１８－c）で表される化合物に変換することができる（工程１８－２）。

[0174] 式（１８－f）で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式（１８－c）で表される化合物の脱ハロゲン化反応により得ることができる（工程１８－３）。

[0175] スキーム１０中の工程１０－２と同様の手法により、式（１８－d）で表される化合物を式（１８－e）で表される化合物に変換することができる（工程１８－４）。ここで、式化合物（１８－d）で表される化合物は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0176] スキーム４中の工程４－２と同様の手法により、式（１８－e）で表される化合物を式（１８－f）で表される化合物に変換することができる（工程１８－５）。

[0177] 式（１８－g）で表される化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、パラジウム触媒存在下、必要に応じてパラジウム触媒の配位子を用いて、式（１８－f）で表される化合物と一酸化炭素及び R^6OH を反応させることにより製造することができる（工程１８－６） {コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) １９９９年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここでパラジウム触媒とは例えば、酢酸パラジウム (II)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム (II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 等が挙げられる。配位子とは例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、２，２

ービス（ジフェニルホスフィノ）-1，1-ビナフチル（BINAP）、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）、1，3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）等が挙げられる。

[0178] スキーム2中の工程2-1と同様の手法により、式（18-g）で表される化合物を式（18-h）で表される化合物に変換することができる（工程18-7）。スキーム2中の工程2-2と同様の手法により、式（18-h）で表される化合物と式（18-i）で表される化合物のアミド化反応により、式（18-j）で表される化合物を得ることができる（工程18-8）。

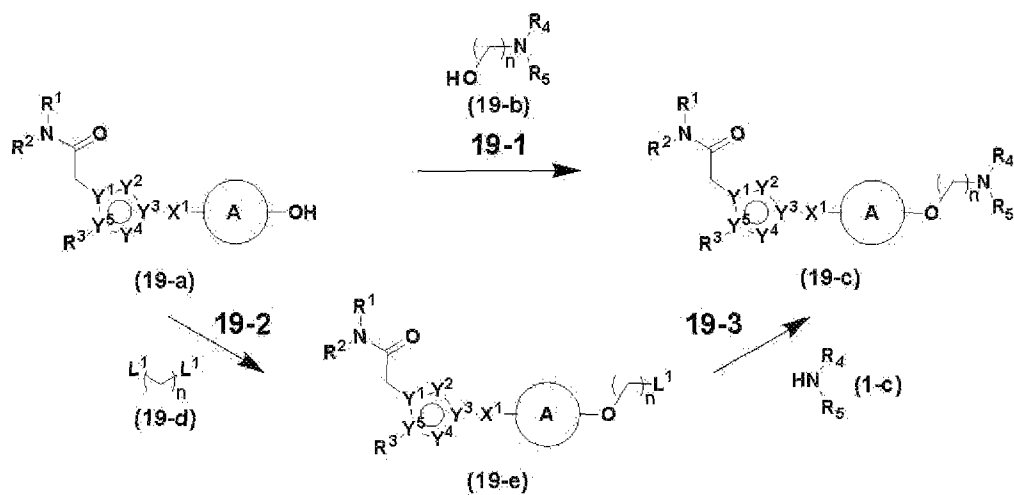
[0179] 化合物（18-k）は、化合物（18-j）のカルボニル基の保護基R⁸を当業者に公知である種々の有機合成手法〔プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ（John Wiley & Sons, INC.）参照〕を用いて除去することにより製造することができる（工程18-9）。

[0180] スキーム17中の工程17-2と同様の手法により、化合物（18-k）を式（18-l）で表される化合物に変換することができる（工程18-10）。

[0181] 上記式（1）で表される化合物のうち、式（19-c）で表される化合物は、スキーム19に示す合成法で製造することができる。

[0182]

[化30]



スキーム19

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 L^1 、 X^1 及びAは上記と同じである。 n は1-5の整数を示す。)

[0183] 式(19-c)で表される化合物は、式(19-a)で示される化合物と式(19-b)で表される化合物を光延反応の条件下反応させて得ることができる(工程19-1)。光延反応に関する包括的概観はSynthesis, 1981, 1-28.; Chem. Asian J. 2007, 2, 1340-1355.; Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476.に見出される。

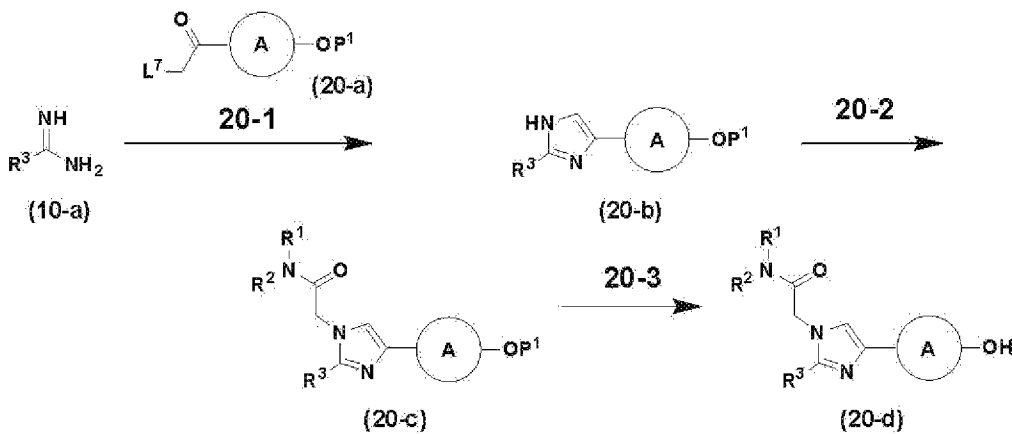
[0184] 式(19-e)で表される化合物は、式(19-a)で表される化合物と、式(19-d)で表される化合物を、塩基性条件下反応させることにより得ることができる(工程19-2)。工程19-2における反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基若しくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、0℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

[0185] 式(19-c)で表される化合物は、式(19-e)で表される化合物と、アミン類である式(1-c)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程19-3)。工程19-3における反応は、工程1-

2と同様の条件下進行する。

[0186] 上記式(19-a)で表される化合物のうち、式(20-d)で表される化合物は、スキーム20に示す合成法で製造することができる。

[0187] [化31]



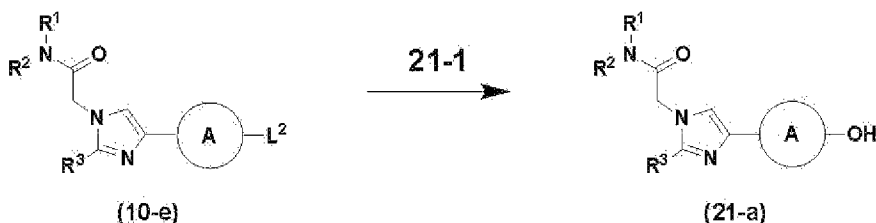
スキーム20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^7 、 P^1 及びAは上記と同じである。)

[0188] スキーム10中の工程10-1と同様の手法により、式(10-a)で表される化合物を式(20-b)で表される化合物に変換することができる(工程20-1)。スキーム10中の工程10-2と同様の手法により、式(20-b)で表される化合物を式(20-c)で表される化合物に変換することができる(工程20-2)。スキーム5の工程5-8と同様の手法により、式(20-c)で表される化合物を式(20-d)で表される化合物に変換することができる(工程20-3)。

[0189] 上記式(19-a)で表される化合物のうち、式(21-a)で表される化合物は、スキーム21に示す合成法で製造することができる。

[0190] [化32]



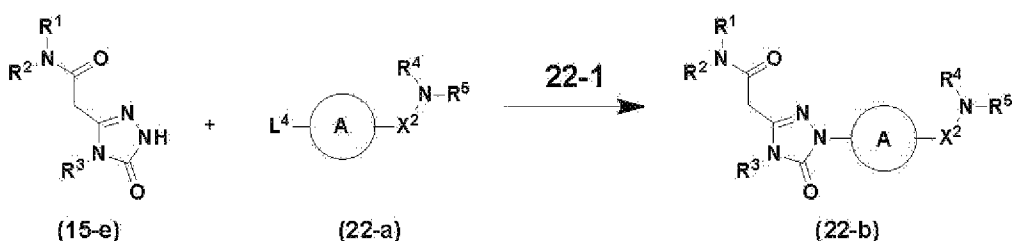
スキーム21

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^2 及びAは上記と同じである。)

[0191] 式(21-a)で表される化合物は、式(10-e)で表される化合物をボロン酸誘導体とした後、過酸を用いてヒドロキシル化することにより得ることができる(工程21-1)。本工程は、WO2006/021886号公報記載の方法に従って実施することができる。

[0192] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(22-b)で表される化合物は、スキーム22に示す合成法で製造することができる。

[0193] [化33]



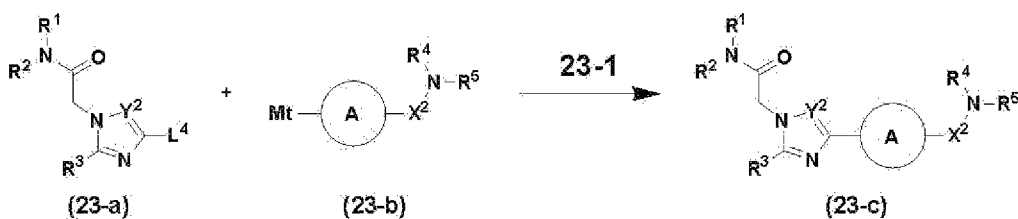
スキーム22

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^4 、 X^2 及びAは上記と同じである。)

[0194] 式(22-b)で表される化合物は、式(15-e)で表される化合物と、式(22-a)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程22-1)。工程22-1における反応は、工程15-4と同様の条件下進行する。

[0195] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(23-c)で表される化合物は、スキーム23に示す合成法で製造することができる。

[0196] [化34]



スキーム23

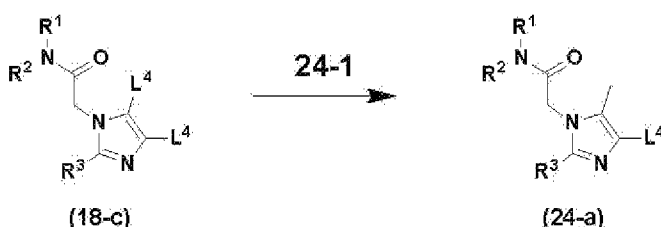
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^4 、 X^2 、 Y^2 、Mt及びAは上記と同じである。)

[0197] 式(23-c)で表される化合物は、式(23-a)で表される化合物と、

式(23-b)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程23-1)。工程23-1における反応は、工程4-3と同様の条件下進行する。

[0198] 上記式(23-a)で表される化合物のうち、式(24-a)で表される化合物は、スキーム24に示す合成法で製造することができる。

[0199] [化35]



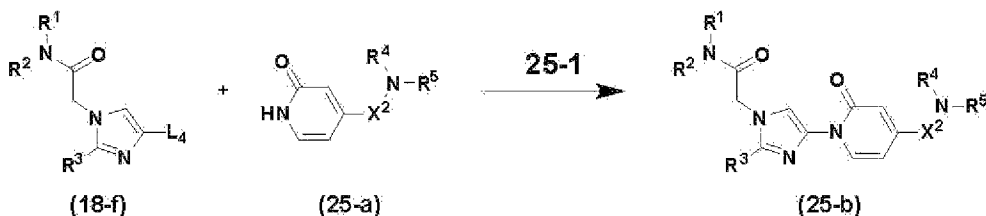
スキーム24

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び L^4 は上記と同じである。)

[0200] 式(24-a)で表される化合物は、塩基存在下、式(18-c)で表される化合物と、ヨウ化メチル等のメチル化剤を反応させることにより得ることができる(工程24-1)。

[0201] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(25-b)で表される化合物は、スキーム25に示す合成法で製造することができる。

[0202] [化36]



スキーム25

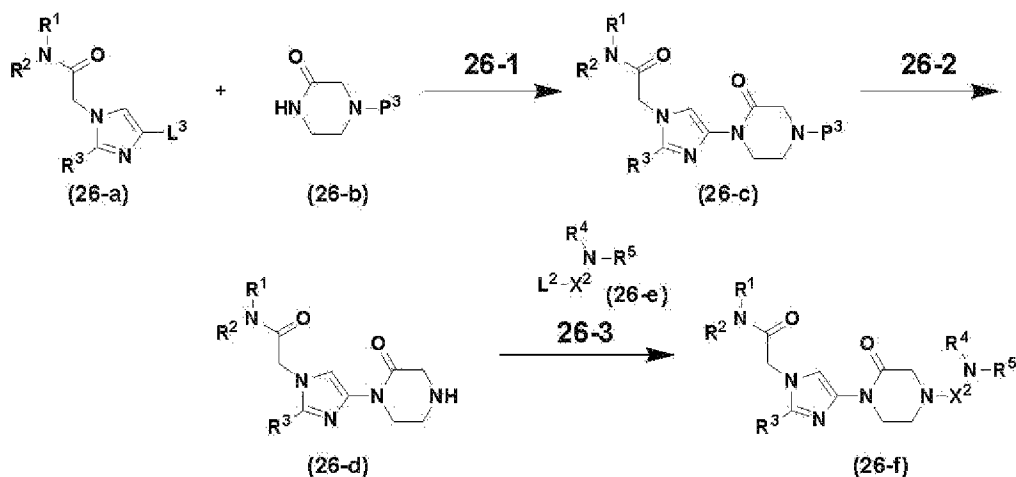
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^4 及び、 X^2 は上記と同じである。)

[0203] 式(25-b)で表される化合物は、式(18-f)で表される化合物と、式(25-a)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程25-1)。工程25-1における反応は、工程4-1と同様の条件下進行する。

[0204] 上記式(1)で表される化合物のうち、式(26-f)で表される化合物

は、スキーム 26 に示す合成法で製造することができる。

[0205] [化37]



スキーム26

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L³及びX²は上記と同じである。P³は、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、p-トルエンスルホニル基等のアミノ基の保護基 {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} を示す。)

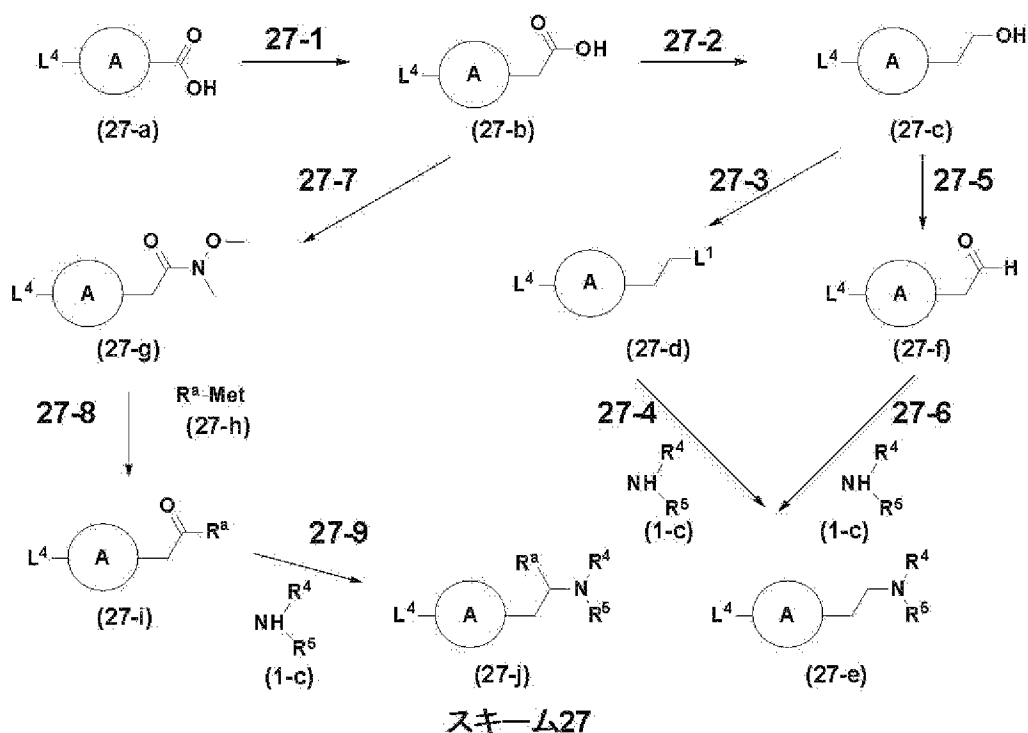
[0206] 式(26-c)で表される化合物は、式(26-a)で表される化合物と、式(26-b)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程26-1)。工程26-1における反応は、工程4-1と同様の条件下進行する。ここで化合物(26-b)は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0207] 式(26-c)で表される化合物の保護基P³を当業者に公知である種々の有機合成手法 [プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照] を用いて除去することにより、式(26-d)で表される化合物を得ることができる(工程26-2)。

式(26-f)で表される化合物は、式(26-d)で表される化合物と、式(26-e)で表される化合物を反応させることにより得ることができる(工程26-3)。工程26-3における反応は、工程1-2と同様の条件下進行する。

[0208] 式(22-a)で表される化合物のうち、式(27-e)及び、式(27-j)で表される化合物は、スキーム27に示す合成法で製造することができる。

[0209] [化38]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 L^1 、 L^4 及びAは上記と同じである。Metは、 $-MgBr$ 、 $-MgCl$ 、 $-Li$ などの金属を示し、 R^8 はメチル又はエチル基を示す。)

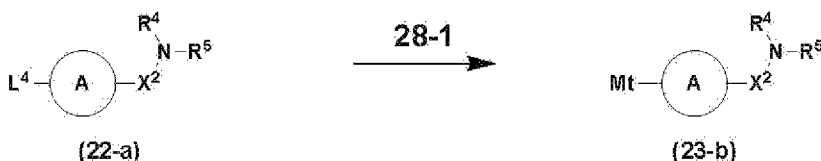
[0210] 式(27-b)で表される化合物は、式(27-a)で表される化合物をArndt-Eistert反応によって増炭することにより得ることができる(工程27-1)。Arndt-Eistert反応の包括的概念は、Chem Ber.1927, 60, 1364.に見出すことができる。ここで化合物(27-a)は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知

化合物より合成した化合物を用いることができる。式(27-c)で表される化合物は、式(27-b)で表される化合物を還元することにより得ることができる(工程27-2)。工程27-2における還元反応は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、ボラン・THF錯体、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤の存在下、 -78°C ～室温付近の温度条件下進行する。式(27-e)で表される化合物は、式(27-c)で表される化合物のヒドロキシ基を脱離基に変換し(工程27-3)、アミン(1-c)を作用させることにより(工程27-4)で得ることができる。また、式(27-c)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な酸化反応によりアルデヒド基に酸化し(工程27-5)、アミン(1-c)との還元的アミノ化反応によっても得ることができる(工程27-6)。工程27-3は工程1-1と、工程27-4は工程1-2と、工程27-6は工程17-2と同じ反応条件下進行する。また、式(27-j)で表される化合物は、式(27-b)で表される化合物をワインレブアミド(Weinreb amide、工程27-7)に変換し、対応する有機金属試薬(グリニア試薬、有機リチウム試薬など)を作用させることによりケトン体(27-i)に誘導した後(工程27-8)、アミン(1-c)を還元的アミノ化反応に付すことにより得ることができる(工程27-9)。工程27-7における反応は、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン存在下、工程2-2と同様なアミド化条件で進行する。工程27-8は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、 -78°C ～室温付近の温度条件下、式(27-h)で表される化合物(グリニア試薬、有機リチウム試薬などの金属試薬)を作用させる反応である。

[0211] 式(23-b)で表される化合物は、スキーム28に示す合成法で製造することができる。

[0212]

[化39]



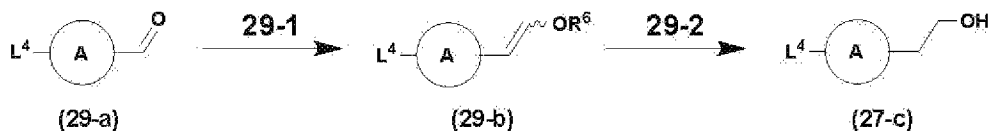
スキーム28

(式中、 R^4 、 R^5 、 L^4 、 X^2 、Mt及びAは上記と同じである。)

[0213] 上記式(23-b)で表される化合物は、遷移金属触媒存在下または非存在下、塩基存在下または非存在下、式(22-a)で表される化合物の金属交換反応により合成することができる(工程28-1)。ここで金属交換反応とは、例えば不活性溶媒中、パラジウム触媒存在下、必要に応じてパラジウム触媒の配位子を用いて、酢酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、(22-a)をピナコレートボラン、ビスピナコールジボランと処理する反応が挙げられる。{コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここでパラジウム触媒とは例えば、酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム(II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等が挙げられる。配位子とは例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)等が挙げられる。ほかの金属交換反応の例として、不活性溶媒中、(22-a)を、当業者に公知である種々の有機合成手法を用いてグリニア試薬、有機リチウム試薬等に変換したのち、トリメチルボレート、トリエチルボレート、トリイソプロピルボレート等と処理する反応が挙げられる。

[0214] 式(27-c)で表される化合物は、スキーム29に示す合成法で製造することができる。

[0215] [化40]



スキーム29

(式中、 R^6 、 L^4 及びAは上記と同じである。)

[0216] 式(29-b)で表される化合物は、式(29-a)で表される化合物をWittig反応によって増炭することにより得ることができる(工程29-1)。Wittig反応の包括的概観は、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}に見出すことができる。

[0217] スキーム2中の工程2-6と同様の手法により、化合物(29-b)を式(27-c)で表される化合物に変換することができる(工程29-2)。

実施例

[0218] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例において、後処理の際の「Phase Separator」とはBiotage社のISOLUTE (商標登録) Phase Separatorである。カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「SNAP Cartridge KP-NH」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-NH、「SNAP Cartridge KP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-Sil、「SNAP Cartridge HP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge HP-Sil、「Chromatorex NH」には富士シリシア化学社製クロマトレックス (登録商標) NHを使用した。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) をを使用して精製した際にはメルク社シリカゲル60F₂₅₄、20cm×20cmを使用した。精

製の際の「逆相カラムクロマトグラフィー」にはWaters Sunfire prep C18 OBD, 5.0 μ m, ϕ 30 $\times$ 50mmまたはYMC-Actus Triart C18, 5.0 μ m, ϕ 30 $\times$ 50mmを用いた。

[0219] 以下の参考例、実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

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

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

[0220] 以下の参考例、実施例において、LC/MS（高速液体クロマトグラフィー質量分析）は以下の条件により測定した。

条件1

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

カラム：Waters社 SunFire C18, 2.5 μ m, ϕ 4.6 $\times$ 50mm

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

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

流速：1mL/min、検出法：254nm

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

条件2-1

測定機械：Agilent 2900およびAgilent 6150

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

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

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

流速：0.8 mL/min、検出法：254 nm

条件2－2

測定機器、カラム、溶媒は条件2－1と同じ。

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

検出法：254 nm

[0221] 以下の参考例、実施例において、化合物名はACD／Name（ACD／Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

[0222] 本実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

Brine（飽和食塩水）、MeOH（メタノール）、MgSO₄（無水硫酸マグネシウム）、K₂CO₃（炭酸カリウム）、Na₂CO₃（炭酸ナトリウム）、Na₂SO₄（無水硫酸ナトリウム）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、KOH（水酸化カリウム）、HCl（塩化水素）、IPE（ジイソプロピルエーテル）、THF（テトラヒドロフラン）、DMF（N，N－ジメチルホルムアミド）、Et₂O（ジエチルエーテル）、EtOH（エタノール）、NH₄OH（25～28%アンモニア水）、EtOAc（酢酸エチル）、CHCl₃（クロロホルム）、DMSO（ジメチルスルホキシド）、MeCN（アセトニトリル）、n-Hexane（n－ヘキサン）、Et₃N（トリエチルアミン）、iPr₂NEt（ジイソプロピルエチルアミン）、Pd（PPh₃）₄ [テトラキストリフェニルホスフィンパラジ

ウム(0)、HATU[O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)

-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロホスファ

ート]、DPPA(ジフェニルリン酸アジド)、 $BH_3 \cdot THF$ (ボラン-テ

ラヒドロラシ、コンプレックス)、 $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ (過ボウ酸ナトリウ

ム四水和物)、9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)、1

BX(1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン

1-オキシド)、 BBR_3 (三臭化ホウ素)、 $MsCl$ (塩化メタンスルホ

ニル)、 $TMSClH_2N_2$ (トリメチルシリルシアゾメタン)、 $n-BuLi$ (

n-ブチリチウム)、 $EDC \cdot HCl$ [1-エチル-3-(3-ジメチル

アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩]、 $HOBt \cdot H_2O$ (1-ヒドロキ

シベンゾトリアゾール・1水和物)、 Cs_2CO_3 (炭酸セシウム)、 $PdCl_2$

(Ph_3P)₂[ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)] 二塩化

物]、 $NaBH_4$ (水素化ホウ素ナトリウム)、 Na_2SO_3 (亜硫酸ナトリウム

)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ [1,1'-ビス(ジフェニルホス

フィン)ジクロロ]パラジウム(II)ジクロロジクロロメタン錯体(

1:1)、 $AcOK$ (酢酸カリウム)、 Boc (tert-ブチキカル

ボニル)、NBS(N-ブロモスクシイミド)、NIS(N-ヨードスク

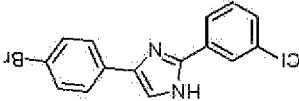
シイミド)、 Tf_2O (トリフルオロメタンスルホン酸無水物)、 NH_4Cl

(塩化アンモニウム)、TBDPS(tert-ブチルジフェニルシリル)。

・参考例P-A01:4-(4-アゾモフェニル)-2-(3-クロロフェ

ニル)-1H-イミダゾールの合成

[化41]



[0223]

[0224] 3-クロロベンズアミジン(3.53g)、 $NaHCO_3$ (7.67g)、

THF (35mL)、水(14mL)の混合物を還流した。還流状態のまま

、2,4'-ジアゾモフェニジン(5.23g)の THF (14mL)

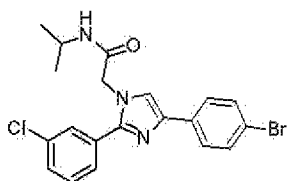
溶液を加え、2時間還流を行った。放冷後、減圧下溶媒を留去し、水を加え

、 CHCl_3 にて抽出を行った。有機層を Na_2SO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Chromatorex NH、移動相： $\text{EtOAc}/n\text{-Hexane}=0/100\sim50/50$ ； v/v ）にて精製し、表題化合物（4.18 g、黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 333, 335($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例P-A02：2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0225] [化42]

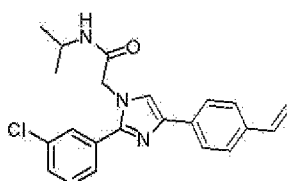


[0226] 参考例P-A01で得られた化合物（4.18 g）、2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド（3.39 g）、 K_2CO_3 （3.46 g）、DMF（84 mL）の混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、IPEを加え、析出した固体を濾取し、表題化合物（4.14 g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 432, 434($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例P-A03：2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(4-エチニルフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0227] [化43]



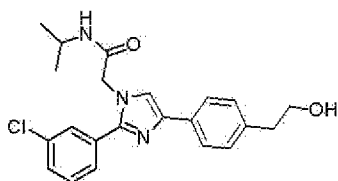
[0228] 参考例P-A02で得られた化合物（1.03 g）、トリブチル（ビニル）スズ（0.76 mL）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （274 mg）、トルエン（20 mL）の混合物を外温 100°C で撹拌した。トリブチル（ビニル）スズ（0.

76 mL)、Pd(PPh₃)₄(274 mg)をさらに加え、外温100℃で7時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH、移動相:n-Hexane/CHCl₃=90/10~50/50; v/v)にて精製し、表題化合物(660 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 380([M+H]⁺).

・参考例P-A04: 2-{2-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0229] [化44]

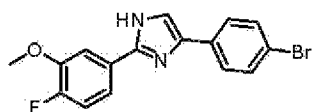


[0230] 参考例P-A03で得られた化合物(658 mg)のTHF溶液(20 mL)に、氷浴下、1.09 mol/L BH₃·THF-THF溶液(2.38 mL)を滴下し、氷冷下1時間攪拌した後に、水(26 mL)、NaBO₃·4H₂O(1.20 g)を加え、氷冷下6時間攪拌した。Na₂SO₃を加え、有機溶媒を減圧下留去し、CHCl₃にて抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣を混合溶媒(EtOAc/n-Hexane=1/6; v/v)にて洗浄し、固体を濾取し、表題化合物(536 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 398([M+H]⁺).

・参考例P-A05: 4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾールの合成

[0231] [化45]



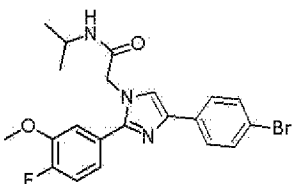
[0232] 参考例P-A01と同様の手法により、4-フルオロ-3-メトキシベンズアミジン(8.00 g)、2,4'-ジブロモアセトフェノン(10.8 g

) から、表題化合物 (13.3 g、淡黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 347, 349($[M+H]^+$).

・参考例 P-A06 : 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0233] [化46]

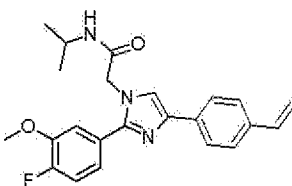


[0234] 参考例 P-A02 と同様の手法により、参考例 P-A05 で得られた化合物 (13.3 g) から、表題化合物 (14.7 g、淡赤色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 446, 448($[M+H]^+$).

・参考例 P-A07 : 2-[4-(4-エテニルフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0235] [化47]



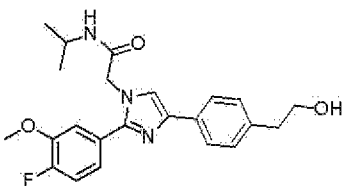
[0236] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-A06 で得られた化合物 (5.00 g) から、表題化合物 (3.06 g、淡黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 394($[M+H]^+$).

・参考例 P-A08 : 2-{2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0237]

[化48]

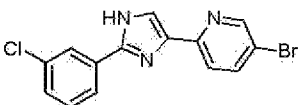


[0238] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-A07 で得られた化合物 (3.06 g) から、表題化合物 (3.20 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 412 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A09 : 5-ブromo-2-[2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジンの合成

[0239] [化49]

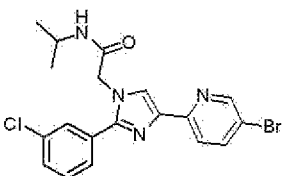


[0240] 参考例 P-A01 と同様の手法により、3-クロロベンズアミジン (1.65 g)、2-ブromo-1-(5-ブromoピリジン-2-イル)エタノン (2.97 g) から、表題化合物 (2.65 g、茶褐色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 334, 336 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A10 : 2-[4-(5-ブromoピリジン-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0241] [化50]



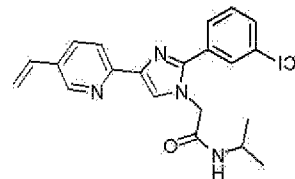
[0242] 参考例 P-A02 と同様の手法により、参考例 P-A09 で得られた化合物 (2.64 g) から、表題化合物 (2.54 g、淡茶褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 433, 435 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A11 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(5-エテ

ニルピリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロ
 パン-2-イル)アセトアミドの合成

[0243] [化51]

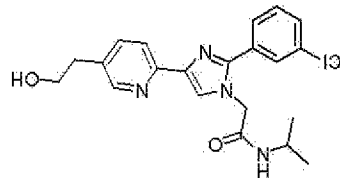


[0244] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-A10 で得られた化合物
 (1.50 g) から、表題化合物 (768 mg、橙色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 381([M+H]⁺).

・参考例 P-A12 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -4- [5- (2
 -ヒドロキシエチル) ピリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-1-イ
 ル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0245] [化52]

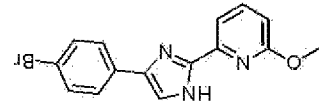


[0246] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-A11 で得られた化合物
 (760 mg) から、表題化合物 (362 mg、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 399([M+H]⁺).

・参考例 P-A13 : 2- [4- (4-プロモフェニル) -1H-イミダゾ
 ール-2-イル]-6-メトキシピリジンの合成

[0247] [化53]

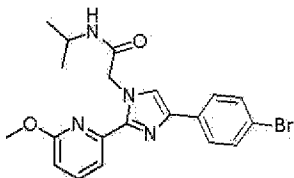


[0248] 参考例 P-A01 と同様の手法により、6-メトキシピリジンイミダゾミド
 塩酸塩 (3.00 g)、2,4'-ジプロモフェトリエノール (4.45 g)
) から、表題化合物 (2.23 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 330, 332([M+H]⁺).

・参考例P-A14：2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0249] [化54]

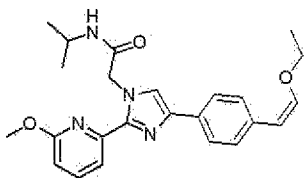


[0250] 参考例P-A02と同様の手法により、参考例P-A13で得られた化合物(2.23g)から、表題化合物(2.85g、淡桃色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 429, 431($[M+H]^+$).

・参考例P-A15：2-[4-{4-[(Z)-2-エトキシエテニル]フェニル}-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0251] [化55]



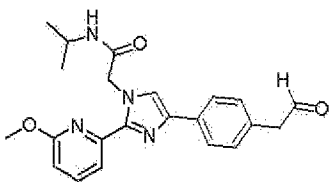
[0252] 参考例P-A03と同様の手法により、参考例P-A14で得られた化合物(500mg)、(Z)-1-エトキシ-2-(トリブチルスタニル)エテン(0.47mL)から、表題化合物(180mg、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 421($[M+H]^+$).

・参考例P-A16：2-{2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-[4-(2-オキソエチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0253]

[化56]

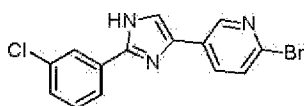


[0254] 参考例 P-A15 で得られた化合物 (180 mg)、1 M HCl 水溶液 (2 mL)、THF (10 mL) の混合物を外温 80℃で一晩還流した。放冷後、1 M HCl 水溶液 (2 mL) をさらに加え、外温 80℃で 6 時間還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去した後に、飽和 NaHCO₃ 水溶液にて中和を行い、CHCl₃ 抽出を行った。有機層を Phase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (180 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 393([M+H]⁺).

・参考例 P-A17 : 2-ブロモ-5-[2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジンの合成

[0255] [化57]

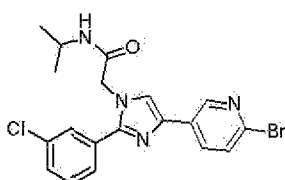


[0256] 参考例 P-A01 と同様の手法により、3-クロロベンズアミジン (4.00 g)、2-ブロモ-1-(6-ブロモピリド-3-イル)エタノン (7.29 g) から、表題化合物 (4.02 g、粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 334, 336([M+H]⁺).

・参考例 P-A18 : 2-[4-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0257] [化58]

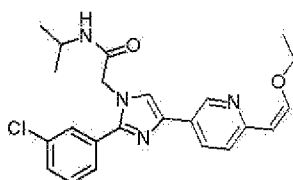


[0258] 参考例 P-A 0 2 と同様の手法により、参考例 P-A 1 7 で得られた化合物 (3. 5 2 g) から、表題化合物 (4. 1 1 g、粉末) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 433, 435($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 1 9 : 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - {6 - [(Z) - 2 - エトキシエテニル] ピリジン - 3 - イル} - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

[0259] [化59]

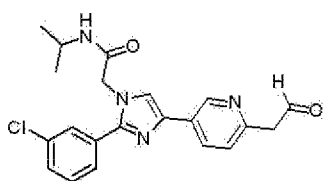


[0260] 参考例 P-A 1 5 と同様の手法により、参考例 P-A 1 8 で得られた化合物 (2. 0 4 g) から、表題化合物 (8 6 3 m g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 425($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 2 0 : 2 - {2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [6 - (2 - オキシエチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル} - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

[0261] [化60]



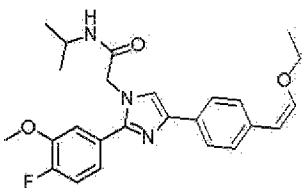
[0262] 参考例 P-A 1 6 と同様の手法により、参考例 P-A 1 9 で得られた化合物 (2 1 1 m g) から、表題化合物 (2 9 0 m g、赤色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 397($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 2 1 : 2 - [4 - {4 - [(Z) - 2 - エトキシエテニル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

[0263]

[化61]

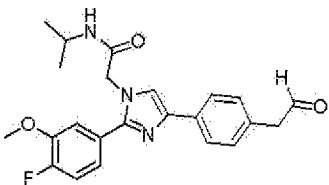


[0264] 参考例P-A15と同様の手法により、参考例P-A06で得られた化合物（2.00g）から、表題化合物（1.12g、無色固体）を得た。

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

・参考例P-A22 : 2- {2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- [4- (2-オキソエチル) フェニル] -1H-イミダゾール-1-イル} -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドの合成

[0265] [化62]

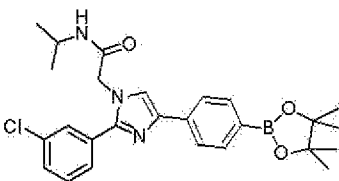


[0266] 参考例P-A16と同様の手法により、参考例P-A21で得られた化合物（1.12g）から、表題化合物（1.00g、黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 410($[M+H]^+$).

・参考例P-A23 : 2- {2- (3-クロロフェニル) -4- [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) フェニル] -1H-イミダゾール-1-イル} -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドの合成

[0267] [化63]



[0268] 窒素雰囲気下、参考例P-A02で得られた化合物（500mg）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3

, 2-ジオキサボロラン (381 mg)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (95 mg)、AcOK (342 mg)、DMSO (8 mL) の混合物を外

温 100°C で 1.5 時間撹拌した。放冷後、水、IPE を加え、そのままし

ばらく撹拌した後に、析出した固体を濾取し、表題化合物 (610 mg、暗

灰色固体) を得た。

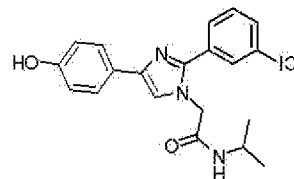
MS (ESI pos.) m/z : 480([M+H]⁺).

・参考例 P-A24 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(4-ヒド

ロキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2

-イル) プロパンミドの合成

[化64] [0269]



[0270] 参考例 P-A23 で得られた化合物 (255 mg) の EtOH (2 mL) 溶

液に、30% H₂O₂ 水溶液 (2 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。水を加

え、CHCl₃ 抽出を行った。有機層を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥

後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil

25 g、移動相 : CHCl₃/MeOH = 99/1 ~ 95/5; v/v) にて

精製した。精製物を Et₂O にて洗浄し、表題化合物 (123 mg、無色固体

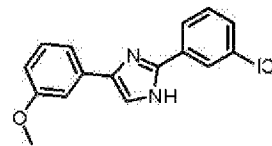
) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370([M+H]⁺).

・参考例 P-A25 : 2-(3-クロロフェニル)-4-(3-メトキシフ

エニル)-1H-イミダゾールの合成

[化65] [0271]

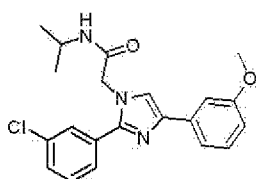


[0272] 参考例P-A01と同様の手法により、3-クロロベンズアミジン（943 mg）、臭化 3'-メトキシフェナシル（1.03 g）から、表題化合物（760 mg、淡桃色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 285([M+H]⁺).

・参考例P-A26：2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0273] [化66]

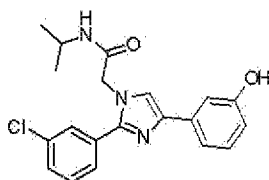


[0274] 参考例P-A02と同様の手法により、参考例P-A25で得られた化合物（760 mg）から表題化合物（910 mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 384([M+H]⁺).

・参考例P-A27：2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0275] [化67]



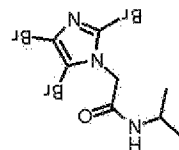
[0276] 窒素雰囲気下、参考例P-A26で得られた化合物（910 mg）のCHCl₃（10 mL）溶液に、氷浴中、1M BBr₃/n-Hexane（6.0 mL）を滴下し、室温で一日攪拌した。塩氷浴中、飽和NaHCO₃水溶液を徐々に加えた。EtOAc、IPEを加え、室温でしばらく攪拌した。析出した固体を濾取し、表題化合物（658 mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370([M+H]⁺).

・参考例P-A28：N-(プロパン-2-イル)-2-(2,4,5-トリ

リゾモ-1H-イミダゾール-1-イル) アセトアミドの合成

[0277] [化68]



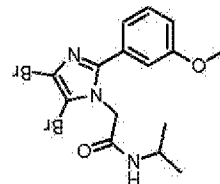
[0278] 参考例P-A02と同様の手法により、2, 4, 5-トリゾモイミダゾール (3.00g) から、表題化合物 (2.65g、淡赤色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 402([M+H]⁺).

・参考例P-A29 : 2-[4, 5-ジゾモ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロピル-2-イル) アセ

トアミドの合成

[0279] [化69]



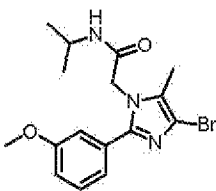
[0280] 参考例P-A28で得られた化合物 (2.00g)、3-メトキシフェニル
ボロン酸 (790mg)、Pd(PPh₃)₄ (572mg)、2M Na₂CO₃
水溶液 (4.95mL)、混合溶媒 (50mL、トルエン/MeOH=5/
1; v/v) の混合物を外温60℃で4時間撹拌した。放冷後、CHCl₃で
希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得ら
れた残渣を中性OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : CH
Cl₃/EtOAc=95/5~70/30; v/v) で精製し、表題化合物
(1.05g、無色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 430([M+H]⁺).

・参考例P-A30 : 2-[4-ゾモ-2-(3-メトキシフェニル)-
5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロピル-2-イル)
) アセトアミドの合成

[0281]

[化70]

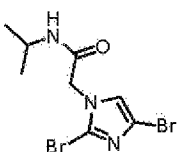


[0282] 参考例P-A29で得られた化合物(300mg)のTHF(7.0mL)溶液に、 -78°C で2.66M $n\text{BuLi}/n\text{-Hexane}$ (0.37mL)を加え、10分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.087mL)を加えさらに30分間攪拌した。反応をMeOHで停止し、EtOAcで希釈後、水、Brineで洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}=97/3\sim90/10$; v/v)で精製し、表題化合物(86mg、淡黄色油状物)を得た。

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

・参考例P-A31: 2-(2,4-ジブロモ-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0283] [化71]



[0284] 参考例P-A02と同様の手法により、2,4-ジブロモ-1H-イミダゾール(2.36g)から、表題化合物(2.65g、無色固体)を得た。

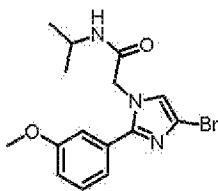
MS (ESI pos.) m/z : 324($[\text{M}+\text{H}]^+$).

参考例P-A29と同様の手法により、参考例P-A31で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・参考例P-A32: 2-[4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

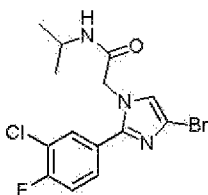
[0285]

[化72]

[0286] MS (ESI pos.) m/z : 352($[M+H]^+$).

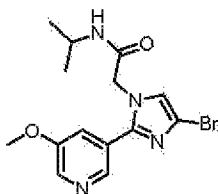
・参考例P-A33: 2-[4-ブロモ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0287] [化73]

[0288] MS (ESI pos.) m/z : 374($[M+H]^+$).

・参考例P-A34: 2-[4-ブロモ-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

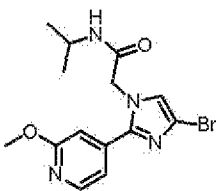
[0289] [化74]

[0290] MS (ESI pos.) m/z : 353($[M+H]^+$).

・参考例P-A35: 2-[4-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

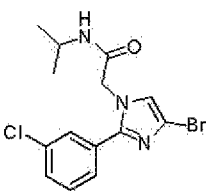
[0291]

[化75]

[0292] MS (ESI pos.) m/z : 353($[M+H]^+$).

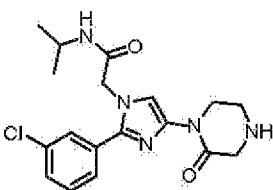
・参考例P-A36: 2-[4-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-1
H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0293] [化76]

[0294] MS (ESI pos.) m/z : 356($[M+H]^+$).

・参考例P-A37: 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-(2-オキ
ソピペラジン-1-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロ
パン-2-イル)アセトアミドの合成

[0295] [化77]



[0296] 窒素気流下、参考例P-A36で得られた化合物(300mg)、1-Boc-3-オキソピペラジン(177mg)、ヨウ化銅(160mg)、リン酸三カリウム(357mg)、trans-N, N'-ビスメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(0.13mL)の1, 4-ジオキサン(6.0mL)の混合物を外温90℃にて一晩攪拌した。放冷後、20%アンモニア水を加え、トルエン(10%EtOAc含有)抽出し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-NH 28g、

移動相：n-Hexane/CHCl₃=80/20~0/100；v/v)

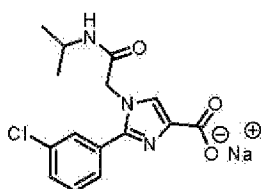
にて精製した。精製物（206mg、無色固体）を得た。

[0297] 得られた精製物（192mg）の1,4-ジオキサン（6.0mL）溶液に、4M HCl/EtOAc（0.5mL）を加え、室温で二日間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、氷浴中、飽和NaHCO₃水溶液にて中和を行い、析出した固体を濾取して、表題化合物（100mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 376([M+H]⁺).

・参考例P-A38：2-（3-クロロフェニル）-1-〔2-オキソ-2-（プロパン-2-イルアミノ）エチル〕-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ナトリウムの合成

[0298] [化78]



[0299] 参考例P-A36で得られた化合物（2.52g）、Pd(PPh₃)₄（816mg）、K₂CO₃（1.47g）、混合溶媒（35mL、DMF/EtOH=2/1；v/v）の混合物を、一酸化炭素雰囲気下、外温100℃にて17時間撹拌した。反応溶液をセライト（登録商標）濾過し、濾液をEtOAc抽出し、有機層をMgSO₄乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：CHCl₃/EtOAc=90/10~50/50；v/v）で精製した。精製物（435mg、淡黄色固体）を得た。

得られた精製物（300mg）のTHF（4.5mL）懸濁液に1M NaOH水溶液（0.9mL）を加え、5時間加熱還流した。減圧下濃縮し、表題化合物（307mg、無色固体）を得た。

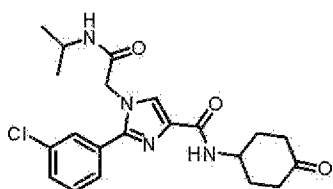
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.06 (6 H, d, J=6.6 Hz), 3.79 - 3.88 (1 H, m), 4.62 (2 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.42 - 7.47 (2 H, m), 7.59

- 7.64 (1 H, m),

7.69 - 7.72 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, J=7.4 Hz).

・参考例P-A39: 2-(3-クロロフェニル)-N-(4-オキシシクロヘキシル)-1-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0300] [化79]



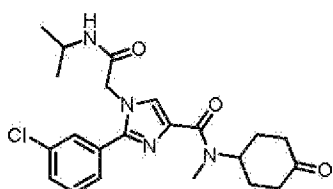
[0301] 参考例P-A38で得られた化合物(201mg)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルアミン(92mg)のCHCl₃(4.0mL)溶液に、HOBt・H₂O(108mg)、EDC・HCl(135mg)を加え、一晩撹拌した。水を加え、CHCl₃抽出を行った後に、OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相: CHCl₃/MeOH=100/0~95/5; v/v)で精製した。精製物(237mg、無色固体)を得た。

[0302] 得られた精製物(237mg)、THF(3.5mL)、2M HCl水溶液(3.5mL)の混合物を一晩還流した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、溶媒を減圧下留去し、水を加え、CHCl₃抽出を行った。溶媒を減圧下留去し、表題化合物(194mg、無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 417([M+H]⁺).

・参考例P-A40: 2-(3-クロロフェニル)-N-メチル-N-(4-オキシシクロヘキシル)-1-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0303] [化80]

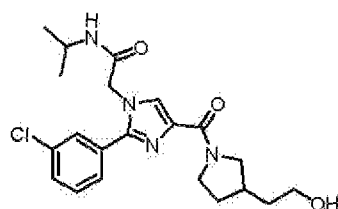


[0304] 参考例P-A39と同様の手法により、参考例P-A38で得られた化合物 (206 mg)、4-(メチルアミノ)シクロヘキサノン 2,2-ジメチルトリメチレン ケタール (165 mg) から、表題化合物 (213 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 431 ($[M+H]^+$).

・参考例P-A41: 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0305] [化81]

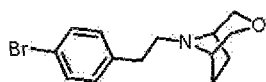


[0306] 参考例P-A38で得られた化合物 (206 mg)、3-ピロリジンエタノール (0.08 mL) の CHCl_3 (4.0 mL) 溶液に、HOBt $\cdot$ H_2O (110 mg)、EDC $\cdot$ HCl (138 mg) を加え、一晩撹拌した。水を加え、 CHCl_3 抽出を行った後に、OH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim95/5$; v/v) で精製し、表題化合物 (156 mg、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 419 ($[M+H]^+$).

・参考例P-A42: 8-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

[0307] [化82]



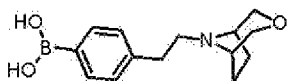
[0308] 氷冷下、2-(4-ブロモフェニル)エタノール (1.50 g) の CHCl_3 (10 mL) 溶液に、 Et_3N (1.30 mL)、 MsCl (0.64 mL) を順次加え、室温下2時間撹拌した。氷冷下、水を加えた後、 CHCl_3 で抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃

縮した。

得られた残渣（2.40 g、淡黄色油状物）、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン（904 mg）、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（2.0 mL）、MeCN（10 mL）の混合物を外温95℃で4日間攪拌した。放冷後、水を加え、CHCl₃で抽出した。有機層をPhase Separator濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge HPL-Sil 50 g、移動相：EtOAc/MeOH=99/1~90/10；v/v）にて精製し、表題化合物（1.47 g、淡褐色固体）を得た。
MS (ESI pos.) m/z : 296, 298([M+H]⁺).

・参考例P-A43：{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]フェニル} ボロン酸の合成

[0309] [化83]

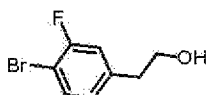


[0310] 窒素雰囲気下、参考例P-A42で得られた化合物（800 mg）のTHF（8.0 mL）溶液に、-78℃で2.64 M nBuLi/n-Hexane（1.2 mL）を加え、30分間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル（0.74 mL）を加え、氷浴中、2時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液にて中和を行い、EtOAc抽出を行った。有機層をNa₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をIPE（10% AcOEt含有）にて洗浄し、表題化合物（190 mg、無色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 262([M+H]⁺).

・参考例P-A44：2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタノールの合成

[0311] [化84]



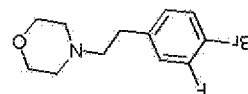
[0312] 4-ブロモ-3-フルオロフェニル酢酸（3.45 g）のTHF（70 mL

() 溶液に、氷冷下、1.08 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (20.5 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。氷冷下、 MeOH を系内が発泡しなくなるまで加え、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、 CHCl_3 にて抽出し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を OH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 95/5$; v/v) にて精製し、表題化合物 (2.74 g、黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 218, 220 (M^+).

・参考例 P-A45: 4-[2-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)エチル]モルホリンの合成

[0313] [化85]

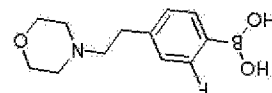


[0314] 参考例 P-A42 と同様の手法により、参考例 P-A44 で得られた化合物 (500 mg)、モルホリン (0.6 mL) から、表題化合物 (564 mg、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288, 290 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-A46: {2-フルオロ-4-[2-(モルホリノ-4-イル)エチル]フェニル}ボロン酸の合成

[0315] [化86]

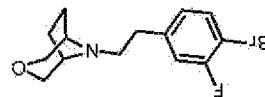


[0316] 参考例 P-A43 と同様の手法により、参考例 P-A45 で得られた化合物 (785 mg) から、表題化合物 (493 mg、黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-A47: 8-[2-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)エチル]-3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタンの合成

[0317] [化87]



[0318] 参考例 P-A42 と同様の手法により、参考例 P-A44 で得られた化合物

(543 mg)、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタツ

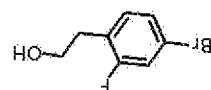
421 mg から、表題化合物 (207 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 314, 316([M+H]⁺).

・参考例 P-A48 : 2-(4-フロモ-2-フルオロフェニル)エタノール

ルの合成

[0319] [化88]



[0320] 参考例 P-A44 と同様の手法により、4-フロモ-2-フルオロフェニル

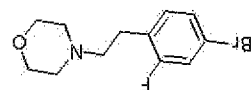
酢酸 (2.46 g) から、表題化合物 (1.93 g、無色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 218, 220(M⁺).

・参考例 P-A49 : 4-(2-(4-フロモ-2-フルオロフェニル)エ

チル)モルホリンの合成

[0321] [化89]



[0322] 参考例 P-A42 と同様の手法により、参考例 P-A48 で得られた化合物

(500 mg)、モルホリン (0.20 mL) から、表題化合物 (315 m

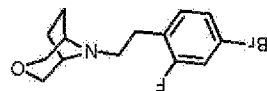
g、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288, 290 ([M+H]⁺).

・参考例 P-A50 : 8-(2-(4-フロモ-2-フルオロフェニル)エ

チル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタツの合成

[0323] [化90]



[0324] 参考例 P-A42 と同様の手法により、参考例 P-A48 で得られた化合物

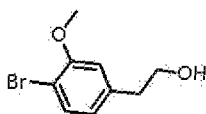
(500 mg)、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタツ

194 mg から、表題化合物 (330 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 314, 316($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 1 : 2- (4-ブロモ-3-メトキシフェニル) エタノールの合成

[0325] [化91]

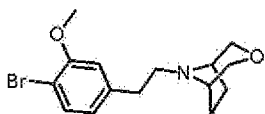


[0326] 参考例 P-A 4 4 と同様の手法により、4-ブロモ-3-メトキシフェニル酢酸 (1.20 g) から、表題化合物 (941 mg、黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 227, 229($[M-H]^-$).

・参考例 P-A 5 2 : 8- [2- (4-ブロモ-3-メトキシフェニル) エチル] -3-オキサー-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン の合成

[0327] [化92]

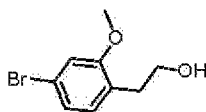


[0328] 参考例 P-A 4 2 と同様の手法により、参考例 P-A 5 1 で得られた化合物 (308 mg)、3-オキサー-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン (226 mg) から、表題化合物 (401 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 326, 328($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 3 : 2- (4-ブロモ-2-メトキシフェニル) エタノールの合成

[0329] [化93]



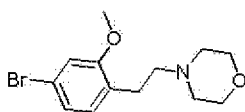
[0330] 参考例 P-A 4 4 と同様の手法により、2- (4-ブロモ-2-メトキシフェニル) 酢酸 (1.02 g) から、表題化合物 (828 mg、黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 231($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 4 : 4- [2- (4-ブロモ-2-メトキシフェニル) エ

チル] モルホリンの合成

[0331] [化94]

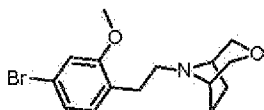


[0332] 参考例 P-A 4 2 と同様の手法により、参考例 P-A 5 3 で得られた化合物 (500 mg)、モルホリン (0.6 mL) から、表題化合物 (586 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 300, 302 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 5 : 8-[2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エチル]-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

[0333] [化95]

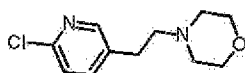


[0334] 参考例 P-A 4 2 と同様の手法により、参考例 P-A 5 3 で得られた化合物 (100 mg)、3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (146 mg) から、表題化合物 (147 mg、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 326, 328 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 6 : 4-[2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル]モルホリンの合成

[0335] [化96]

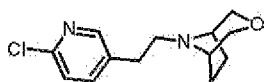


[0336] 参考例 P-A 4 2 と同様の手法により、2-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノール (900 mg)、モルホリン (0.32 mL) から、表題化合物 (518 mg、暗橙色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 227 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-A 5 7 : 8-[2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル]-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

[0337] [化97]

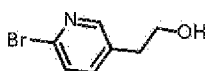


[0338] 参考例 P-A 4 2 と同様の手法により、2-(6-クロロピリジン-3-イル) エタノール (400 mg)、3-オキサー-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (310 mg) から、表題化合物 (280 mg、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 253([M+H]⁺).

・参考例 P-A 5 8 : 2-(6-ブロモピリジン-3-イル) エタノールの合成

[0339] [化98]



[0340] (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム 塩化物 (6.63 g) の THF (25 mL) 懸濁液に氷冷下、2.66 M *n*BuLi/*n*-Hexane (7.28 mL) を滴下し1時間攪拌した。そこへ、6-ブロモニコチンアルデヒド (3.00 g) の THF (10 mL) 懸濁液を加え1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、EtOAc 抽出した後に、有機層を Brine で洗浄した。有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を OH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : *n*-Hexane/EtOAc = 90/10 ~ 70/30 ; v/v) にて精製した。精製物 (1.98 g、淡黄色油状物) を得た。

[0341] 4 M HCl / 1,4-dioxane に、得られた精製物 (2.28 g) の MeCN-H₂O (10 : 1) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、CHCl₃ で希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。

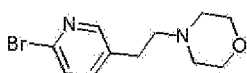
[0342] 得られた残渣に MeOH (35 mL) を加えた後に氷冷下で NaBH₄ (636 mg) を加え1時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、CHCl₃ で希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留

去した。得られた残渣をOH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：CHCl₃/MeOH=97/3～93/7；v/v）で精製し、表題化合物（1.25 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 202([M+H]⁺).

・参考例P-A59：4-[2-(6-ブロモピリジン-3-イル)エチル]モルホリンの合成

[0343] [化99]

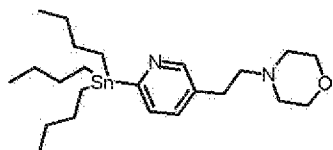


[0344] 参考例P-A42と同様の手法により、参考例P-A58で得られた化合物（1.00 g）、モルホリン（0.25 mL）から、表題化合物（537 mg、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 271, 273([M+H]⁺).

・参考例P-A60：4-{2-[6-(トリブチルスタナニル)ピリジン-3-イル]エチル}モルホリンの合成

[0345] [化100]

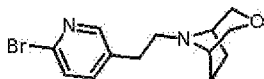


[0346] 参考例P-A58で得られた化合物（600 mg）のTHF（12 mL）溶液に、-78℃で2.6 M n-BuLi/n-Hexane（1.05 mL）を滴下し、そのまま1時間攪拌した。そのままトリブチルスズ塩化物（0.74 mL）を滴下し、室温まで昇温しながら攪拌した。水を加え、EtOAcで抽出を行った。有機層をBrineにて洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物（766 mg、淡橙色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 481([M+H]⁺).

・参考例P-A61：8-[2-(6-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルの合成

[0347] [化101]

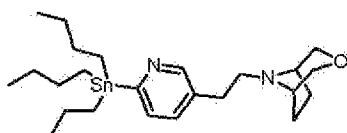


[0348] 参考例P-A 4 2と同様の手法により、参考例P-A 5 8で得られた化合物 (1. 0 0 g)、3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (4 9 0 m g) から、表題化合物 (8 3 8 m g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 297, 299([M+H]⁺).

・参考例P-A 6 2 : 8- {2- [6- (トリブチルスタンナニル) ピリジン-3-イル] エチル} -3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンの合成

[0349] [化102]

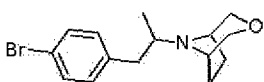


[0350] 参考例P-A 6 0と同様の手法により、参考例P-A 6 1で得られた化合物 (2 0 0 m g) から、表題化合物 (2 4 5 m g、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

・参考例P-A 6 3 : 8- [1- (4-ブロモフェニル) プロパン-2-イル] -3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンの合成

[0351] [化103]



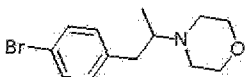
[0352] 4-ブロモフェニルアセトン (1. 0 0 g)、3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (5 6 0 m g) のMeOH/AcOH (1 0 : 1、1 5 m L) 溶液を室温で3 0分攪拌した後に、2-ピコリン ボラン コМПレックス (1. 0 0 g) を加え、外温6 0℃で8時間攪拌した。放冷後、反応液を氷冷下の飽和NaHCO₃水溶液に加えて中和を行い、CHCl₃抽出を行った。有機層をPhase Separator濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNA

P Cartridge HP-Sil 25 g、移動相：CHCl₃/MeOH=99/1~90/10；v/v) にて精製し、表題化合物 (418 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 310, 312([M+H]⁺).

・参考例 P-A 64 : 4-[1-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル]モルホリンの合成

[0353] [化104]

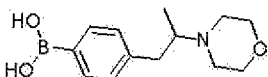


[0354] 参考例P-A63と同様の手法により、4-ブロモフェニルアセトン（2.00g）、モルホリン（1.64mL）から、表題化合物（755mg、無色油状物）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 284, 286([M+H]⁺).

・参考例 P-A 65 : { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] フェニル } ボロン酸の合成

[0355] [化105]

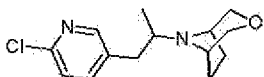


[0356] 参考例 P-A 4 3 と同様の手法により、参考例 P-A 6 4 で得られた化合物 (1.61 g) から、表題化合物 (1.09 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 250([M+H]⁺).

・参考例 P-A 66 : 8-[1-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

[0357] [化106]



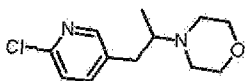
[0358] 参考例P-A 6 3と同様の手法により、(6-クロロピリジン-3-イル
)プロパン-2-オン(235mg)、3-オキサ-8-アザビシクロ[3

・ 2. 1] オクタン (165 mg) から、表題化合物 (166 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 267($[M+H]^+$).

・ 参考例 P-A 67 : 4 - [1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] モルホリンの合成

[0359] [化107]

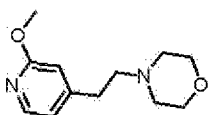


[0360] 参考例 P-A 63 と同様の手法により、(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オン (200 mg)、モルホリン (0.21 mL) から、表題化合物 (216 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 241($[M+H]^+$).

・ 参考例 P-A 68 : 4 - [2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] モルホリンの合成

[0361] [化108]

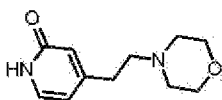


[0362] 参考例 P-A 42 と同様の手法により、2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) エタノール (1.30 g)、モルホリン (1.3 mL) から、表題化合物 (1.39 g、無色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.47 - 2.54 (4 H, m), 2.58 - 2.63 (2 H, m), 2.73 - 2.77 (2 H, m), 3.71 - 3.75 (4 H, m), 3.93 (3 H, s), 6.60 (1 H, s), 6.72 - 6.76 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, $J=5.4$ Hz).

・ 参考例 P-A 69 : 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 (1 H) - オンの合成

[0363] [化109]

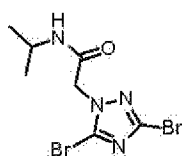


[0364] 参考例P-A68で得られた化合物(300mg)のTHF(2.8mL)溶液に、6M HCl水溶液(5.6mL)を滴下した。これを60℃で6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、2回トルエン共沸を行った。得られた残渣をEtOAcにて洗浄し、固体を濾取して、表題化合物(375mg、無色固体)を得た。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.00 - 3.14 (4 H, m), 3.30 - 3.39 (2 H, m), 3.45 (2 H, d, J=12.4 Hz), 3.76 - 3.83 (2 H, m), 3.97 (2 H, d, J=12.4 Hz), 6.77 (1 H, s), 6.89 - 6.96 (1 H, m), 8.13 (1 H, d, J=5.4 Hz), 11.24 - 11.37 (1 H, m).

・参考例P-B01: 2-(3,5-ジブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0365] [化110]



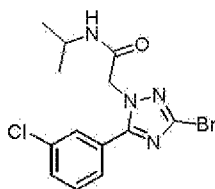
[0366] 参考例P-A02と同様の手法により、3,5-ジブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール(1.00g)から、表題化合物(1.06g、淡褐色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 325, 327([M+H]⁺).

参考例P-A29と同様の手法により、参考例P-B01で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・参考例P-B02: 2-[3-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

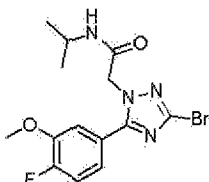
[0367] [化111]



[0368] MS (ESI pos.) m/z : 357, 359($[M+H]^+$).

・参考例P-B03: 2-[3-ブロモ-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

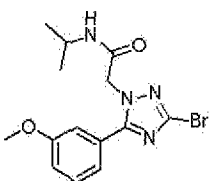
[0369] [化112]



[0370] MS (ESI pos.) m/z : 371($[M+H]^+$).

・参考例P-B04: 2-[3-ブロモ-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

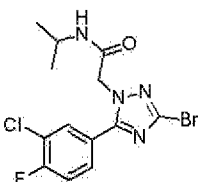
[0371] [化113]



[0372] MS (ESI pos.) m/z : 353, 355($[M+H]^+$).

・参考例P-B05: 2-[3-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

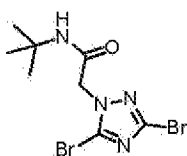
[0373] [化114]



[0374] $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.18 - 1.23 (6 H, m), 4.10 - 4.17 (1 H, m), 4.76 (2 H, s), 5.86 - 5.93 (1 H, m), 7.31 (1 H, t, $J=8.7$ Hz), 7.63 - 7.67 (1 H, m), 7.90 (1 H, dd, $J=6.6, 2.1$ Hz).

・参考例 P-B06 : N-tert-ブチル-2-(3,5-ジブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミドの合成

[0375] [化115]



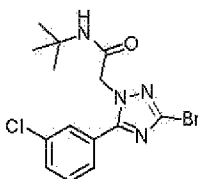
[0376] 参考例 P-A02 と同様の手法により、3,5-ジブromo-1H-1,2,4-トリアゾール (5.0 g)、2-bromo-N-tert-ブチルアセトアミド (5.14 g) から、表題化合物 (5.4 g、無色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.27 (9 H, s), 4.81 (2 H, s), 8.03 (1 H, s).

参考例 P-A29 と同様の手法により、参考例 P-B06 で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・参考例 P-B07 : 2-[3-bromo-5-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド

[0377] [化116]

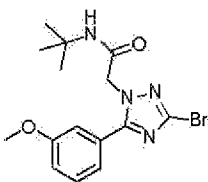


[0378] $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 - 1.39 (9 H, m), 4.73 (2 H, s), 5.88 - 5.95 (1 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.74 - 7.77 (1 H, m).

・参考例 P-B08 : 2-[3-bromo-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド

[0379]

[化117]

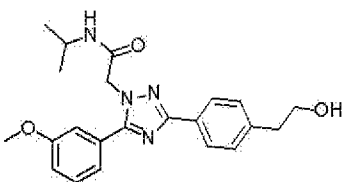


[0380] $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.32 – 1.40 (9 H, m), 3.86 (3 H, s), 4.74 (2 H, s), 5.97 – 6.06 (1 H, m), 7.06 – 7.11 (1 H, m), 7.22 – 7.25 (1 H, m), 7.39 – 7.44 (1 H, m), 7.52 – 7.58 (1 H, m).

参考例 P – A 2 9 と同様の手法により、参考例 P – B 0 4 で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・参考例 P – B 0 9 : 2 – { 3 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) フェニル] – 5 – (3 – メトキシフェニル) – 1 H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル } – N – (プロパン – 2 – イル) アセトアミド

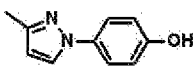
[0381] [化118]



[0382] MS (ESI pos.) m/z : 395 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P – C 0 1 : 4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノールの合成

[0383] [化119]



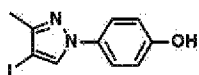
[0384] 窒素気流下、3-メチルピラゾール (3.0 g)、4-ヨードフェノール (6.3 g)、ヨウ化銅 (350 mg)、炭酸カリウム (2.1 g)、trans-N, N' – ビスメチル – 1, 2 – シクロヘキサンジアミン (1.0 g) のトルエン (18 mL) 懸濁液を外温 100 °C にて 60 時間攪拌した。放冷後、反応液に EtOAc を加え、不溶物をろ別した後、有機層を水、Brine で洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP

Cartridge KP-Sil、移動相：n-Hexane/EtOAc = 80/20 ~ 40/60 ; v/v) にて精製し、得られた化合物を IPE にて洗浄後固体を濾取し、表題化合物 (2.7 g、淡赤色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 175([M+H]⁺).

・参考例 P-CO2 : 4-(4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノールの合成

[0385] [化120]

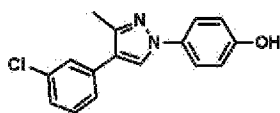


[0386] 参考例 P-CO1 で得られた化合物 (2.7 g) の DMF 溶液に、NIS (5.9 g) を加え、室温下 4 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え、Na₂SO₃ 水溶液、水、Brine で洗浄後、有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil、移動相：n-Hexane/EtOAc = 90/10 ~ 60/40 ; v/v) にて精製し、表題化合物 (2.1 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 301([M+H]⁺).

・参考例 P-CO3 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェノールの合成

[0387] [化121]



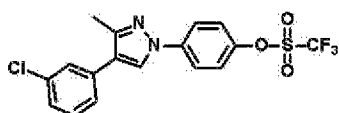
[0388] 窒素雰囲気下、参考例 P-CO2 で得られた化合物 (2.1 g)、(3-クロロフェニル)ボロン酸 (1.6 g)、Pd(PPh₃)₄ (800 mg)、NaHCO₃ 水溶液 (2 M、34 mL)、EtOH (70 mL) の混合物を 2 時間、加熱還流を行った。放冷後、減圧下にて EtOH を留去し、得られた残渣を CHCl₃ で抽出した。有機層を水、Brine で洗浄し、MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグ

ラフィー (SNAP Cartridge KP-NH、移動相: CHCl_3 / $\text{MeOH} = 98/2 \sim 90/10$; v/v) にて精製し、表題化合物 (2.0 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 285 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C04: 4-[4-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル トリフルオロメタンスルホナートの合成

[0389] [化122]

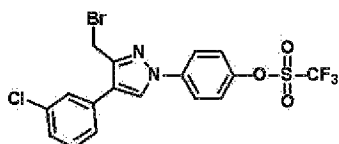


[0390] 参考例 P-C03 で得られた化合物 (900 mg) の CHCl_3 溶液 (16 mL) に、氷浴下、 Et_3N (0.80 mL)、 Tf_2O (0.67 mL) を加え、室温下 17 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 M)、 NaHCO_3 水溶液 (1 M)、Brine で洗浄し、 MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。有機層を Phase Separator で濾過した後に、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相: $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc} = 90/10 \sim 70/30$; v/v) にて精製し、表題化合物 (1.1 g、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 417 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C05: 4-[3-(ブロモメチル)-4-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル トリフルオロメタンスルホナートの合成

[0391] [化123]



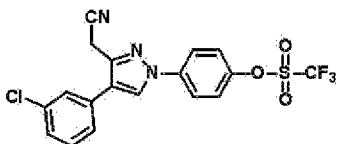
[0392] 参考例 P-C04 で得られた化合物 (1.1 g) の CHCl_3 溶液 (27 mL) に、NBS (530 mg)、過酸化ベンゾイル (87 mg) を加え、60 時間加熱還流した。反応液を水、Brine で洗浄し、 MgSO_4 乾燥後、乾

燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物（1.3 g、淡黄色油状物）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 495($[M+H]^+$).

・参考例 P-C06 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-3-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル トリフルオロメタンスルホナートの合成

[0393] [化124]

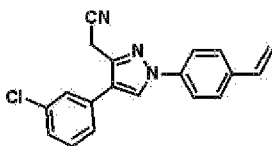


[0394] 参考例 P-C05 で得られた化合物（1.3 g）の DMSO 溶液（13 mL）に、シアン化ナトリウム（200 mg）、室温下 3 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え、水、Brine で洗浄し、MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：n-Hexane / EtOAc = 90 / 10 ~ 60 / 40 ; v / v）にて精製し、表題化合物（460 mg、淡黄色油状物）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 442($[M+H]^+$).

・参考例 P-C07 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-1-(4-エテニルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]アセトニトリルの合成

[0395] [化125]



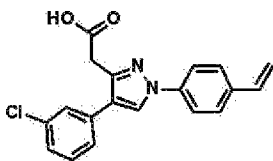
[0396] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C06（460 mg）から、表題化合物（140 mg、淡黄色固体）を得た。

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

・参考例 P-C08 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-1-(4-エテニルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸の合成

[0397]

[化126]

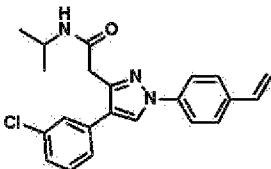


[0398] 参考例P-C07で得られた化合物(140mg)のEtOH溶液(4mL)に、NaOH水溶液(2.5M、4mL)を加え、3時間加熱還流した。放冷後反応液に塩酸(1M)を加えpH4に調整した後、EtOAcを加え、有機層を分離した。得られた有機層をBrineで洗浄し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(148mg、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 339([M+H]⁺).

・参考例P-C09: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-(4-エテニルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0399] [化127]



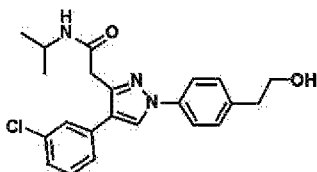
[0400] 窒素気流下、参考例P-C08で得られた化合物(148mg)、HOBt・H₂O(100mg)、イソプロピルアミン(0.06mL)のTHF(4mL)溶液に、EDC・HCl(130mg)を加え、室温下17時間間攪拌した。反応液にCHCl₃を加えた後、飽和NH₄Cl水溶液、水、Brineで洗浄し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=50/50~20/80; v/v)にて精製し、表題化合物(130mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 380([M+H]⁺).

・参考例P-C10: 2-{4-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)]

フェニル}-1H-ピラゾール-3-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0401] [化128]

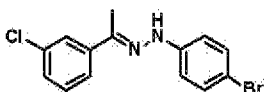


[0402] 参考例P-A04と同様の手法により、参考例P-C09（130mg）から、表題化合物（120mg、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 398([M+H]⁺).

・参考例P-C11 : (2E)-1-(4-ブロモフェニル)-2-[1-(3-クロロフェニル)エチリデン]ヒドラジンの合成

[0403] [化129]

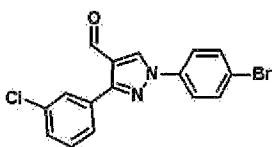


[0404] 1-(3-クロロフェニル)エタノン（1.0g）、(4-ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩（1.6g）のEtOH懸濁液（18mL）に、酢酸（0.36mL）を加え、外温100℃で3時間撹拌した。反応液にEtOAcを加え、NaHCO₃水溶液で中和したのち、有機層を分離した。得られた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液中和後、有機層を分離した。得られた有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物（3.0g、淡褐色油状物）を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 323([M]⁺).

・参考例P-C12 : 1-(4-ブロモフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成

[0405] [化130]



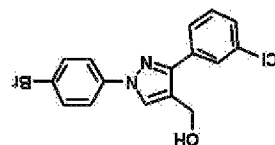
[0406] 氷冷下、オキシ塩化リン（1.8mL）のDMF（3mL）溶液に、参考例

P-C11で得られた化合物(2.1g)のDMF溶液(6mL)を加え、外温80℃にて3時間攪拌した。氷冷後、反応液を飽和NaHCO₃水溶液に滴下したのち、析出した固体を濾取し、乾燥することにより、表題化合物(2.3g、淡褐色固体)を得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.42 – 7.48 (2H, m), 7.63 – 7.67 (2H, m), 7.67 – 7.71 (2H, m), 7.72 – 7.77 (1H, m), 7.85 – 7.89 (1H, m), 8.52 (1H, s), 10.05 (1H, s).

・参考例P-C13 : [1-(4-プロモフェニル)-3-(3-クロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールの合成

[0407] [化131]



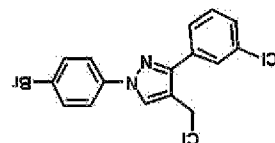
[0408] 参考例P-C12で得られた化合物(2.3g)のMeOH溶液(32mL

)に、氷冷下、NaBH₄(540mg)を少量ずつ加えた後、室温下1時間攪拌した。氷冷下、反応液に塩酸(2M, 60mL)を加えた後、MeOHを減圧留去した。水層をEtOAcで抽出後、得られた有機層をBrineで洗浄し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(2.4g、褐色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 363([M+H]⁺).

・参考例P-C14 : 1-(4-プロモフェニル)-4-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾールの合成

[0409] [化132]

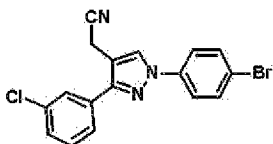


[0410] 参考例P-C13で得られた化合物(2.4g)のCHCl₃溶液(32mL)に、塩化チオニル(0.92mL)を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物(2.5g、褐色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 381($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 15 : [1-(4-ブロモフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトニトリルの合成

[0411] [化133]

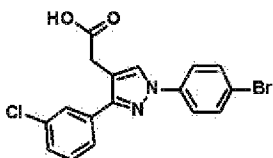


[0412] 参考例 P-C 06 と同様の手法により、参考例 P-C 14 で得られた化合物 (2.5 g) から、表題化合物 (1.5 g、淡黄色固体) を得た。

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

・参考例 P-C 16 : [1-(4-ブロモフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸の合成

[0413] [化134]

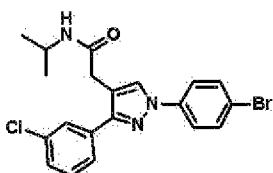


[0414] 参考例 P-C 15 で得られた化合物 (1.5 g) のジオキサン溶液 (16 mL) に、塩酸 (6 M、8 mL) を加えた後、48 時間加熱還流を行った。HCl-ジオキサン溶液 (4 M、8 mL) を追加し、72 時間加熱還流を行った。反応液に EtOAc を加え、有機層を分離したのち、有機層を水、Brine で洗浄し、MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (1.6 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 389($[M-H]^-$).

・参考例 P-C 17 : 2-[1-(4-ブロモフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0415] [化135]

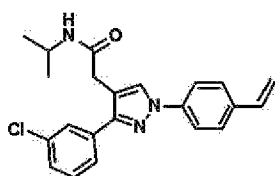


[0416] 参考例 P-C09 と同様の手法により、参考例 P-C16 で得られた化合物 (1.4 g) から、表題化合物 (1.1 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 432 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C18 : 2-[3-(3-クロロフェニル)-1-(4-エテニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0417] [化136]

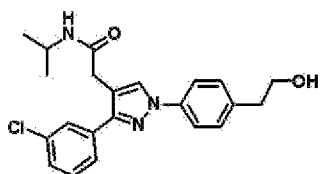


[0418] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C17 で得られた化合物 (1.6 g) から、表題化合物 (1.4 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 380 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C19 : 2-{3-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0419] [化137]

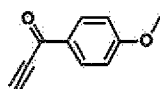


[0420] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C18 で得られた化合物 (1.1 g) から、表題化合物 (1.1 g、淡褐色アモルファス) を得た。

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

・参考例 P-C20 : 1-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-イン-1-オンの合成

[0421] [化138]



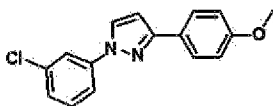
[0422] 1-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-イン-1-オール (12 g) の $CHCl_3$ 溶液 (160 mL) に、二酸化マンガン (85 g) を加え、室温下2時間攪拌した。不溶物をセライト (登録商標) にてろ別し、濾液を減圧下濃縮したのち

、得られた残渣を *n*-Hexane にて攪拌洗浄することにより表題化合物 (7.8 g、黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 161 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C21 : 1-(3-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾールの合成

[0423] [化139]

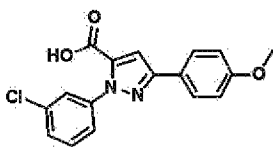


[0424] 参考例 P-C19 で得られた化合物 (3.0 g)、(3-クロロフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (3.4 g) の MeOH 懸濁液 (120 mL) に、濃塩酸 (1.8 mL) を加え、室温下、26 時間攪拌した後、外温 60℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に EtOAc を加え、水、Brine で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 50 g、移動相 : *n*-Hexane / EtOAc = 100 / 0 ~ 85 / 15 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (2.8 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 285 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C22 : 1-(3-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

[0425] [化140]



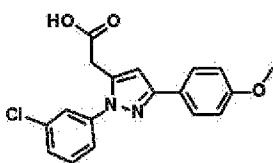
[0426] ジイソプロピルアミン (870 mg) の THF 溶液 (40 mL) に、氷冷下 2.6 M *n*-BuLi (3.3 mL) ヘキサン溶液を滴下し、10 分間攪拌した。反応液を -60℃ に冷却後、参考例 P-C21 で得られた化合物 (2.2 g) の THF 溶液 (10 mL) を加え 30 分間攪拌した。ドライアイスの

E t₂O混合物に、反応溶液をカニュラーを使い滴下したのち、一晩攪拌した。反応溶液に水、E t O A cを加えた後、1 M N a O H水溶液で抽出した。得られた水層を1 M塩酸でp H = 4に調整後、E t O A cで抽出した。有機層をM g S O₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより表題化合物（1. 2 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 329([M+H]⁺).

・参考例P-C 2 3 : [1-(3-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]酢酸の合成

[0427] [化141]



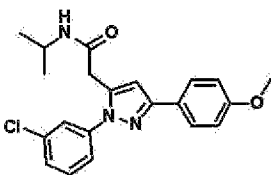
[0428] 参考例P-C 2 2で得られた化合物（1. 5 g）のC H C l₃（4 5 m L）懸濁液に、氷浴中、オキザリルクロリド（0. 7 8 m L）とDMF（1滴）を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮したのち、得られた残渣にT H F / M e C N混合液（1 / 1 ; v / v, 4 5 m L）を加え、0℃にてT M S C H₂N₂（2 m o l / L E t₂O溶液、4. 5 m L）を加え、1時間攪拌した。濃縮した後、1, 4-ジオキサン / 水混合液（1 / 1 ; v / v, 4 5 m L）を加え、酢酸銀（2 3 0 m g）を加えた後6 0℃にて1時間攪拌した。濃縮した後、飽和N a H C O₃水溶液を加え、室温下1時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）濾過後、ろ液にE t O A cを加え希釈したのち、有機層を水、B r i n eで洗浄し、M g S O₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物（1. 6 g、淡褐色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 343([M+H]⁺).

・参考例P-C 2 4 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0429]

[化142]

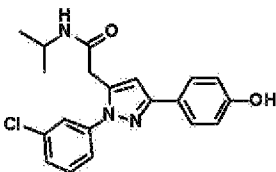


[0430] 参考例 P-C09 と同様の手法により、参考例 P-C23 で得られた化合物 (1.6 g) から、表題化合物 (780 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 384($[M+H]^+$).

・参考例 P-C25 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0431] [化143]

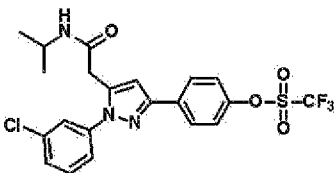


[0432] 参考例 P-A27 と同様の手法により、参考例 P-C24 で得られた化合物 (780 mg) から、表題化合物 (750 mg、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 370($[M+H]^+$).

・参考例 P-C26 : 4-{1-(3-クロロフェニル)-5-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル トリフルオロメタンスルホナートの合成

[0433] [化144]

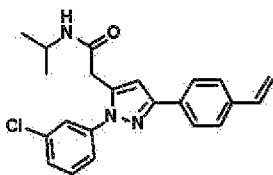


[0434] 参考例 P-C04 と同様の手法により、参考例 P-C25 で得られた化合物 (750 mg) から、表題化合物 (270 mg、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 502($[M+H]^+$).

・参考例 P-C27 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-(4-エテニルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0435] [化145]

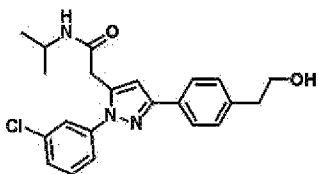


[0436] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C26 で得られた化合物 (270 mg) から、表題化合物 (75 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 380 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C28 : 2-{1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0437] [化146]

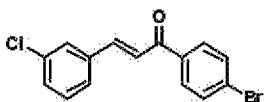


[0438] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C27 で得られた化合物 (75 mg) から、表題化合物 (79 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 398 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C29 : (2E)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(3-クロロフェニル)プロパ-2-エン-1-オンの合成

[0439] [化147]



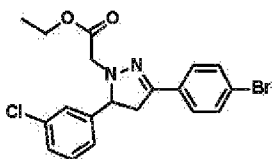
[0440] 3-クロロベンズアルデヒド (3.0 g)、1-(4-ブロモフェニル)エタノン (4.5 g) の MeOH 溶液 (125 mL) に、ナトリウムメトキシド (1.2 g) を加え、室温下 60 時間攪拌した。反応液に希塩酸 (0.5 M、125 mL) を加え、析出した固体を濾取し、乾燥することにより、表題化合物 (6.8 g、淡黄色固体) を得た。

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

・参考例 P-C30 : エチル [3-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)]

-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]アセタートの合成

[0441] [化148]

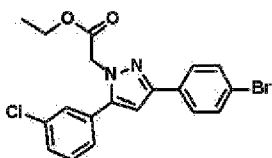


[0442] 参考例P-C29で得られた化合物(4.4g)、2-ヒドラジニル酢酸エチル塩酸塩(2.2g)のEtOH溶液(70mL)を、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、外温60℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣にEtOAcを加え、水、Brineで洗浄した。有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(5.7g、淡黄色油状物)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 421([M+H]⁺).

・参考例P-C31：エチル[3-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセタートの合成

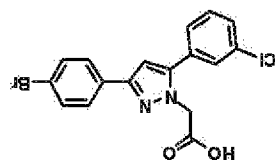
[0443] [化149]



[0444] 参考例P-C30で得られた化合物(5.7g)のトルエン溶液(130mL)に2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(5.2g)を加え、外温100℃にて1時間攪拌した。反応液を濾過後、ろ液にEtOAcを加え希釈したのち、水、Brineで洗浄した。有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-NH、移動相:n-Hexane/EtOAc=90/10~70/30; v/v)、(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=80/20~70/30; v/v)にて順次精製し、表題化合物(3.6g、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 419([M+H]⁺).
 ・参考例 P-C32 : [3-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸の合成

[0445] [化150]



[0446] 参考例 P-C31 で得られた化合物 (3.6 g) の THF 溶液 (40 mL)

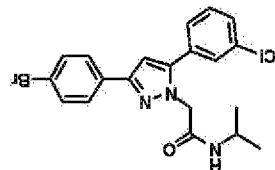
に NaOH 水溶液 (2.5 M, 8 mL) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応液に塩酸 (2.0 M) を加え、pH 4 に調整したのち、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (3.3 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 391([M+H]⁺).

・参考例 P-C33 : 2-[3-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1H-

ピラゾール-1-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの合成

[0447] [化151]



[0448] 参考例 P-C09 と同様の手法により、参考例 P-C32 で得られた化合物

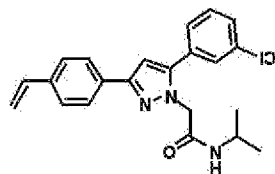
(3.3 g) から、表題化合物 (3.1 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 432([M+H]⁺).

・参考例 P-C34 : 2-[5-(3-クロフェニル)-3-(4-エチニルフェニル)-1H-

ピラゾール-1-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの合成

[0449] [化152]

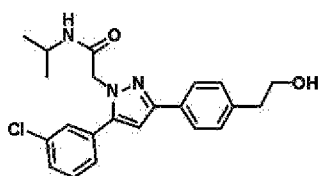


[0450] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C33 で得られた化合物 (3.1 g) から、表題化合物 (1.3 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 380 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C35 : 2-{5-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0451] [化153]

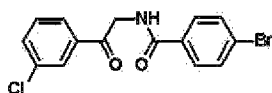


[0452] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C34 で得られた化合物 (1.3 g) から、表題化合物 (1.4 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 398 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C36 : 4-ブロモ-N-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ベンズアミドの合成

[0453] [化154]

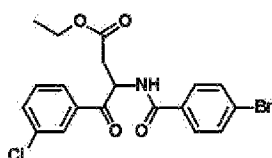


[0454] 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノン塩酸塩 (2.0 g) の CHCl_3 溶液 (24 mL) に、氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液 (48 mL)、4-ブロモベンゾイルクロリド (3.2 g) を加え、2時間攪拌した。有機層を分離し、 MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (3.2 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 352 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C37 : 4エチル 3-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-4-(3-クロロフェニル)-4-オキソブタノートの合成

[0455] [化155]

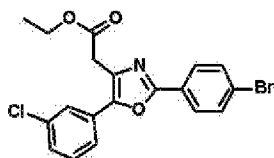


[0456] 参考例P-C36で得られた化合物(1.1g)のDMF溶液(10mL)に、 -50°C にて水素化ナトリウム(160mg)を加え、30分攪拌したのち、2-ブロモ酢酸エチルエステル(0.39mL)を加え氷冷下にて30分攪拌した。反応液に水を加えた後、EtOAcを加え希釈した。有機層を分離したのち、Brineで洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil、移動相： $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3=80/20/3\sim70/30/3$; $v/v/v$)にて順次精製することにより、表題化合物(460mg、淡黄色油状物)を得た。

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

・参考例P-C38：エチル [2-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]アセタートの合成

[0457] [化156]

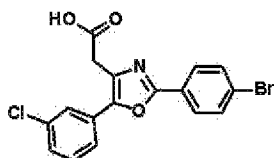


[0458] 参考例P-C37で得られた化合物(460mg)のDMF溶液(10mL)に、氷冷下、オキシ塩化リン(0.39mL)を加え、4時間攪拌した。反応液をEtOAc、氷水の混合物に加えた。有機層を分離したのち、Brineで洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(441mg、淡黄色固体)を得た。

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

・参考例P-C39：[2-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]酢酸の合成

[0459] [化157]



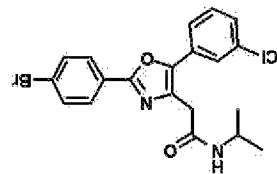
[0460] 参考例 P-C32 と同様の手法により、参考例 P-C38 で得られた化合物 (3.2 g) から、表題化合物 (3.0 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 392([M+H]⁺).

・参考例 P-C40 : 2-[2-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1,3-

オキサゾール-4-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの合成

[0461] [化158]



[0462] 参考例 P-C09 と同様の手法により、参考例 P-C39 で得られた化合物

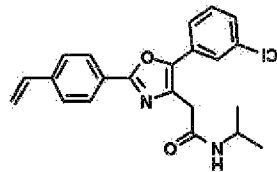
(3.0 g) から、表題化合物 (2.3 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 433([M+H]⁺).

・参考例 P-C41 : 2-[5-(3-クロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-1,

3-オキサゾール-4-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの合成

[0463] [化159]



[0464] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C40 で得られた化合物

(2.3 g) から、表題化合物 (1.3 g、淡褐色固体) を得た。

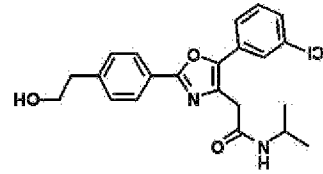
MS (ESI pos.) m/z : 381([M+H]⁺).

・参考例 P-C42 : 2-[5-(3-クロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)

フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの

合成

[0465] [化160]

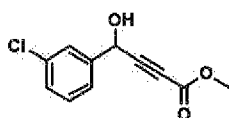


[0466] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C41 で得られた化合物 (1.3 g) から、表題化合物 (1.3 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 399 ($[M+H]^+$).

・参考例 P-C43 : 4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブタ-2-イン酸メチルの合成

[0467] [化161]

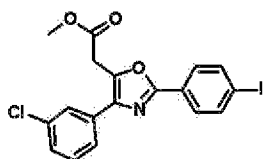


[0468] プロパルギル酸メチル (3.6 g) の THF 溶液 (100 mL) に、 -78°C にて $n\text{-BuLi}$ (2.7 M、16 mL) を加え、30 分攪拌したのち、3-クロロベンズアルデヒド (4.0 g) の THF 溶液 (20 mL) を滴下した。1 時間攪拌後、酢酸 (20 mL) を加えたのち、反応液を水で洗浄した。水層を EtOAc で抽出後、合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、Brine で洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相 : $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc} = 90/10 \sim 70/30$; v/v) にて精製し、表題化合物 (4.6 g、淡赤色油状物) を得た。

^1H NMR (600 MHz, CHCl_3 -d) δ (ppm) ; 2.43 - 2.52 (1 H, m) 3.79 (3 H, s) 5.55 (1 H, d, $J=6.4$ Hz) 7.29 - 7.35 (2 H, m) 7.36 - 7.42 (1 H, m) 7.47 - 7.57 (1 H, m) .

・参考例 P-C44 : メチル [4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]アセタートの合成

[0469] [化162]



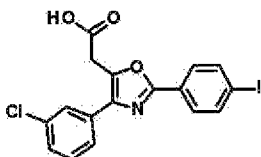
[0470] 参考例 P-C43 で得られた化合物 (4.4 g) と 4-ヨードベンゾニトリル

(4.5 g) の混合物に、氷冷下にて濃硫酸 (2.1 mL) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液に CHCl_3 を加えた後、水、Brine で洗浄した。有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相: $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc} = 95/5 \sim 80/20$; v/v) にて精製し、表題化合物 (2.3 g、淡赤色油状物) を得た。

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

・参考例 P-C45 : [4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸の合成

[0471] [化163]

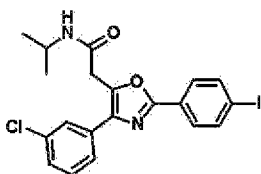


[0472] 参考例 P-C32 と同様の手法により、参考例 P-C44 で得られた化合物 (3.5 g) から、表題化合物 (3.3 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 440 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-C46 : 3-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0473] [化164]

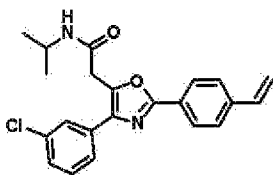


[0474] 参考例 P-C09 と同様の手法により、参考例 P-C45 で得られた化合物 (3.3 g) から、表題化合物 (3.1 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-C47 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0475] [化165]

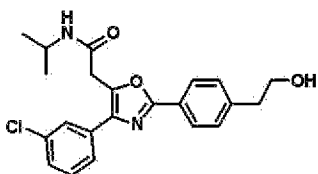


[0476] 参考例 P-AO3 と同様の手法により、参考例 P-C46 で得られた化合物 (3.1 g) から、表題化合物 (1.6 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 381([M+H]⁺).

・参考例 P-C48 : 2-{4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0477] [化166]

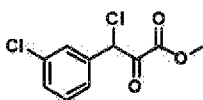


[0478] 参考例 P-AO4 と同様の手法により、参考例 P-C47 で得られた化合物 (1.6 g) から、表題化合物 (1.7 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 399([M+H]⁺).

・参考例 P-C49 : メチル 3-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロパノートの合成

[0479] [化167]



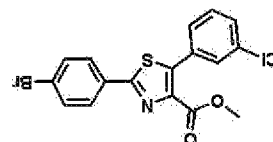
[0480] 3-クロロベンズアルデヒド (10 g) と 3,3-ジクロロ-2-オキソプロパン酸メチル (9.6 mL) の *t*-ブチルメチルエーテル溶液 (70 mL) に、氷冷下にてナトリウムメトキシド (4.8 g) を加え、70℃にて17時間攪拌した。反応液に EtOAc を加えた後、水、Brine で洗浄した。有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (18 g、褐色油状物) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 245([M-H]⁻).

・参考例 P-C50 : 2-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1,3-チ

アゾール-4-カルボン酸メチルの合成

[0481] [化168]



[0482] 参考例 P-C49 で得られた化合物 (7.0 g) の MeOH 溶液 (150 m

L) に、4-フロモベンゾチオアミド (6.1 g) を加え、70℃にて2時間

撹拌した。放冷後、析出した固体をろ取り、表題化合物 (4.9 g、無色固

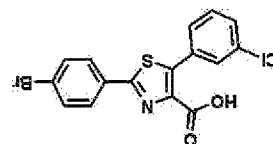
体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 408([M+H]⁺).

・参考例 P-C51 : 2-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1,3-チ

アゾール-4-カルボン酸の合成

[0483] [化169]



[0484] 参考例 P-C32 と同様の手法により、参考例 P-C50 で得られた化合物

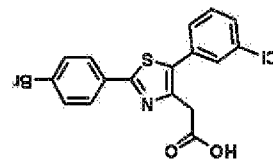
(4.9 g) から、表題化合物 (4.7 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 394([M+H]⁺).

・参考例 P-C52 : [2-(4-フロモフェニル)-5-(3-クロフェニル)-1,3-チ

アゾール-4-イル]酢酸の合成

[0485] [化170]



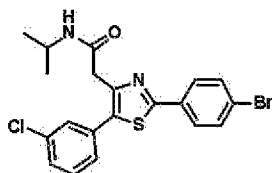
[0486] 参考例 P-C23 と同様の手法により、参考例 P-C51 で得られた化合物

(210 mg) から、表題化合物 (220 mg、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 408($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 5 3 : 2-[2-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0487] [化171]

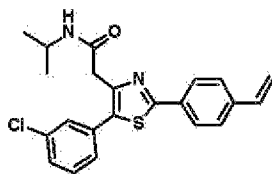


[0488] 参考例 P-C 0 9 と同様の手法により、参考例 P-C 5 2 で得られた化合物 (220 mg) から、表題化合物 (85 mg、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 449($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 5 4 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-(4-エテニルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0489] [化172]

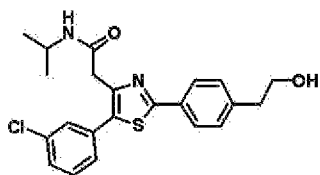


[0490] 参考例 P-A 0 3 と同様の手法により、参考例 P-C 5 3 で得られた化合物 (1.9 g) から、表題化合物 (820 mg、淡黄色固体) を得た。

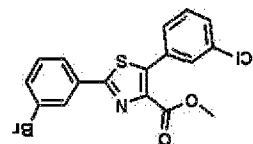
MS (ESI pos.) m/z : 397($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 5 5 : 2-{5-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0491] [化173]



[0492] 参考例 P-A 0 4 と同様の手法により、参考例 P-C 5 4 で得られた化合物 (820 mg) から、表題化合物 (830 mg、淡黄色固体) を得た。



[0493] [化174]

ル-4-カルボクシ酸メチルの合成

・ 参考例 P-C 5 6 : 2-(3-フロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボクシ酸メチルの合成
MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

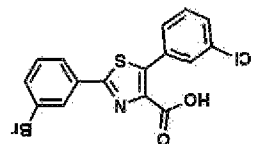
[0494] 参考例 P-C 5 0 と同様の手法により、参考例 P-C 4 9 で得られた化合物

(7 . 0 g) と 3-フロモベンゾチオアミド (4 . 9 g) から、表題化合物 (

4 . 1 g 、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 408([M+H]⁺).

・ 参考例 P-C 5 7 : 2-(3-フロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボクシ酸の合成



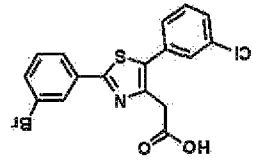
[0495] [化175]

[0496] 参考例 P-C 3 2 と同様の手法により、参考例 P-C 5 6 で得られた化合物

(4 . 1 g) から、表題化合物 (3 . 9 g 、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 394([M+H]⁺).

・ 参考例 P-C 5 8 : 2-(2-(3-フロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-4-イル)酢酸の合成



[0497] [化176]

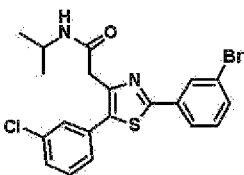
[0498] 参考例 P-C 2 3 と同様の手法により、参考例 P-C 5 7 で得られた化合物

(3 . 9 g) から、表題化合物 (4 . 1 g 、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 408([M+H]⁺).

・参考例 P-C 5 9 : 2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0499] [化177]

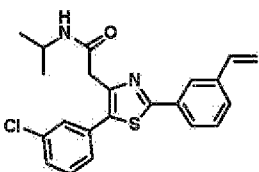


[0500] 参考例 P-C 0 9 と同様の手法により、参考例 P-C 5 8 で得られた化合物 (4. 1 g) から、表題化合物 (2. 3 g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 449($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 6 0 : 2-(5-(3-クロロフェニル)-2-(3-ビニルフェニル)チアゾール-4-イル)-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0501] [化178]

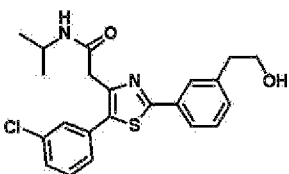


[0502] 参考例 P-A 0 3 と同様の手法により、参考例 P-C 5 9 で得られた化合物 (2. 3 g) から、表題化合物 (6 5 0 m g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 397($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 6 1 : 2-(5-(3-クロロフェニル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)チアゾール-4-イル)-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0503] [化179]



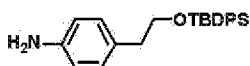
[0504] 参考例 P-A 0 4 と同様の手法により、参考例 P-C 6 0 で得られた化合物 (6 5 0 m g) から、表題化合物 (6 6 0 m g、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 415($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 6 2 : 4-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチ

ル)アニリンの合成

[0505] [化180]

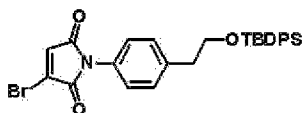


[0506] 2-(4-アミノフェニル)エタノール (1.0 g)、 iPr_2NEt (1.5 mL) のDMF溶液 (15 mL) に、*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (2.1 mL) を加え、室温下17時間攪拌した。反応液にEtOAcを加えた後、水、Brineで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相： $n-Hexane/EtOAc=90/10\sim70/30$; v/v) にて精製し、表題化合物 (2.1 g、淡黄色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 376($[M+H]^+$).

・参考例P-C63: 3-ブromo-1-[4-(2-{[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]-1H-ピロール-2,5-ジオンの合成

[0507] [化181]

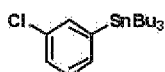


[0508] 参考例P-C62で得られた化合物 (5.0 g) の酢酸溶液 (45 mL) に、3-ブromoフラン-2,5-ジオン (2.6 g) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相： $n-Hexane/EtOAc=95/5\sim85/15$; v/v) にて精製し、表題化合物 (4.5 g、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 534, 536($[M+H]^+$).

・参考例P-C64: トリブチル(3-クロロフェニル)スタンナンの合成

[0509] [化182]

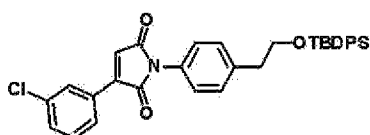


[0510] (3-クロロフェニル)マグネシウム ブロミドのTHF溶液 (0.5 M、30 mL) に、塩化トリブチルスズ (4.3 mL) を氷冷下に加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、EtOAcを加え有機層を分離した。得られた有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：n-Hexane) にて精製し、表題化合物 (5.6 g、無色油状物) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) ; 0.82 - 0.92 (34 H, m), 0.97 - 1.13 (24 H, m), 1.32 (24 H, dq, J=14.7, 7.4 Hz), 1.43 - 1.63 (27 H, m), 7.20 - 7.27 (12 H, m), 7.28 - 7.32 (3 H, m), 7.39 (3 H, d, J=2.1 Hz)

・参考例P-C65 : 1-[4-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの合成

[0511] [化183]



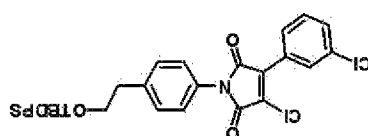
[0512] 参考例P-C63で得られた化合物 (2.0 g) と参考例P-C64で得られた化合物 (2.3 g) のジオキサン溶液 (18 mL) に、Pd (PPh₃)₄ (430 mg) を加え、100℃にて17時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標) 濾過後、ろ液にEtOAcを加え希釈したのち、有機層を水、Brineで洗浄し、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相：n-Hexane/EtOAc = 90/10 ~ 70/30 ; v/v) にて精製し、表題化合物 (1.0 g、淡赤色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 588([M+Na]⁺).

・参考例P-C66 : 1-[4-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)フェニル]-3-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの

合成

[0513] [17184]



[0514] 参考例 P-C65 で得られた化合物 (900 mg) の塩化チオニル溶液 (8.

0 mL) に、ピリジン (0.26 mL) を加え、60°Cにて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、トルエンを加え不溶物を濾別し、得られた濾液を

NAP Cart ridge HP-Sil、移動相: n-Hexane/
EtOAc=90/10~80/20; v/v) にて精製し、表題化合物 (

630 mg、淡黄色アモルファス)を得た。

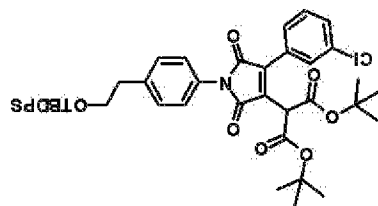
MS (ESI pos.) m/z : 622([M+Na]⁺).

・参考例P-C67: 2,4,6-トリフルオロ-1,3,5-トリメチルベンゼン

[illegible]

シレト□-1H-レ□-H1-□トヲ
 成合のト一フシシフ一トの合成

[0515] [47185]



[0516] γ -プロピオン酸ジ-tert-ブチル (480 mg) の THF 溶液 (5.0 mL) に、氷冷

下水養化ナトリウム (88 mg) を加え 30 分攪拌したのち、参考例 P-C

66で得られた化合物 (630 mg) の THF 溶液 (5.0 mL) を滴下した

。室温下1時間攪拌したのち、反応液に CHCl_3 、水を加えた。有機層を分

離し、 $MgSO_4$ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cart ridge

e HP-S11、移動相:n-Hexane/EtOAc=90/10~

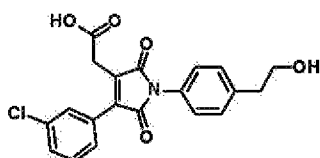
80/20; v/v) にて精製し、表題化合物 (770 mg、淡黄色油状物

)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 778($[M-H]^-$).

・参考例P-C68 : {4-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル}酢酸の合成

[0517] [化186]

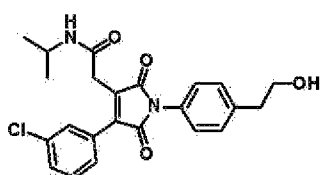


[0518] 参考例P-C67で得られた化合物(669mg)の $CHCl_3$ 溶液(4.50mL)にトリフルオロ酢酸(4.50mL)を加え、室温下17時間攪拌した。反応液を濃縮し、表題化合物を粗生成物として得た(535mg、淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 386($[M+H]^+$).

・参考例P-C69 : 2-{4-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0519] [化187]

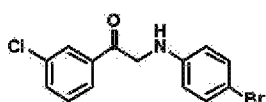


[0520] 参考例P-C09と同様の手法により、参考例P-C68で得られた化合物(49mg)から、表題化合物(16mg、淡黄色油状物)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 427($[M+H]^+$).

・参考例P-C70 : 2-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノンの合成

[0521] [化188]

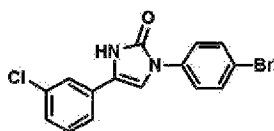


[0522] 3-クロロフェナシルプロミド (3.0 g)、4-ブロモアニリン (2.2 g)、 NaHCO_3 (1.1 g) の MeCN (30 mL) 懸濁液を室温で 14 時間、外温 60℃ にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水、EtOAc を加え分液後、Brine で洗浄した。水層を EtOAc で 2 回抽出し、有機層を Na_2SO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた固体に n-Hexane を加え外温 60℃ で 1 時間攪拌した。放冷後に固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (3.5 g、薄褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 324, 326 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-C71 : 1-(4-ブロモフェニル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オンの合成

[0523] [化189]

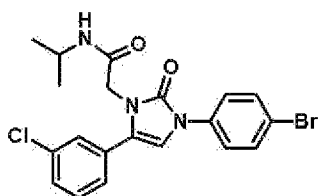


[0524] 参考例 P-C70 で得られた化合物 (4.1 g) 及びシアン酸カリウム (17 g) に酢酸 (115 mL) を加え外温 60℃ にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え生じた固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (4.8 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 351 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-C72 : 2-[3-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0525] [化190]

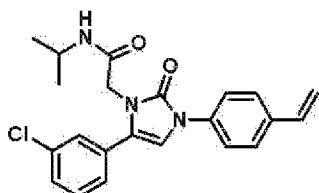


[0526] 参考例 P-A02 と同様の手法により、参考例 P-C71 で得られた化合物 (1.7 g) から、表題化合物 (1.7 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 448, 450($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 7 3 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-(4-エテニルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0527] [化191]

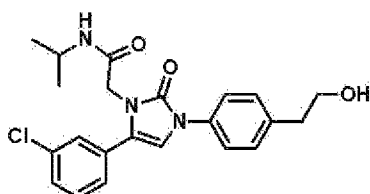


[0528] 参考例 P-A 0 3 と同様の手法により、参考例 P-C 7 2 で得られた化合物 (1.7 g) から表題化合物 (0.69 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 396($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 7 4 : 2-{5-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0529] [化192]

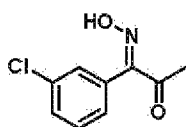


[0530] 参考例 P-A 0 4 と同様の手法により、参考例 P-C 7 3 で得られた化合物 (0.69 g) から表題化合物 (0.24 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 414($[M+H]^+$).

・参考例 P-C 7 5 : (1E)-1-(3-クロロフェニル)-1-(ヒドロキシイミノ)プロパン-2-オンの合成

[0531] [化193]



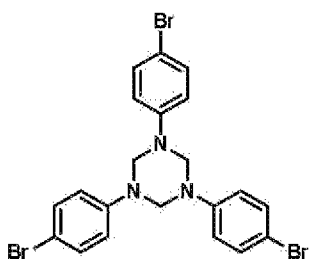
[0532] 3-クロロフェニルアセトン (5.0 g) の EtOH (100 mL) 溶液に

20%ナトリウムエトキシド-EtOH溶液(14 mL)を加え、氷冷下で亜硝酸イソアミル(5.9 mL)を徐々に加え氷冷下で2時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水を加え分液した。水層を1 M塩酸水でpH3付近に調整後にEtOAcで抽出し、Brineで洗浄した。有機層をNa₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-NH 55 g、移動相: CHCl₃/MeOH=100/0~95/5; v/v)にて精製し、表題化合物(4.2 g、無色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 196([M-H]⁻).

・参考例P-C76: 1,3,5-トリス(4-ブロモフェニル)-1,3,5-トリアジナンの合成

[0533] [化194]



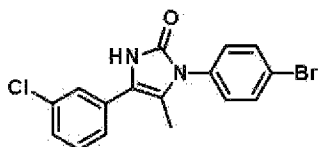
[0534] 4-ブロモアニリン(5.0 g)、パラホルムアルデヒド(1.2 g)にトルエン(50 mL)を加え外温110℃で2時間攪拌した。反応液を放冷後に減圧下で濃縮した。EtOAcを加え30分間加熱還流後に、放冷し、生じた固体をろ取乾燥し表題化合物(1.8 g、無色固体)を得た。母液を減圧下で濃縮し、ヘキサン/EtOAc=6/1; v/vの混合溶媒を加え60℃で30分間攪拌後に放冷し室温で16時間攪拌した。生じた固体をろ取乾燥し表題化合物(2.2 g、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 550, 552([M+H]⁺).

・参考例P-C77: 1-(4-ブロモフェニル)-4-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オンの合成

[0535]

[化195]

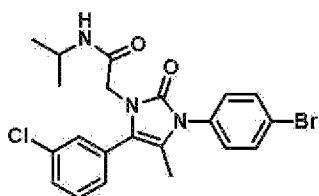


[0536] 参考例 P-C 7 5 で得られた化合物 (2.0 g)、参考例 P-C 7 6 で得られた化合物 (1.9 g) に EtOH (60 mL) を加え外温 100℃ で 16 時間攪拌した。放冷後に減圧下で濃縮し EtOH (15 mL) を加え外温 100℃ で 30 時間攪拌した。放冷後に生じた固体をろ取、冷 EtOH 洗浄、乾燥し表題化合物 (1.4 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 363([M+H]⁺).

・参考例 P-C 7 8 : 2-[3-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0537] [化196]

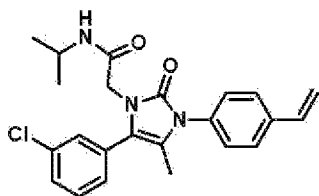


[0538] 参考例 P-A 0 2 と同様の手法により、参考例 P-C 7 7 で得られた化合物 (0.70 g) から表題化合物 (0.94 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 462, 464([M+H]⁺).

・参考例 P-C 7 9 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-(4-エテニルフェニル)-4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0539] [化197]



[0540] 参考例 P-A 0 3 と同様の手法により、参考例 P-C 7 8 で得られた化合物

(0.42 g) から表題化合物 (0.29 g、淡褐色固体) を得た。

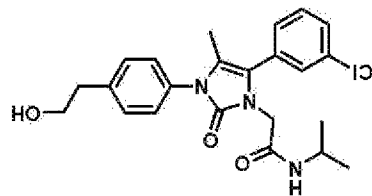
MS (ESI pos.) m/z : 410([M+H]⁺).

・参考例 P-C80 : 2-{5-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)]

フェニル]-4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル}-N-(

プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0541] [化198]



[0542] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C79 で得られた化合物

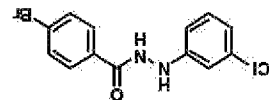
(0.29 g) から表題化合物 (0.11 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 428([M+H]⁺).

・参考例 P-C81 : 4-ブromo-N'-(3-クロロフェニル)ベンゾヒドラジドの

合成

[0543] [化199]



[0544] (3-クロロフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (5.0 g)、Et₃N (8.6 mL)

の CHCl₃ 溶液 (80 mL) に、氷浴下、4-ブromoベンゾヒドラジド (6

.1 g) の CHCl₃ 懸濁液 (40 mL) を加え、室温下一晩撹拌した。氷浴

中、反応液に水 (100 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を加え

、有機層を分離後、水層を CHCl₃ で 2 度抽出した。合わせた有機層を減圧

下濃縮した。得られた残渣を IPE (80 mL) にて撹拌洗浄、ろ取り、表

題化合物 (6.3 g、淡桃色固体) を得た。

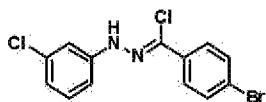
MS (ESI pos.) m/z : 327([M+H]⁺).

・参考例 P-C82 : 4-ブromo-N-(3-クロロフェニル)ベンゼンカルボヒド

ラゾイル クロリドの合成

[0545]

[化200]

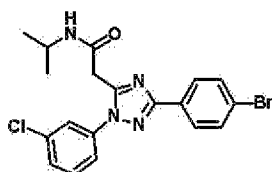


[0546] 参考例P-C81で得られた化合物(2.0g)のMeCN懸濁液(40mL)にトリフェニルホスフィン(1.9g)、四塩化炭素(1.1g)を加え室温下、一晩攪拌した。反応液を40℃に加熱後、放冷し、トリフェニルホスフィン(1.6g)、四塩化炭素(0.6mL)を加え、室温下24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=95/5~80/20; v/v)にて精製し、表題化合物(1.9g、無色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 341, 343([M-H]⁻).

・参考例P-C83: 2-[3-(4-ブロモフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0547] [化201]



[0548] 参考例P-C82で得られた化合物(1.1g)のMeCN懸濁液(55mL)にEt₃N(1.1mL)、3-アミノ-N-(プロパン-2-イル)プロパンアミド塩酸塩(0.64g)を加え、室温下3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にMeCN(50mL)、炭酸銀(1.3g)を加え、遮光下50℃で4時間攪拌、60℃で4時間攪拌した。放冷後、炭酸銀(0.44g)を加え、60℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 25g、移動相:n-Hexane/EtOAc=88/12~0/100; v/v)にて精製し、得られた化合物をIPEにて洗浄後、固体を濾取し、表題化合物(990mg、無色固体

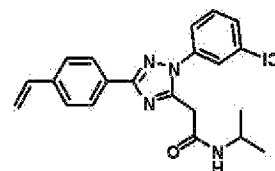
() を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 433([M+H]⁺).

・ 参考例 P-C84 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-(4-エチニル)-1H-

-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミドの合成

[0549] [化202]



[0550] 参考例 P-A03 と同様の手法により、参考例 P-C83 で得られた化合物

(282 mg) から、表題化合物 (65 mg 、無色固体) を得た。

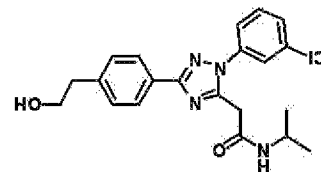
MS (ESI pos.) m/z : 381([M+H]⁺).

・ 参考例 P-C85 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)

フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-(プロピル-2-イル)アセトアミ

ドの合成

[0551] [化203]



[0552] 参考例 P-A04 と同様の手法により、参考例 P-C84 で得られた化合物

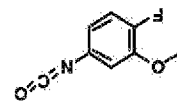
(65 mg) から、表題化合物 (57 mg 、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 399([M+H]⁺).

・ 参考例 P-D01 : 1-フルオロ-4-イソシアナト-2-メトキシベンゼンの合

成

[0553] [化204]



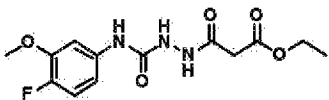
[0554] 4-フルオロ-3-メトキシアニリン (3.0 g) のトルエン溶液 (60 mL) に

氷冷下、トリホスゲン (4.5 g) を加え、110℃にて一晩攪拌した。反

応液を濃縮し、表題化合物を粗生成物（濃紫色油状物）として得た。

・参考例P-D02：エチル 3-{2-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)カルバモイル]ヒドラジニル}-3-オキソプロパノートの合成

[0555] [化205]

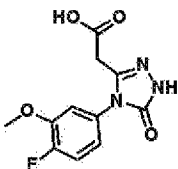


[0556] 3-ヒドラジニル-3-オキソプロパン酸エチル（3.2 g）のTHF溶液（80 mL）に氷冷下、参考例P-D01で得られた粗生成物（3.7 g）を加え、室温下一晩攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge HP-Sil 100 g、移動相：CHCl₃/MeOH=99/1～80/20；v/v）にて精製し、表題化合物（3.8 g、淡紫色固体）を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.12 – 1.22 (3 H, m) 3.27 – 3.32 (4 H, m) 3.75 (3 H, s) 4.02 – 4.14 (2 H, m) 6.82 – 6.95 (1 H, m) 7.05 (1 H, dd, J=11.4, 8.9 Hz) 7.30 (1 H, dd, J=8.1, 2.3 Hz) 8.22 (1 H, br. s.) 8.64 (1 H, br. s.) 9.87 (1 H, br. s.)

・参考例P-D03：[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]酢酸の合成

[0557] [化206]



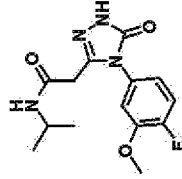
[0558] 参考例P-D02で得られた化合物（3.7 g）の3.0 M NaOH水溶液（30 mL）を120℃にて3日間攪拌した。放冷後、反応液に濃塩酸を加え、pH=1に調整したのち、0℃にて1時間攪拌した。生じた固体をろ取り、固体を水で洗浄後、乾燥を行い、表題化合物（2.9 g、淡黄色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 268([M+H]⁺).

- ・ 参考例 P-D04 : 2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

ドの合成

[0559] [化207]



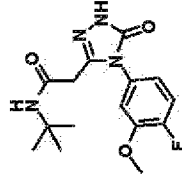
[0560] 参考例 P-D03 で得られた化合物 (800 mg) の DMF 懸濁液 (8 mL) に、HOBt・H₂O (590 mg)、EDC・HCl (740 mg) を室温下に加え、15 分攪拌した。反応液にイソプロピルアミン (0.60 mL) を加えた後、50℃にて3時間攪拌した。放冷後、氷冷下、反応液に水、CHCl₃を加えた後、有機層を分離した。得られた有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 25 g、移動相 : CHCl₃/MeOH=99/1~85/15 ; v/v) にて精製し、表題化合物 (400 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 309([M+H]⁺).

- ・ 参考例 P-D05 : N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミドの合成

成

[0561] [化208]



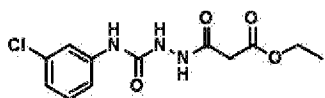
[0562] 参考例 P-D03 で得られた化合物 (100 mg)、tert-ブチルアミン (0.08 mL)、HATU (210 mg)、iPr₂NEt (0.13 mL)、THF (1.5 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL)、CHCl₃を加え分液後、水層をC

CHCl_3 (20 mL × 3回) 抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=99/1/0.1 \sim 95/5/0.5$; $v/v/v$) にて精製し、表題化合物 (65 mg、薄紫色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 323($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-D06 : エチル 3-{2-[(3-クロロフェニル)カルバモイル]ヒドラジニル}-3-オキソプロパノートの合成

[0563] [化209]

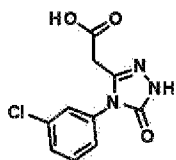


[0564] 参考例 P-D02 と同様の手法により、1-クロロ-3-イソシアナトベンゼン (5.0 mL) と3-ヒドラジニル-3-オキソプロパン酸エチル (6.0 g) から、表題化合物 (12 g、淡褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 300($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-D07 : [4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]酢酸の合成

[0565] [化210]



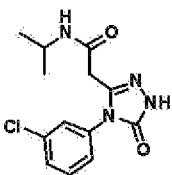
[0566] 参考例 P-D03 と同様の手法により、参考例 P-D06 で得られた化合物 (3.0 g) から、表題化合物 (1.2 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 254($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P-D08 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0567]

[化211]

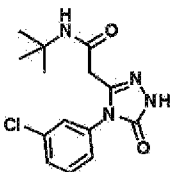


[0568] 参考例 P-D04 と同様の手法により、参考例 P-D07 で得られた化合物 (1.0 g) から、表題化合物 (960 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 295($[M+H]^+$).

・参考例 P-D09 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミドの合成

[0569] [化212]

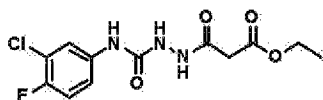


[0570] 参考例 P-D07 で得られた化合物 (400 mg)、tert-ブチルアミン (0.26 mL)、HATU (900 mg)、 iPr_2NEt (0.81 mL)、DMF (10 mL) の混合物を室温で一晩攪拌し、室温下5日間静置した。1 M塩酸 (40 mL) 及び EtOAc (20 mL) を加え分液後、水層を EtOAc (20 mL、5回) で抽出した。有機層を合わせて、1 M塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、Brine で洗浄した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 25 g、移動相 : $CHCl_3/MeOH=99/1 \sim 90/10$; v/v) にて精製し、得られた固体を EtOAc 及び n-Hexane の混合溶媒 (EtOAc/n-Hexane=1/1; v/v) にて攪拌洗浄、ろ取し、表題化合物 (310 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 309($[M+H]^+$).

・参考例 P-D10 : エチル 3-{2-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]ヒドラジニル}-3-オキソプロパノートの合成

[0571] [化213]

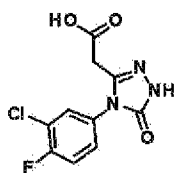


[0572] 参考例 P-D 0 2 と同様の手法により、2-クロロ-1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼン（11 g）と3-ヒドラジニル-3-オキソプロパン酸エチル（9.4 g）から、表題化合物（15 g、無色固体）を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.16 (3 H, t, J=7.0 Hz), 3.26 (2 H, s), 4.07 (2 H, q, J=7.0 Hz), 7.17 – 7.46 (2 H, m), 7.63 – 7.84 (1 H, m), 8.39 (1 H, br. s), 8.84 (1 H, br. s), 9.90 (1 H, br. s)

・参考例 P-D 1 1 : [4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]酢酸の合成

[0573] [化214]



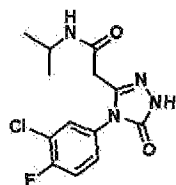
[0574] 参考例 P-D 1 0 で得られた化合物（650 mg）の 3.0 M NaOH 水溶液（14 mL）を 120℃ にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を Et₂O で洗浄した。水層に濃塩酸を加え、pH=1 に調整したのち、0℃ にて 30 分間攪拌した。生じた固体をろ取し、固体を水で洗浄後、乾燥を行い、表題化合物（400 mg、淡橙色固体）を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.60 (2 H, s), 7.36 – 7.45 (1 H, m), 7.56 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=6.6, 2.9 Hz), 11.87 (1 H, s), 12.52 – 12.89 (1 H, m)

・参考例 P-D 1 2 : 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0575]

[化215]

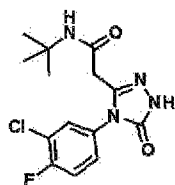


[0576] 参考例 P-D 0 4 と同様の手法により、参考例 P-D 0 7 で得られた化合物 (3. 0 g) から、表題化合物 (2. 5 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 313($[M+H]^+$).

・参考例 P-D 1 3 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミドの合成

[0577] [化216]

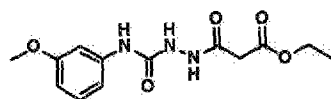


[0578] 参考例 P-D 0 5 と同様の手法により、参考例 P-D 0 7 で得られた化合物 (1. 8 g) から、表題化合物 (1. 3 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 327($[M+H]^+$).

・参考例 P-D 1 4 : エチル 3-{2-[(3-メトキシフェニル)カルバモイル]ヒドラジニル}-3-オキソプロパノートの合成

[0579] [化217]



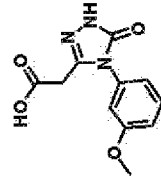
[0580] 参考例 P-D 0 2 と同様の手法により、1-イソシアナト-3-メトキシベンゼン (5. 0 g) と3-ヒドラジニル-3-オキソプロパン酸エチル (4. 4 g) から、表題化合物 (8. 5 g、無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 296($[M+H]^+$).

・参考例 P-D 1 5 : [4-(3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]酢酸の合成

[0581]

[化218]



[0582] 参考例P-D03と同様の手法により、参考例P-D14で得られた化合物

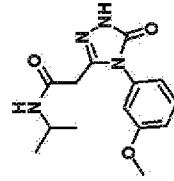
(8.4g)から、表題化合物(3.8g、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 250([M+H]⁺).

・参考例P-D16: 2-[4-(3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1

H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0583] [化219]



[0584] 参考例P-D04と同様の手法により、参考例P-D15で得られた化合物

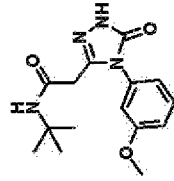
(800mg)から、表題化合物(720mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 291([M+H]⁺).

・参考例P-D17: N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-5-オキソ-

4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミドの合成

[0585] [化220]



[0586] 参考例P-D09と同様の手法により、参考例P-D15で得られた化合物

(400mg)から、表題化合物(370mg、無色アモルファス)を得た

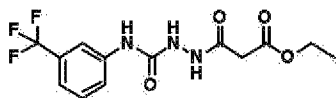
。

MS (ESI pos.) m/z : 305([M+H]⁺).

・参考例P-D18: エチル 3-オキソ-3-(2-[3-(トリフルロメチル)フェ

ニル]カルバモイル}ヒドラジニル)プロパノートの合成

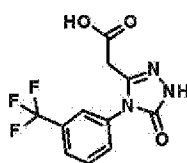
[0587] [化221]



[0588] 参考例 P-D 0 2 と同様の手法により、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.0 g) と 3-ヒドラジニル-3-オキソプロパン酸エチル (3.9 g) から、表題化合物 (7.0 g、無色アモルファス) を得た。

・参考例 P-D 1 9 : {5-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}酢酸の合成

[0589] [化222]

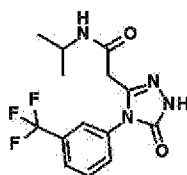


[0590] 参考例 P-D 0 3 と同様の手法により、参考例 P-D 0 6 で得られた化合物 (6.8 g) から、表題化合物 (1.5 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288([M+H]⁺).

・参考例 P-D 2 0 : 2-{5-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0591] [化223]

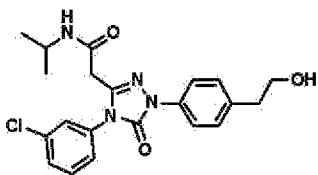


[0592] 参考例 P-D 0 4 と同様の手法により、参考例 P-D 0 7 で得られた化合物 (800 mg) から、表題化合物 (520 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 329([M+H]⁺).

・参考例 P-D 2 1 : 2-{4-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0593] [化224]

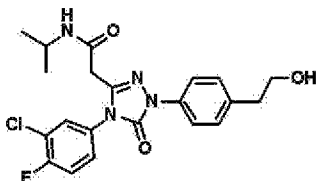


[0594] 窒素気流下、参考例P-D08で得られた化合物（2.8g）、2-(4-ブロモフェニル)エタノール（1.4mL）、ヨウ化銅（1.8g）、リン酸三カリウム（4.0g）、*trans*-N,N'-ビスメチル-1,2-シクロヘキサジアミン（1.5mL）の1,4-ジオキサン（70mL）懸濁液を外温100℃にて4時間攪拌した。放冷後、20%アンモニア水、CHCl₃を加え有機層を分離後、水層をCHCl₃で2度抽出した。合わせた有機層を水、20%アンモニア水で洗浄したのち、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（REVELERIS 80g Silica Cartridge、移動相：n-Hexane/CHCl₃/MeOH=50/50/0~0/100/0~0/90/10；v/v/v）にて精製した。得られた粗精製物をEtOAc及びn-Hexaneの混合溶媒（EtOAc/n-Hexane=1/1；v/v）にて攪拌洗浄し、表題化合物（2.5g、淡灰色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

・参考例P-D22：2-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-イソプロピルアセトアミドの合成

[0595] [化225]

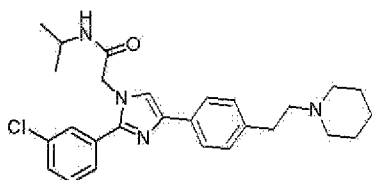


[0596] 参考例P-D21と同様の手法により、参考例P-D12で得られた化合物（500mg）から、表題化合物（430mg、無色固体）を得た。

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

・実施例 A-O1 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0597] [化226]



[0598] 参考例 P-A04 で得られた化合物 (533 mg) の $CHCl_3$ (11 mL) 溶液に、 Et_3N (0.28 mL) を加え、氷冷下、 $MsCl$ (0.12 mL) を加え、室温下2時間半攪拌した。氷冷下、水を加えた後、 $CHCl_3$ で抽出し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を OH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : $CHCl_3/EtOAc = 70/30$; v/v) にて精製しメシル体を得た (414 mg、無色固体)。

得られたメシル体 (102 mg)、ピペリジン (0.042 mL)、 iPr_2NEt (0.073 mL)、 $MeCN$ (2.0 mL) の混合物を、*microwave* (100℃、1時間半) にて反応した。逆相カラムクロマトグラフィー (移動相 : 0.1% TFA $MeCN/H_2O = 10/90 \sim 90/10$; v/v) にて精製した。フラクションを飽和 $NaHCO_3$ 水溶液にて中和し、 $CHCl_3$ にて抽出し、*Phase Separator* 濾過した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (65 mg、無色固体) を得た。

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

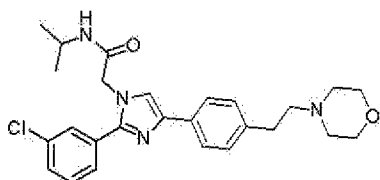
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.43 - 1.51 (2 H, m), 1.60 - 1.67 (4 H, m), 2.48 (4 H, br. s.), 2.55 - 2.62 (2 H, m), 2.80 - 2.87 (2 H, m), 4.09 - 4.19 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.33 - 5.40 (1 H, m), 7.23 - 7.26 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.67 (1 H, s), 7.74 - 7.78 (2 H, m).

実施例 A-O1 と同様の手法により、参考例 P-A04、参考例 P-A08

、参考例 P-A 12 から以下の化合物を合成した。

・実施例 A-O 2 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0599] [化227]

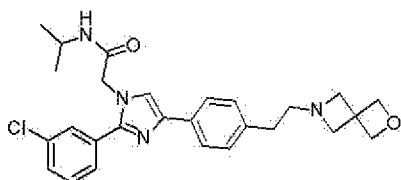


[0600] MS (ESI pos.) m/z : 467([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.67 (2 H, m), 2.79 - 2.87 (2 H, m), 3.75 (4 H, br. s.), 4.15 (1 H, dt, J=7.9, 6.8 Hz), 4.65 (2 H, s), 5.37 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.24 - 7.26 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.48 (3 H, m), 7.65 - 7.68 (1 H, m), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例 A-O 3 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプター-6-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0601] [化228]



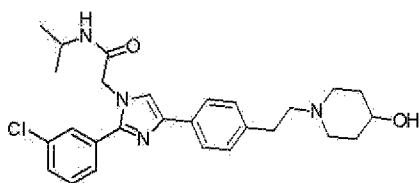
[0602] MS (ESI pos.) m/z : 479([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.63 - 2.66 (4 H, m), 3.34 (4 H, s), 4.11 - 4.18 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 4.73 (4 H, s), 5.38 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.20 - 7.23 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.66 - 7.68 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (2 H, m).

・実施例 A-O 4 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2-

(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エチル} フェニル} -1H-イミ
ダゾール-1-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド

[0603] [化229]

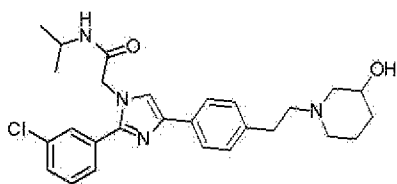


[0604] MS (ESI pos.) m/z : 481([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.61 - 1.67 (2 H, m), 1.90 - 1.97 (2 H, m), 2.19 - 2.27 (2 H, m), 2.58 - 2.64 (2 H, m), 2.80 - 2.91 (4 H, m), 3.72 (1 H, br. s.), 4.11 - 4.19 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.39 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.23 - 7.26 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.74 - 7.78 (2 H, m).

・実施例A-05 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミ
ダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0605] [化230]



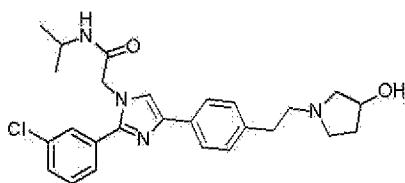
[0606] MS (ESI pos.) m/z : 481([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.50 - 1.59 (3 H, m), 1.77 - 1.86 (1 H, m), 2.30 - 2.39 (1 H, m), 2.50 - 2.67 (5 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.84 (1 H, br. s.), 4.11 - 4.19 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.39 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.22 - 7.25 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.66 - 7.68 (1 H, m), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例A-06 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミ
ダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エチル} フェニル} - 1 H-イミ
ダゾール-1-イル] - N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0607] [化231]

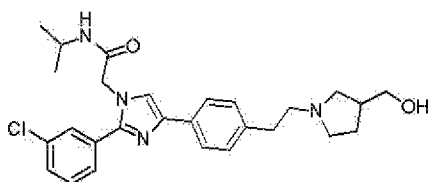


[0608] MS (ESI pos.) m/z : 467($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.73 - 1.80 (1 H, m), 2.16 - 2.24 (1 H, m), 2.32 - 2.38 (1 H, m), 2.57 (1 H, dd, $J=10.1, 5.0$ Hz), 2.71 - 2.79 (3 H, m), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 2.94 - 2.99 (1 H, m), 4.11 - 4.19 (1 H, m), 4.33 - 4.37 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.39 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.24 - 7.26 (2 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.65 - 7.68 (1 H, m), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例 A-07 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -4- (4- {2- [3- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] エチル} フェニル) -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0609] [化232]



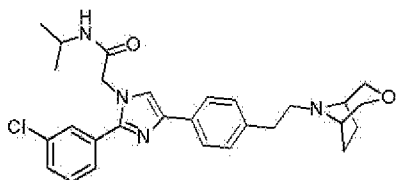
[0610] MS (ESI pos.) m/z : 481($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.67 - 1.75 (1 H, m), 1.98 - 2.05 (1 H, m), 2.32 - 2.38 (2 H, m), 2.53 - 2.58 (1 H, m), 2.67 - 2.75 (3 H, m), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 2.89 - 2.95 (1 H, m), 3.53 (1 H, dd, $J=9.9, 4.8$ Hz), 3.69 (1 H, dd, $J=10.1, 4.1$ Hz), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.42 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.23 - 7.26 (2 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.38 - 7.46 (3 H, m), 7.65 - 7.67 (1 H,

m), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例 A-08 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0611] [化233]

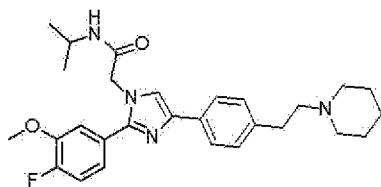


[0612] MS (ESI pos.) m/z : 493([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.95 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.10 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, dd, J=10.3, 1.7 Hz), 3.74 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.11 - 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.37 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.25 - 7.28 (2 H, m), 7.29 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.67 (1 H, t, J=1.7 Hz), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例 A-09 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0613] [化234]

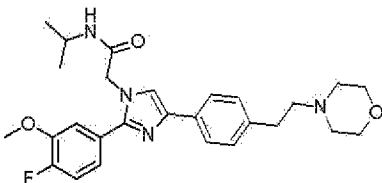


[0614] MS (ESI pos.) m/z : 479([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.04 - 1.17 (6 H, m), 1.39 - 1.72 (7 H, m), 2.39 - 2.94 (7 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.07 - 4.21 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.35 - 5.46 (1 H, m), 7.01 - 7.10 (1 H, m), 7.12 - 7.19 (1 H, m), 7.21 - 7.35 (4 H, m), 7.69 - 7.82 (2 H, m).

・実施例 A-10 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0615] [化235]

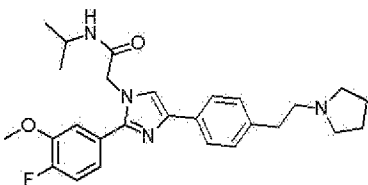


[0616] MS (ESI pos.) m/z : 481($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 2.47 - 2.57 (4 H, m), 2.58 - 2.67 (2 H, m), 2.75 - 2.89 (2 H, m), 3.68 - 3.83 (4 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.08 - 4.21 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.03 - 7.10 (1 H, m), 7.12 - 7.20 (1 H, m), 7.20 - 7.34 (4 H, m), 7.73 - 7.82 (2 H, m).

・実施例 A-11 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0617] [化236]



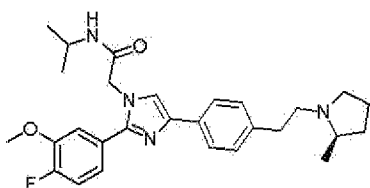
[0618] MS (ESI pos.) m/z : 465($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.92 (4 H, br. s.), 2.46 - 3.21 (8 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.07 - 4.21 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.41 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 - 7.10 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, $J=11.0, 8.3$ Hz), 7.22 - 7.31 (4 H, m), 7.78 (2 H, d, $J=8.3$ Hz).

・実施例 A-12 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-(4-{2-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル})

フェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)
アセトアミド

[0619] [化237]

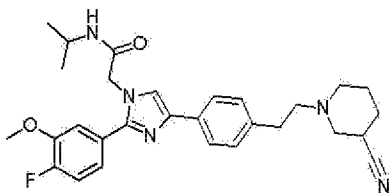


[0620] MS (ESI pos.) m/z : 479([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (9 H, d, J=6.4 Hz), 1.45 (1 H, br. s.), 1.66 - 1.87 (2 H, m), 1.89 - 2.00 (1 H, m), 2.13 - 2.25 (1 H, m), 2.27 - 2.40 (2 H, m), 2.79 - 2.94 (2 H, m), 2.98 - 3.10 (1 H, m), 3.19 - 3.32 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.09 - 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.02 - 7.10 (2 H, m), 7.16 (2 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.21 - 7.34 (4 H, m), 7.78 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A - 13 : 2 - [4 - {4 - [2 - (3 - シアノピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

[0621] [化238]



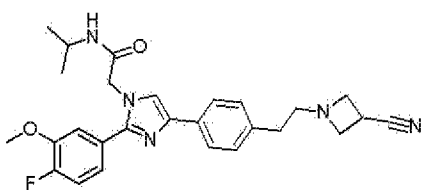
[0622] MS (ESI pos.) m/z : 504([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.56 - 1.76 (2 H, m), 1.78 - 1.96 (2 H, m), 2.38 (1 H, br. s.), 2.56 (1 H, br. s.), 2.61 - 2.69 (3 H, m), 2.74 - 2.90 (4 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.02 - 7.10 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.22 - 7.33 (4 H, m), 7.78

, m), 3.94 (3 H, s), 4.05 - 4.10 (1 H, m), 4.10 - 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.35 - 5.46 (1 H, m), 7.02 - 7.09 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, $J=10.9, 8.2$ Hz), 7.23 - 7.33 (4 H, m), 7.78 (2 H, d, $J=8.4$ Hz).

・実施例 A-16 : 2-[4-{4-[2-(3-シアノアゼチジン-1-イル)エチル]フェニル}-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0627] [化241]

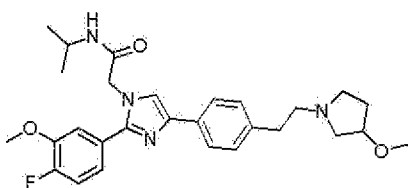


[0628] MS (ESI pos.) m/z : 476($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.5$ Hz), 2.63 - 2.79 (4 H, m), 3.21 - 3.32 (3 H, m), 3.55 - 3.63 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.09 - 4.22 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.37 - 5.45 (1 H, m), 7.04 - 7.10 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, $J=10.7, 8.4$ Hz), 7.20 - 7.33 (4 H, m), 7.79 (2 H, d, $J=8.0$ Hz).

・実施例 A-17 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-{4-[2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0629] [化242]



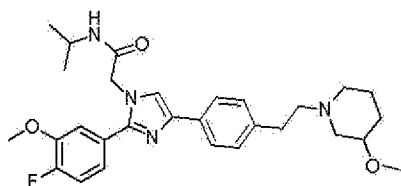
[0630] MS (ESI pos.) m/z : 495($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.27 - 1.37 (1 H, m), 1.73 - 1.85 (1 H, m), 1.94 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 2.08 - 2.2

5 (2 H, m), 2.55 - 2.67 (2 H, m), 2.68 - 2.77 (1 H, m), 2.78 - 2.89 (2 H, m), 2.97 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.29 - 3.42 (3 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.09 - 4.19 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.41 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.03 - 7.10 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.24 (2 H, s), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-18 : 2-[2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-{4-[2-(3-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0631] [化243]

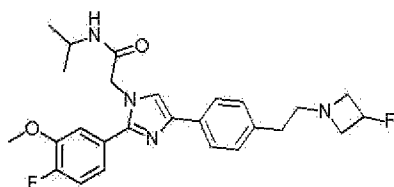


[0632] MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 (2 H, br. s.), 2.04 - 2.15 (1 H, m), 2.46 - 2.57 (1 H, m), 2.63 - 2.81 (5 H, m), 2.82 - 2.92 (2 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.94 (5 H, s), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.03 - 7.10 (1 H, m), 7.16 (2 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.25 (2 H, br. s.), 7.29 (1 H, d, J=8.3, 2.1 Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-19 : 2-[4-{4-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル]フェニル}-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0633] [化244]

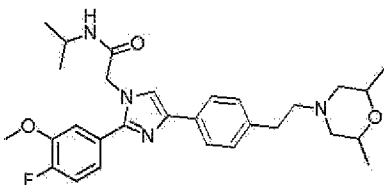


[0634] MS (ESI pos.) m/z : 469([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.60 – 2.81 (4 H, m), 3.06 – 3.19 (2 H, m), 3.60 – 3.74 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.09 – 4.20 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.02 – 5.20 (1 H, m), 5.40 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.02 – 7.10 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.20 – 7.33 (4 H, m), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-20 : 2- [4- {4- [2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0635] [化245]



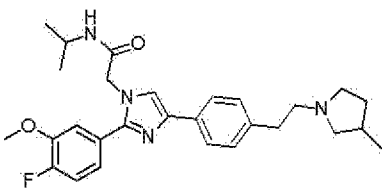
[0636] MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.18 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.81 (2 H, t, J=10.7 Hz), 2.55 – 2.65 (2 H, m), 2.83 (4 H, d, J=10.3 Hz), 3.66 – 3.77 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.10 – 4.20 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.02 – 7.09 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.22 – 7.27 (3 H, m), 7.28 – 7.32 (1 H, m), 7.77 (2 H, d, J=7.8 Hz).

・実施例 A-21 : 2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4- {4- [2- (3-メチルピロリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0637]

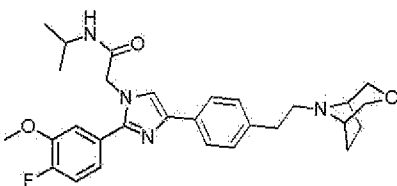
[化246]

[0638] MS (ESI pos.) m/z : 479([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.94 (2 H, d, J=10.3 Hz), 2.24 (2 H, br. s.), 2.56 – 2.67 (2 H, m), 2.79 – 2.90 (4 H, m), 3.24 (1 H, br. s.), 3.35 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.08 – 4.22 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.02 – 7.07 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.22 – 7.31 (4 H, m), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-22 : 2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0639] [化247]

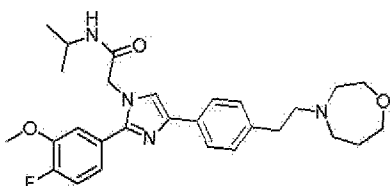
[0640] MS (ESI pos.) m/z : 507([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.82 – 2.00 (4 H, m), 2.49 – 2.60 (2 H, m), 2.77 – 2.88 (2 H, m), 3.06 – 3.17 (2 H, m), 3.49 – 3.58 (2 H, m), 3.69 – 3.81 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.07 – 4.24 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.36 – 5.48 (1 H, m), 7.01 – 7.11 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, J=11.0, 8.3 Hz), 7.24 – 7.29 (3 H, m), 7.30 (1 H, dd, J=8.0, 2.1 Hz), 7.78 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-23 : 2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (1,4-オキサゼパン-4-イル) エチル] フェニル}

－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］－Ｎ－（プロパン－２－イル）アセトアミド

[0641] [化248]

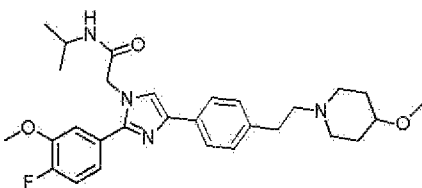


[0642] MS (ESI pos.) m/z : 495($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.92 (2 H, quin, $J=5.8$ Hz), 2.73 – 2.87 (8 H, m), 3.72 – 3.78 (2 H, m), 3.82 (2 H, t, $J=6.0$ Hz), 3.94 (3 H, s), 4.08 – 4.19 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.01 – 7.10 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, $J=10.7$, 8.3 Hz), 7.21 – 7.34 (4 H, m), 7.77 (2 H, d, $J=8.3$ Hz).

・実施例 A-24 : 2- [2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N-(プロパン-2-イル) アセトアミド

[0643] [化249]

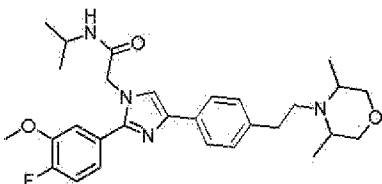


[0644] MS (ESI pos.) m/z : 509($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.04 (3 H, s), 1.11 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.37 (1 H, td, $J=12.5$, 6.0 Hz), 1.97 – 2.14 (2 H, m), 2.23 – 2.35 (1 H, m), 2.52 (1 H, br. s.), 2.61 – 2.98 (8 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.08 – 4.20 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 5.41 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.02 – 7.11 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, $J=10.7$, 8.3 Hz), 7.21 – 7.33 (4 H, m), 7.77 (2 H, d, $J=7.8$ Hz).

・実施例 A-25 : 2-[4-{4-[2-(3,5-ジメチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0645] [化250]

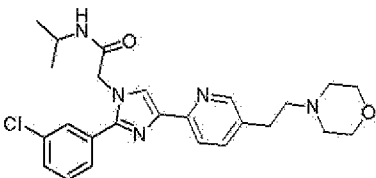


[0646] MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.02 - 1.10 (6 H, m), 1.13 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.50 - 2.58 (1 H, m), 2.65 - 2.75 (1 H, m), 2.80 - 2.99 (4 H, m), 3.40 - 3.46 (2 H, m), 3.68 - 3.75 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.11 - 4.20 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.37 - 5.44 (1 H, m), 7.05 - 7.10 (1 H, m), 7.14 - 7.20 (1 H, m), 7.21 - 7.33 (4 H, m), 7.79 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-26 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0647] [化251]

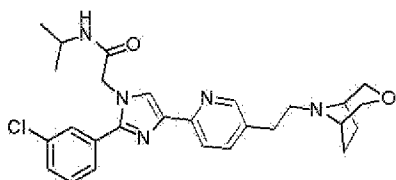


[0648] MS (ESI pos.) m/z : 468([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.04 - 1.07 (6 H, m), 3.07 - 3.20 (4 H, m), 3.39 - 3.46 (2 H, m), 3.47 - 3.53 (2 H, m), 3.77 - 3.87 (3 H, m), 3.97 - 4.03 (2 H, m), 4.82 (2 H, s), 7.55 - 7.59 (1 H, m), 7.59 - 7.63 (1 H, m), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.69 - 7.71 (1 H, m), 7.91 - 8.22 (3 H, m), 8.26 - 8.35 (1 H, m), 8.50 - 8.61 (1 H, m).

・実施例 A-27 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0649] [化252]

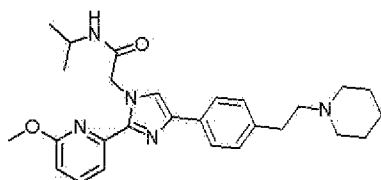


[0650] MS (ESI pos.) m/z : 494($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.05 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.02 - 2.06 (2 H, m), 2.18 - 2.23 (2 H, m), 3.27 (4 H, s), 3.71 (2 H, d, $J=11.1$ Hz), 3.79 - 3.86 (1 H, m), 4.01 - 4.06 (2 H, m), 4.13 - 4.19 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.62 - 7.68 (2 H, m), 7.72 (1 H, s), 8.10 - 8.24 (2 H, m), 8.29 - 8.37 (1 H, m), 8.58 - 8.65 (1 H, m).

・実施例 A-28 : 2-[2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0651] [化253]



[0652] 参考例 P-A16 で得られた化合物 (90 mg) の CHCl_3 (4 mL) 溶液に、ピペリジン (0.06 mL)、酢酸 (0.06 mL) を加え、室温でしばらく攪拌した後に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (136 mg) を加え、そのまま一晩攪拌した。氷浴中、飽和 NaHCO_3 水溶液にて中和を行い、 CHCl_3 抽出を行った。有機層を Phase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 10g、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1 \sim 90/10$; v/v) にて精製した。精製物を混合溶媒 ($\text{EtOAc}/n\text{-Hexane}=1/6$; v/v) にて洗浄し固体を濾取して、表題化合物 (20mg、無色固体) を得た。

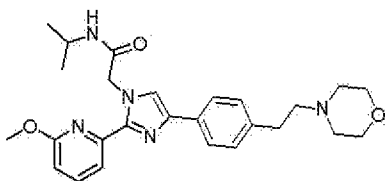
MS (ESI pos.) m/z : 462($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.99 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.42 - 1.51 (2 H, m), 1.61 - 1.68 (4 H, m), 2.44 - 2.54 (4 H, m), 2.56 - 2.63 (2 H, m), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.03 - 4.11 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.57 - 5.64 (1 H, m), 6.72 - 6.78 (1 H, m), 7.24 - 7.28 (3 H, m), 7.68 - 7.73 (1 H, m), 7.79 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 - 7.99 (1 H, m).

実施例 A-28 と同様の手法により、参考例 P-A16、参考例 P-A20、参考例 P-A22 で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・実施例 A-29 : 2-[2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0653] [化254]



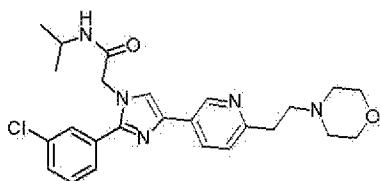
[0654] MS (ESI pos.) m/z : 464($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.99 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 2.51 - 2.58 (4 H, m), 2.61 - 2.66 (2 H, m), 2.82 - 2.87 (2 H, m), 3.73 - 3.79 (4 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.03 - 4.11 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.60 - 5.65 (1 H, m), 6.75 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 - 7.29 (3 H, m), 7.68 - 7.74 (1 H, m), 7.80 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 - 7.99 (1 H, m).

・実施例 A-30 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{6-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-3-イル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

ールー１－イル]－N－（プロパン－２－イル）アセトアミド

[0655] [化255]

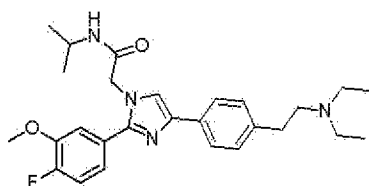


[0656] MS (ESI pos.) m/z : 468([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.55 (4 H, br. s.), 2.77 – 2.82 (2 H, m), 3.00 – 3.04 (2 H, m), 3.73 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.11 – 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.36 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.24 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1 H, s), 7.40 – 7.49 (3 H, m), 7.65 (1 H, s), 8.11 (1 H, dd, J=8.0, 2.1 Hz), 8.92 (1 H, d, J=2.3 Hz).

・実施例 A-31 : 2- [4- {4- [2- (ジエチルアミノ) エチル] フェニル} -2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0657] [化256]

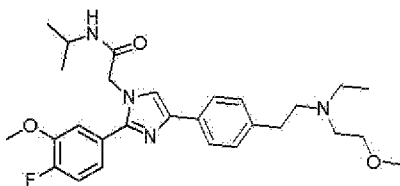


[0658] MS (ESI pos.) m/z : 467([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.09 (6 H, t, J=7.0 Hz), 1.12 (6 H, d, J=6.2 Hz), 2.59 – 2.67 (4 H, m), 2.70 – 2.83 (4 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.11 – 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.38 – 5.45 (1 H, m), 7.04 – 7.09 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, J=11.1, 8.3 Hz), 7.22 – 7.34 (4 H, m), 7.78 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A-32 : 2- [4- (4- {2- [エチル (2-メトキシエチル) アミノ] エチル} フェニル) -2- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

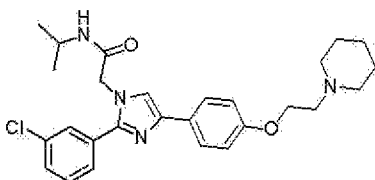
[0659] [化257]

[0660] MS (ESI pos.) m/z : 497($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.08 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.12 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.64 – 2.83 (8 H, m), 3.38 (3 H, s), 3.47 – 3.54 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.11 – 4.21 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.39 – 5.44 (1 H, m), 7.04 – 7.10 (1 H, m), 7.13 – 7.19 (1 H, m), 7.23 – 7.28 (3 H, m), 7.28 – 7.33 (1 H, m), 7.78 (2 H, d, $J=8.3$ Hz).

・実施例A-33 : 2- [2- (3-クロロフェニル) -4- {4- [2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} -1-ヒミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドの合成

[0661] [化258]



[0662] 参考例P-A24で得られた化合物 (60 mg)、1-ピペリジンエタノール (0.06 mL)、シアノメチレントリブチルホスホラン (94 mg)、トルエン (2.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、外温90℃で4時間撹拌した。放冷後、1-ピペリジンエタノール (0.03 mL)、シアノメチレントリブチルホスホラン (47 mg) をさらに加え、外温90℃で6時間撹拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil 25 g、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=98/2 \sim 90/10$; v/v) にて精製した。得られた粗精製物を Et_2O にて洗浄し、表題化合物 (39 mg、無色固体) を得た。

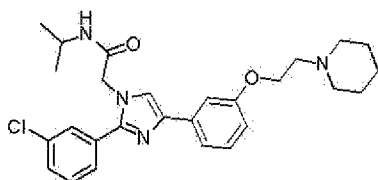
MS (ESI pos.) m/z : 481($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.44 – 1.50 (2 H, m), 1.60 – 1.67 (4 H, m), 2.48 – 2.59 (4 H, m), 2.76 – 2.83 (2 H, m), 4.11 – 4.20 (3 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.36 – 5.42 (1 H, m), 6.94 – 6.99 (2 H, m), 7.22 (1 H, s), 7.38 – 7.47 (3 H, m), 7.66 – 7.69 (1 H, m), 7.75 – 7.80 (2 H, m).

実施例 A – 33 と同様の手法により、参考例 P – A 27 から以下の化合物を合成した。

・実施例 A – 34 : 2 – [2 – (3 – クロロフェニル) – 4 – {3 – [2 – (ピペリジン – 1 – イル) エトキシ] フェニル} – 1 H – イミダゾール – 1 – イル] – N – (プロパン – 2 – イル) アセトアミド

[0663] [化259]

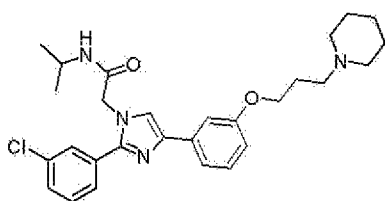


[0664] MS (ESI pos.) m/z : 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.41 – 1.50 (2 H, m), 1.61 – 1.67 (4 H, m), 2.37 – 2.61 (4 H, m), 2.79 – 2.85 (2 H, m), 4.12 – 4.23 (3 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.37 – 5.42 (1 H, m), 6.84 – 6.88 (1 H, m), 7.29 – 7.34 (2 H, m), 7.40 – 7.48 (5 H, m), 7.67 – 7.70 (1 H, m).

・実施例 A – 35 : 2 – [2 – (3 – クロロフェニル) – 4 – {3 – [3 – (ピペリジン – 1 – イル) プロポキシ] フェニル} – 1 H – イミダゾール – 1 – イル] – N – (プロパン – 2 – イル) アセトアミド

[0665] [化260]

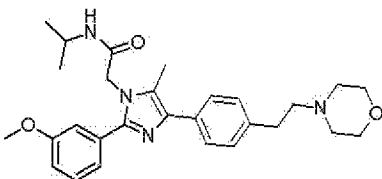


[0666] MS (ESI pos.) m/z : 495($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.43 – 1.50 (2 H, m), 1.63 – 1.71 (4 H, m), 2.00 – 2.10 (2 H, m), 2.35 – 2.63 (6 H, m), 4.08 – 4.12 (2 H, m), 4.13 – 4.21 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.37 – 5.42 (1 H, m), 6.83 – 6.87 (1 H, m), 7.29 – 7.34 (2 H, m), 7.38 – 7.49 (5 H, m), 7.67 – 7.70 (1 H, m).

・実施例 A-36 : 2- [2- (3-メトキシフェニル) -5-メチル-4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドの合成

[0667] [化261]



[0668] 参考例 P-A30 で得られた化合物 (86 mg)、4- (2-モルホリノエチル) フェニルボロン酸 (166 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg)、2 M Na_2CO_3 水溶液 (0.24 mL)、混合溶媒 (2.5 mL、トルエン/ $\text{MeOH}=5/3$; v/v) の混合物を外温 100°C で 17 時間攪拌した。放冷後、4- (2-モルホリノエチル) フェニルボロン酸 (83 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27 mg) をさらに加え、外温 100°C で 5 時間攪拌した。放冷後、 CHCl_3 で希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を中性 OH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=97/3 \sim 90/10$; v/v) で精製し、IPE にて洗浄して、表題化合物 (12 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 477($[M+H]^+$).

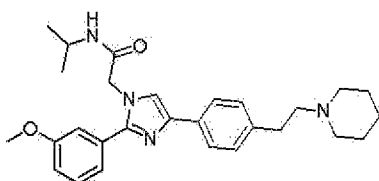
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.0$ Hz), 2.43 (3 H, s), 2.48 – 2.58 (4 H, m), 2.59 – 2.69 (2 H, m), 2.79 – 2.90 (2 H, m), 3.69 – 3.77 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.13 – 4.23 (1 H, m), 4.60 (2 H, s), 5.32 – 5.41 (1 H, m), 6.92 – 7.16 (3 H, m), 7.21 – 7.30 (2 H, m).

), 7.31 - 7.41 (1 H, m), 7.59 - 7.71 (2 H, m).

実施例 A-36 と同様の手法により、参考例 P-A32、参考例 P-A33、参考例 P-A34、参考例 P-A35、参考例 P-A36、参考例 P-A43、参考例 P-A46、参考例 P-A65 で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・実施例 A-37 : 2- [2- (3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0669] [化262]

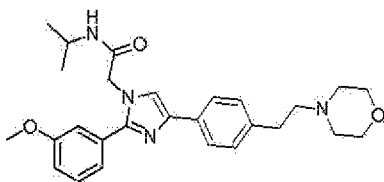


[0670] MS (ESI pos.) m/z : 461([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.09 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.45 (1 H, br. s.), 1.53 - 1.67 (5 H, m), 2.39 - 2.53 (4 H, m), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 2.73 - 2.90 (2 H, m), 3.71 - 3.89 (3 H, m), 4.04 - 4.20 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.95 - 7.02 (1 H, m), 7.07 - 7.20 (2 H, m), 7.18 - 7.29 (3H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.67 - 7.84 (2 H, m).

・実施例 A-38 : 2- [2- (3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1 H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0671] [化263]



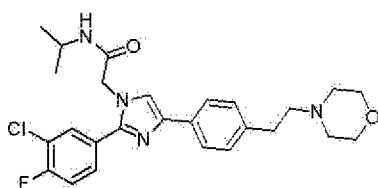
[0672] MS (ESI pos.) m/z : 463([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, s), 2.54 (4 H, br. s.),

2.58 - 2.67 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (2 H, m), 3.70 - 3.79 (4 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.06 - 4.20 (1 H, m), 4.67 (2 H, s), 5.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.93 - 7.03 (1 H, m), 7.09 - 7.19 (2 H, m), 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.32 - 7.42 (1 H, m), 7.71 - 7.87 (2H, m).

・実施例 A-39 : 2-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0673] [化264]

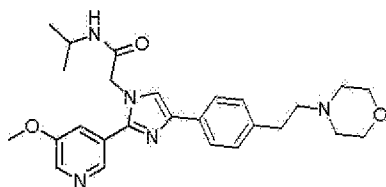


[0674] MS (ESI pos.) m/z : 485([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.68 (2 H, m), 2.76 - 2.89 (2 H, m), 3.67 - 3.81 (4 H, m), 4.09 - 4.22 (1 H, m), 4.62 (2 H, s), 5.37 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.14 - 7.34 (4 H, m), 7.40 - 7.51 (1 H, m), 7.63 - 7.84 (3 H, m).

・実施例 A-40 : 2-[2-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0675] [化265]



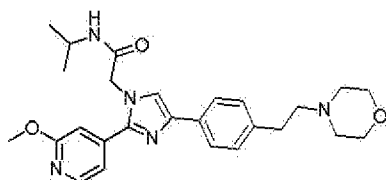
[0676] MS (ESI pos.) m/z : 464([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.58 - 2.66 (2 H, m), 2.78 - 2.90 (2 H, m), 3.71 - 3.78 (4 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.08 - 4.20 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.39 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.21 - 7.29 (2 H, m), 7.32 (1 H, s), 7.47 - 7.52 (1 H,

m), 7.74 – 7.80 (2 H, m), 8.36 – 8.45 (2 H, m).

・実施例 A-41 : 2- [2- (2-メトキシピリジン-4-イル) -4- {4- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0677] [化266]

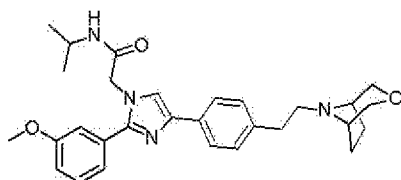


[0678] MS (ESI pos.) m/z : 464([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.59 – 2.65 (2 H, m), 2.80 – 2.89 (2 H, m), 3.71 – 3.78 (4 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.10 – 4.20 (1 H, m), 4.70 (2 H, s), 5.35 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1 H, s), 7.12 – 7.17 (1 H, m), 7.23 – 7.28 (2 H, m), 7.31 (1 H, s), 7.77 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.26 (1 H, d, J=5.0 Hz).

・実施例 A-42 : 2- [2- (3-メトキシフェニル) -4- {4- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] フェニル} -1H-イミダゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド

[0679] [化267]



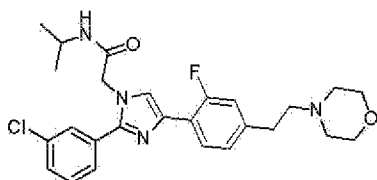
[0680] MS (ESI pos.) m/z : 489([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.84 – 1.97 (4 H, m), 2.51 – 2.59 (2 H, m), 2.79 – 2.85 (2 H, m), 3.11 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, J=9.1 Hz), 3.75 (2 H, d, J=10.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.10 – 4.20 (1 H, m), 4.68 (2 H, s), 5.36 – 5.43 (1 H, m), 6.97 – 7.04 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.16 – 7.20 (1 H, m), 7.23 –

7.30 (3 H, m), 7.38 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.79 (2 H, d, J=7.8 Hz).

・実施例 A-43 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{2-フルオロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0681] [化268]

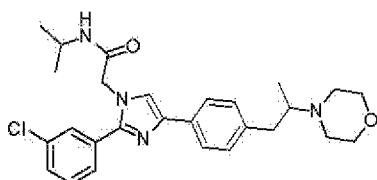


[0682] MS (ESI pos.) m/z : 485([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.60 - 2.65 (2 H, m), 2.80 - 2.85 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.5 Hz), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.42 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=12.2, 1.4 Hz), 7.07 (1 H, dd, J=8.1, 1.4 Hz), 7.38 - 7.50 (4 H, m), 7.66 - 7.69 (1 H, m), 8.15 (1 H, t, J=8.1 Hz).

・実施例 A-44 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)プロピル]フェニル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0683] [化269]

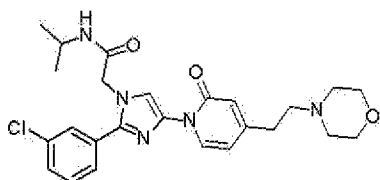


[0684] MS (ESI pos.) m/z : 481([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.98 (3 H, d, J=6.6 Hz), 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.42 - 2.48 (1 H, m), 2.59 - 2.65 (4 H, m), 2.76 - 2.83 (1 H, m), 2.99 - 3.05 (1 H, m), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 4.10 - 4.20 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.38 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.22 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.67 (1 H, t, J=1.7 Hz), 7.75 - 7.79 (2 H, m).

・実施例 A-45 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0685] [化270]



[0686] 参考例 P-A36 で得られた化合物 (481 mg)、参考例 P-A69 で得られた化合物、ヨウ化銅 (52 mg)、リン酸三カリウム (516 mg)、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントリン (98 mg) の DMF (8.0 mL) の混合物を外温 100℃ にて 2 日間攪拌した。放冷後、逆相カラムクロマトグラフィー (移動相 : 0.1% TFA MeCN/H₂O = 10/90 ~ 90/10; v/v) にて精製した。フラクションを飽和 NaHCO₃ 水溶液にて中和し、CHCl₃ にて抽出し、Phase Separator 濾過した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (155 mg、無色固体) を得た。

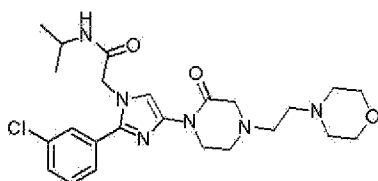
MS (ESI pos.) m/z : 484([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.32 - 2.90 (8 H, m), 3.73 (4 H, br. s.), 4.05 - 4.22 (1 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.49 (1 H, d, J=7.4 Hz), 6.25 (1 H, d, J=7.4 Hz), 6.49 (1 H, s), 7.36 - 7.51 (3 H, m), 7.66 (1 H, t, J=1.7 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.54 (1 H, d, J=7.0 Hz).

・実施例 A-46 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-2-オキソピペラジン-1-イル}-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0687]

[化271]



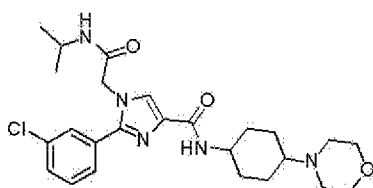
[0688] 参考例P-A37で得られた化合物(100mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(52mg)、 iPr_2NEt (0.14mL)、MeCN(2.0mL)の混合物を外温100℃で一晩攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 10g、移動相: $CHCl_3/MeOH=98/2\sim90/10$; v/v)にて精製し、混合溶媒(EtOAc/n-Hexane=1/6; v/v)にて洗浄し固体を濾取して、表題化合物(25mg、無色固体)を得た。

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

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1.13 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.52 (4 H, br. s.), 2.55 – 2.60 (2 H, m), 2.63 – 2.68 (2 H, m), 2.87 – 2.92 (2 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.69 – 3.77 (4 H, m), 4.07 – 4.18 (3 H, m), 4.61 (2 H, s), 5.37 – 5.43 (1 H, m), 7.37 – 7.43 (3 H, m), 7.59 – 7.63 (1 H, m), 7.69 (1 H, s).

・実施例A-47: 2-(3-クロロフェニル)-N-[4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシル]-1-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0689] [化272]



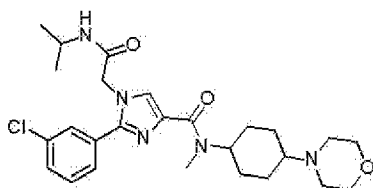
[0690] 実施例A-28と同様の手法により、参考例P-A39で得られた化合物(61mg)から、表題化合物(45mg、無色固体)を得た。

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

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.23 – 1.61 (3 H, m), 1.64 – 1.77 (4 H, m), 1.85 – 2.03 (2 H, m), 2.12 – 2.21 (1 H, m), 2.47 – 2.61 (4 H, m), 3.73 (4 H, br. s.), 4.09 – 4.22 (2 H, m), 4.56 – 4.62 (2 H, m), 5.27 – 5.35 (1 H, m), 7.39 – 7.50 (3 H, m), 7.59 – 7.66 (2 H, m).

・実施例 A-48 : 2-(3-クロロフェニル)-N-メチル-N-[4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシル]-1-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0691] [化273]



[0692] 実施例 A-28 と同様の手法により、参考例 P-A40 で得られた化合物 (105 mg) から、表題化合物 (56 mg、無色固体) を得た。

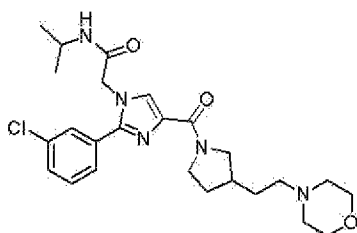
MS (ESI pos.) m/z : 502($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.36 – 1.69 (6 H, m), 1.84 – 2.19 (4 H, m), 2.45 (2 H, br. s.), 2.57 (2 H, br. s.), 2.93 – 3.05 (1 H, m), 3.36 (1 H, br. s.), 3.67 – 3.79 (4 H, m), 4.08 – 4.18 (1 H, m), 4.63 (2 H, d, $J=12.0$ Hz), 7.37 – 7.49 (3 H, m), 7.58 – 7.66 (2 H, m).

・実施例 A-49 : 2-[2-(3-クロロフェニル)-4-({3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピロリジン-1-イル} カルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0693]

[化274]



[0694] 実施例A-O1と同様の手法により、参考例P-A41で得られた化合物（98mg）から、表題化合物（50mg、無色アモルファス）を得た。

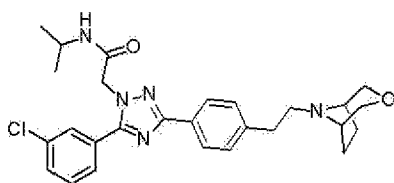
MS (ESI pos.) m/z : 488($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.13 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.50 – 1.72 (5 H, m), 2.04 – 2.30 (2 H, m), 2.35 – 2.52 (4 H, m), 3.19 – 3.63 (1 H, m), 3.66 – 3.84 (5 H, m), 3.86 – 4.00 (1 H, m), 4.08 – 4.17 (1 H, m), 4.30 – 4.46 (1 H, m), 4.63 (2 H, s), 5.65 – 5.78 (1 H, m), 7.37 – 7.50 (3 H, m), 7.64 (1 H, s), 7.71 (1 H, s).

実施例A-36と同様の手法により、参考例P-B02で得られた化合物と参考例P-A43で得られた化合物、4-(2-モルホリノエチル)フェニルボロン酸及び4-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)ベンゼンボロン酸 ピナコールエステルから以下の化合物を合成した。

・実施例B-O1 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(3-オキサー8-アザビシクロ[3.2.1]オクター8-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0695] [化275]



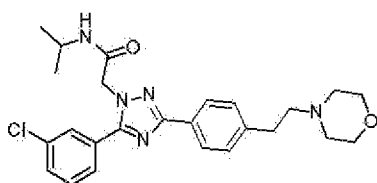
[0696] MS (ESI pos.) m/z : 494($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.17 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.85 – 1.97 (4 H, m), 2.54 – 2.60 (2 H, m), 2.83 – 2.88 (2 H, m), 3.11 (2 H, br

. s.), 3.54 (2 H, d, J=9.1 Hz), 3.75 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.11 - 4.18 (1 H, m), 4.85 (2 H, s), 6.15 - 6.20 (1 H, m), 7.34 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.55 - 7.58 (1 H, m), 7.78 - 7.80 (1 H, m), 8.09 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例B-02: 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0697] [化276]

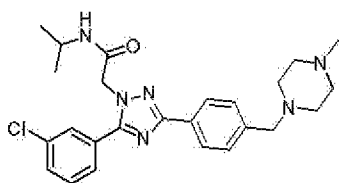


[0698] MS (ESI pos.) m/z : 468([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.52 - 2.57 (4 H, m), 2.62 - 2.68 (2 H, m), 2.85 - 2.90 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.5 Hz), 4.11 - 4.17 (1 H, m), 4.85 (2 H, s), 6.14 - 6.19 (1 H, m), 7.31 - 7.34 (2 H, m), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.53 (1 H, m), 7.54 - 7.57 (1 H, m), 7.77 - 7.79 (1 H, m), 8.08 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例B-03: 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0699] [化277]



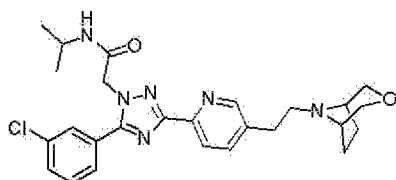
[0700] MS (ESI pos.) m/z : 467([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.15 (3 H, s), 3.50 (2 H, s), 3.81 - 3.88 (1 H, m), 4.93 (2 H, s), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.76 - 7.7

9 (1 H, m), 7.83 – 7.85 (1 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.34 (1 H, d, J=7.4 Hz).

・実施例B-04 : 2- [5- (3-クロロフェニル) -3- {5- [2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル) エチル] ピリジン-2-イル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドの合成

[0701] [化278]



[0702] 参考例P-A62で得られた化合物 (99 mg)、参考例P-B04で得られた化合物 (70 mg)、Pd (PPh₃)₄ (23 mg)、DMF (3.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 95℃で3時間攪拌した。放冷後、Pd (PPh₃)₄ (23 mg) をさらに加え、外温 95℃で4時間攪拌した。放冷後、Pd (PPh₃)₄ (23 mg) をさらに加え、外温 95℃で2日間攪拌した。放冷後、水、飽和 NaHCO₃水溶液を加え、CHCl₃抽出を行った。有機層を Phase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 50 g、移動相 : CHCl₃/MeOH=98/2~85/15 ; v/v) にて精製した。精製物を Et₂O にて洗浄し、表題化合物 (27 mg、無色固体) を得た。

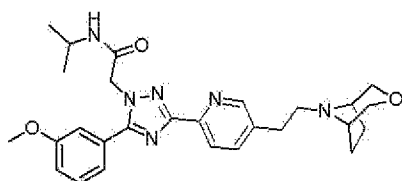
MS (ESI pos.) m/z : 495([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.86 – 1.94 (4 H, m), 2.55 – 2.60 (2 H, m), 2.82 – 2.87 (2 H, m), 3.08 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, J=9.1 Hz), 3.72 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 4.92 (2 H, s), 5.96 – 6.02 (1 H, m), 7.46 – 7.51 (1 H, m), 7.52 – 7.55 (1 H, m), 7.62 – 7.66 (1 H, m), 7.70 – 7.74 (1 H, m), 7.86 – 7.89 (1 H, m), 8.15 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.66 (1 H, d, J=1.7 Hz).

[0703] 実施例B-04と同様の手法により、参考例P-A60、参考例P-A62、参考例P-B02、参考例P-B03、参考例P-B04、参考例P-B05、参考例P-B07、参考例P-B08で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・実施例B-05：2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0704] [化279]

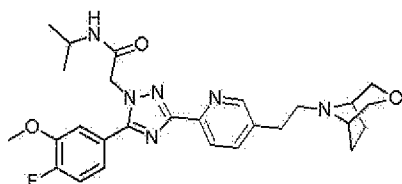


[0705] MS (ESI pos.) m/z : 491([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.91 (4 H, br. s.), 2.49 - 2.61 (2 H, m), 2.84 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.08 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, d, J=10.7 Hz), 3.71 (2 H, d, J=9.9 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.07 - 4.19 (1 H, m), 4.93 (2 H, s), 6.03 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.02 - 7.12 (1 H, m), 7.28 - 7.35 (2 H, m), 7.39 - 7.49 (1 H, m), 7.71 (1 H, d, J=9.9 Hz), 8.16 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.66 (1 H, s).

・実施例B-06：2-[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0706] [化280]

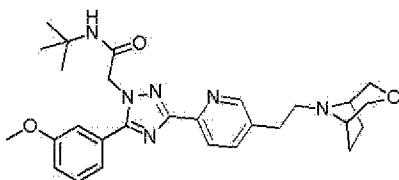


[0707] MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, $J=6.2$ Hz), 1.83 – 1.97 (4 H, m), 2.51 – 2.61 (2 H, m), 2.81 – 2.88 (2 H, m), 3.08 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, $J=9.9$ Hz), 3.71 (2 H, d, $J=10.3$ Hz), 3.98 (3 H, s), 4.09 – 4.18 (1 H, m), 4.91 (2 H, s), 6.02 – 6.12 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, $J=10.7, 8.3$ Hz), 7.29 – 7.33 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd, $J=7.8, 2.1$ Hz), 7.69 – 7.75 (1 H, m), 8.15 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.1$ Hz).

・実施例 B-07 : N-tert-ブチル-2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

[0708] [化281]



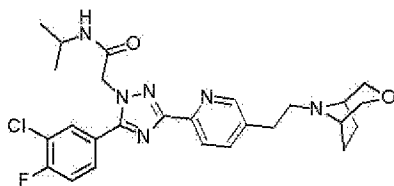
[0709] MS (ESI pos.) m/z : 505($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.34 (9 H, s), 1.90 (4 H, br. s.), 2.56 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 2.84 (2 H, t, $J=7.4$ Hz), 3.07 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 3.71 (2 H, d, $J=10.3$ Hz), 3.88 (3 H, s), 4.87 (2 H, s), 6.05 (1 H, s), 7.08 (1 H, dd, $J=8.3, 2.5$ Hz), 7.28 – 7.34 (2 H, m), 7.44 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.70 (1 H, dd, $J=8.1, 1.9$ Hz), 8.16 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.65 (1 H, d, $J=2.1$ Hz).

・実施例 B-08 : 2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0710]

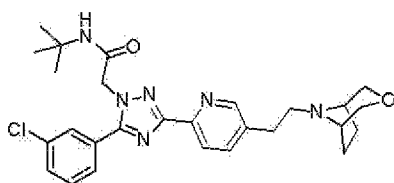
[化282]

[0711] MS (ESI pos.) m/z : 513([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.90 (4 H, s), 2.56 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.84 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, dd, J=10.5, 1.9 Hz), 3.70 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.05 - 4.18 (1 H, m), 4.89 (2 H, s), 6.03 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.31 (1 H, t, J=8.5 Hz), 7.64 - 7.74 (2 H, m), 7.98 (1 H, dd, J=7.0, 2.1 Hz), 8.13 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.65 (1 H, d, J=1.7 Hz).

・実施例B-09 : N-tert-ブチル-2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

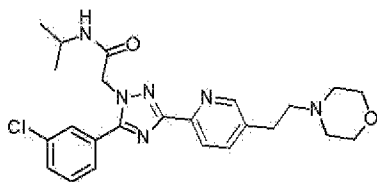
[0712] [化283]

[0713] MS (ESI pos.) m/z : 509([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.35 (9 H, s), 1.91 (4 H, br. s.), 2.57 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.84 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.08 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, J=10.7 Hz), 3.71 (2 H, d, J=9.9 Hz), 4.86 (2 H, s), 6.00 (1 H, br. s.), 7.40 - 7.58 (2 H, m), 7.60 - 7.76 (2 H, m), 7.86 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.65 (1 H, s).

・実施例B-10 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

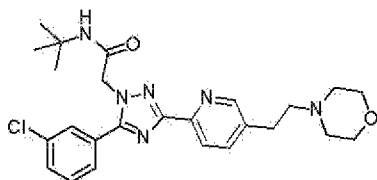
[0714] [化284]

[0715] MS (ESI pos.) m/z : 469([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.95 (2 H, br. s.), 3.20 – 3.29 (2 H, m), 3.35 – 3.46 (2 H, m), 3.56 (2 H, br. s.), 3.93 – 4.18 (3 H, m), 4.26 (2 H, br. s.), 4.92 (2 H, s), 6.07 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.45 – 7.58 (2 H, m), 7.65 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.77 – 7.90 (2 H, m), 8.21 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.64 (1 H, s).

・実施例B-11 : N-tert-ブチル-2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

[0716] [化285]

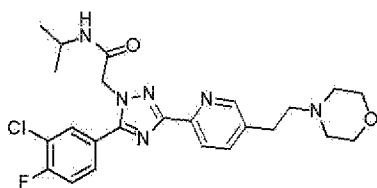
[0717] MS (ESI pos.) m/z : 483([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33 (9 H, s), 2.52 (4 H, br. s.), 2.58 – 2.69 (2 H, m), 2.81 – 2.90 (2 H, m), 3.72 (4 H, t, J=4.7 Hz), 4.84 (2 H, s), 5.97 (1 H, s), 7.44 – 7.53 (2 H, m), 7.59 – 7.70 (2 H, m), 7.84 (1 H, t, J=1.9 Hz), 8.13 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.61 (1 H, d, J=2.1 Hz).

・実施例B-12 : 2-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0718]

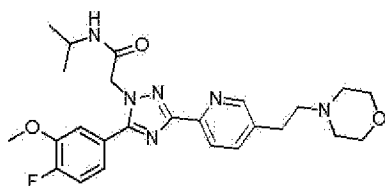
[化286]

[0719] MS (ESI pos.) m/z : 487($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.65 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 2.87 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 3.73 (4 H, t, $J=4.3$ Hz), 4.07 - 4.17 (1 H, m), 4.89 (2 H, s), 6.01 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31 (1 H, t, $J=8.7$ Hz), 7.64 - 7.73 (2 H, m), 7.98 (1 H, dd, $J=6.8, 2.3$ Hz), 8.13 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 8.63 (1 H, d, $J=1.7$ Hz).

・実施例B-13 : 2-[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

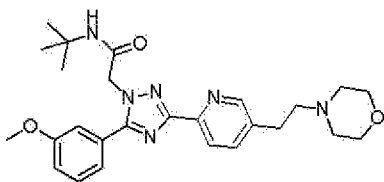
[0720] [化287]

[0721] MS (ESI pos.) m/z : 483($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.15 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.65 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 2.88 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 3.74 (4 H, t, $J=4.5$ Hz), 3.97 (3 H, s), 4.12 (1 H, dq, $J=13.5, 6.6$ Hz), 4.91 (2 H, s), 6.01 - 6.13 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, $J=10.5, 8.5$ Hz), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.47 (1 H, dd, $J=7.8, 1.7$ Hz), 7.69 (1 H, dd, $J=8.1, 1.9$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.63 (1 H, d, $J=2.1$ Hz).

・実施例B-14 : N-tert-ブチル-2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

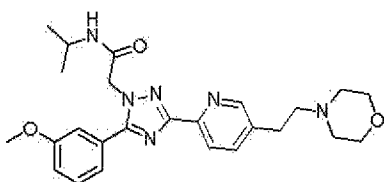
[0722] [化288]

[0723] MS (ESI pos.) m/z : 479([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.34 (9 H, s), 2.54 (4 H, br. s.), 2.61 – 2.69 (2 H, m), 2.84 – 2.90 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, $J=4.7$ Hz), 3.87 (3 H, s), 4.87 (2 H, s), 6.04 (1 H, s), 7.08 (1 H, dd, $J=8.9, 3.1$ Hz), 7.28 – 7.35 (2 H, m), 7.40 – 7.47 (1 H, m), 7.68 (1 H, dd, $J=8.1, 2.3$ Hz), 8.16 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.63 (1 H, d, $J=2.1$ Hz).

・実施例B-15 : 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0724] [化289]



[0725] 参考例P-B04で得られた化合物(100mg)、ヘキサメチルニスズ(370mg)、Pd(PPh₃)₄(33mg)、トルエン(3.0mL)の混合物を、外温100℃で3日間攪拌した。放冷後、水を加え、EtOAcにて抽出を行った。有機層をBrineにて洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣、参考例P-A59で得られた化合物(95mg)、Pd(PPh₃)₄(80mg)、DMF(2.5mL)の混合物を、外温95℃で2日間攪拌した。放冷後、水、飽和NaHCO₃水溶液を加え、CHCl₃抽出を行った。有機層をBrineで洗浄し、Phase Separator濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー (SNAP Cartridge HP-Sil、移動相: CHCl_3 / $\text{MeOH} = 98/2 \sim 85/15$; v/v) にて精製した。精製物を混合溶媒 ($\text{EtOAc} / n\text{-Hexane} = 1/4$; v/v) にて洗浄し、表題化合物 (68 mg、無色固体) を得た。

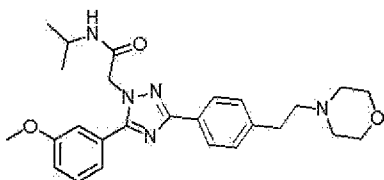
MS (ESI pos.) m/z : 465($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.60 - 2.70 (2 H, m), 2.82 - 2.91 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, $J=4.5$ Hz), 3.87 (3 H, s), 4.07 - 4.19 (1 H, m), 4.93 (2 H, s), 6.04 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 7.04 - 7.11 (1 H, m), 7.27 - 7.35 (2 H, m), 7.44 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.68 (1 H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz), 8.16 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.63 (1 H, d, $J=1.7$ Hz).

実施例 B-15 と同様の手法により、参考例 P-B04 で得られた化合物と 4-(4-ブロモフェネチル)モルホリン、参考例 P-A42、参考例 P-A45、参考例 P-A49 及び参考例 P-A64 から以下の化合物を合成した。

・実施例 B-16 : 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0726] [化290]

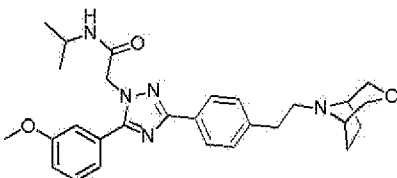


[0727] MS (ESI pos.) m/z : 464($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.10 - 1.18 (6 H, m), 2.55 (4 H, br. s.), 2.62 - 2.68 (2 H, m), 2.83 - 2.91 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, $J=4.5$ Hz), 3.81 - 3.90 (3 H, m), 4.07 - 4.18 (1 H, m), 4.76 (2 H, s), 6.19 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 7.00 - 7.10 (1 H, m), 7.14 - 7.25 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.42 - 7.47 (1 H, m), 8.06 (1 H, s), 8.10 (2 H, d, $J=8.3$ Hz).

・実施例B-17: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0728] [化291]

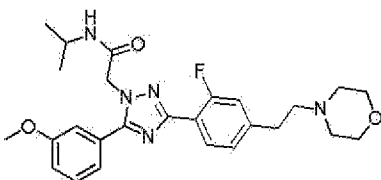


[0729] MS (ESI pos.) m/z : 490($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.17 (1 H, d, $J=6.6$ Hz), 1.83 - 1.98 (4 H, m), 2.54 - 2.61 (2 H, m), 2.82 - 2.89 (2 H, m), 3.08 - 3.15 (2 H, m), 3.52 - 3.57 (2 H, m), 3.72 - 3.78 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.11 - 4.18 (1 H, m), 4.87 (2 H, s), 6.17 - 6.23 (1 H, m), 7.06 - 7.11 (1 H, m), 7.22 - 7.26 (2 H, m), 7.31 - 7.36 (2 H, m), 7.42 - 7.46 (1 H, m), 8.08 - 8.13 (2 H, m).

・実施例B-18: 2-[3-{2-フルオロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

[0730] [化292]



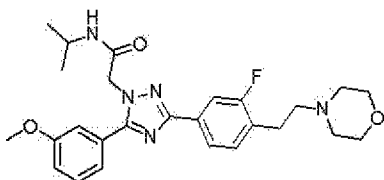
[0731] MS (ESI pos.) m/z : 482($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.10 - 1.21 (6 H, m), 2.53 (4 H, br s.), 2.60 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.92 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, $J=4.7$ Hz), 3.81 - 3.91 (3 H, m), 4.04 - 4.18 (1 H, m), 4.90 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 7.01 - 7.25 (4 H, m), 7.34 - 7.48 (2 H, m), 7.9

7 - 8.11 (1 H, m).

・実施例B-19 : 2 - [3 - {3 - フルオロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル} - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

[0732] [化293]

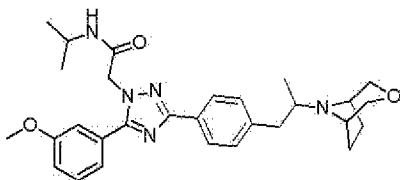


[0733] MS (ESI pos.) m/z : 482([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.10 - 1.20 (6 H, m), 2.55 (4 H, br. s.), 2.60 - 2.68 (2 H, m), 2.84 - 2.94 (2 H, m), 3.74 (2 H, t, J=4.5 Hz), 3.82 - 3.90 (5 H, m), 4.14 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.86 (2 H, d, J=5.0 Hz), 6.12 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.00 - 7.11 (1 H, m), 7.17 - 7.21 (1 H, m), 7.32 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (1 H, q, J=8.1 Hz), 7.75 - 7.93 (2 H, m), 8.06 (1 H, s).

・実施例B-20 : 2 - [5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - {4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル} - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

[0734] [化294]



[0735] MS (ESI pos.) m/z : 504([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.17 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.42 - 2.51 (2 H, m), 2.55 - 2.62 (2 H, m), 3.04 (2 H, dd, J=12.6, 2.3 Hz), 3.36 (2 H, d, J=7.0 Hz), 3.47 (2 H, d, J=5.0 Hz), 3.57 (2 H, dd, J=8.1,

2.3 Hz), 3.68 – 3.83 (3 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.06 – 4.21 (2 H, m), 4.87 (2 H, s), 6.20 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.00 – 7.12 (2 H, m), 7.19 – 7.26 (3 H, m), 7.39 – 7.49 (1 H, m), 8.09 (2 H, d, J=8.3 Hz).

実施例A-01と同様の手法により、参考例P-B09で得られた化合物から以下の化合物を合成した。

・実施例B-21：2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-22：2-[3-{4-[2-(3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-23：2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-24：2-[3-{4-[2-(4-シアノピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-25：2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(3-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-26：2-[3-(4-{2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

- ・実施例B-27: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-28: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(チオモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-29: 2-[3-(4-{2-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル}フェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-30: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(3-メチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-31: 2-[3-{4-[2-(3-エチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-32: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-33: 2-[3-{4-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例B-34: 1-[2-(4-{5-(3-メトキシフェニル)-1

ー [2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル}フェニル)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド

・実施例B-35: 2-[3-(4-{2-[4-(アセチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-36: 2-[3-{4-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-37: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[2-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)エチル]フェニル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-38: 2-[5-(3-メトキシフェニル)-3-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-39: 2-[3-{4-[2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-40: 2-[3-{4-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例B-41: 2-[3-{4-[2-(3,5-ジメチルモルホリン

－４－イル）エチル］フェニル}－５－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－
１，２，４－トリアゾール－１－イル］－Ｎ－（プロパン－２－イル）アセ
トアミド

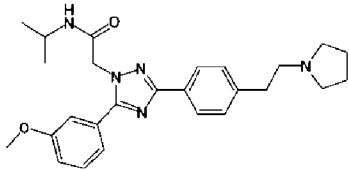
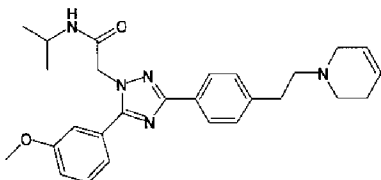
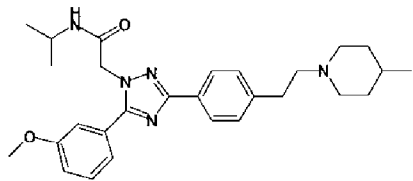
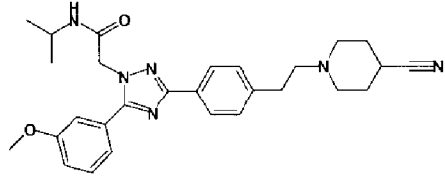
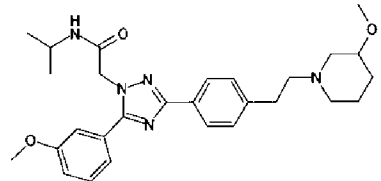
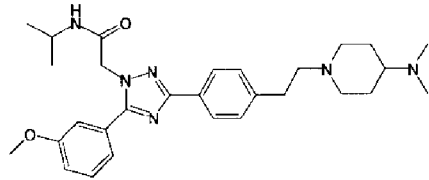
・実施例Ｂ－４２：２－〔５－（３－メトキシフェニル）－３－〔４－〔２
－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタ－６－イル）エチル］フ
ェニル}－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル］－Ｎ－（プロパン
－２－イル）アセトアミド

実施例Ｂ－２１からＢ－４２のＬＣＭＳのＲｅｔｅｎｔｉｏｎ　Ｔｉｍｅ（
以下ＲＴ）、ＭＳの測定結果を表１－１～表１－４に示す。

[0736]

[表1-1]

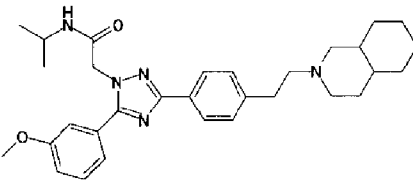
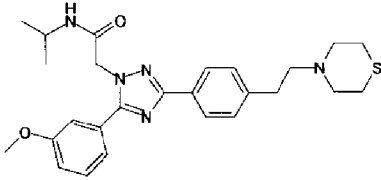
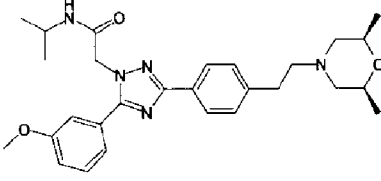
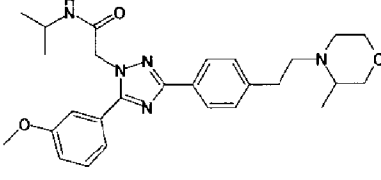
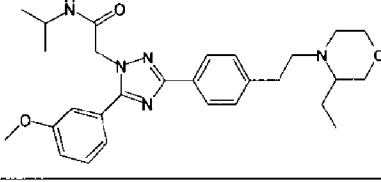
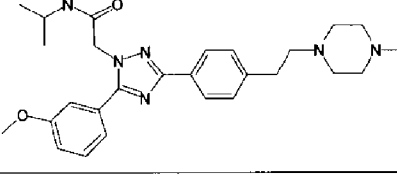
表 1 - 1

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
B-21		2 - 1	0.47	448
B-22		2 - 1	0.48	460
B-23		2 - 1	0.54	476
B-24		2 - 1	0.47	487
B-25		2 - 1	0.49	492
B-26		2 - 2	0.60	505

[0737]

[表1-2]

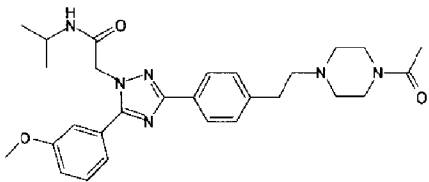
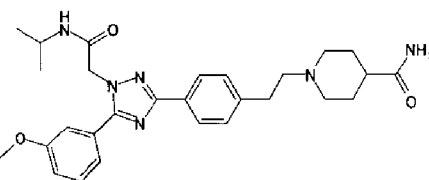
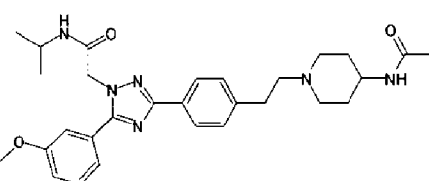
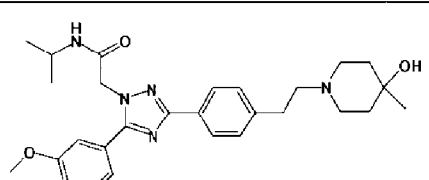
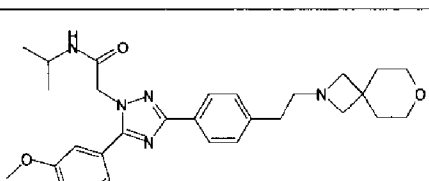
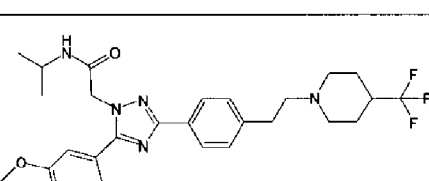
表 1 - 2

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
B-27		2 - 1	0.63	516
B-28		2 - 1	0.48	480
B-29		2 - 1	0.51	492
B-30		2 - 1	0.46	478
B-31		2 - 1	0.50	492
B-32		2 - 1	0.30	477

[0738]

[表1-3]

表 1 - 3

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
B-33		2 - 1	0.42	505
B-34		2 - 1	0.42	505
B-35		2 - 1	0.43	519
B-36		2 - 1	0.46	492
B-37		2 - 1	0.48	504
B-38		2 - 1	0.56	530

[0739]

[表1-4]

表 1 - 4

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
B-39		2 - 1	0.49	480
B-40		2 - 1	0.51	498
B-41		2 - 1	0.49	492
B-42		2 - 1	0.43	476

[0740] 実施例A-01と同様の手法により、参考例P-C10、P-C19、P-C28、P-C35、P-C42、P-C48、P-C55、P-C61、P-C69、P-C74、P-C80、P-C85で得られた化合物から、以下の実施例C-01～C-22の化合物を合成した。

・実施例C-01：2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-02：2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-03：2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

ド

・実施例C-04 : 2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-05 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-06 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-07 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-08 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-09 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-10 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-11 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例C-12 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)エチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

- ・ 実施例 C-13 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-14 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-15 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{4-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)エチル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-16 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-17 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-2-{3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-18 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-19 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-20 : 2-[5-(3-クロロフェニル)-4-メチル-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-21 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 C-22 : 2-[1-(3-クロロフェニル)-3-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビ

シクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

実施例C-01～C-22の¹H-NMR、MSの測定結果を表2-1～表2-4に示す。

[0741] [表2-1]

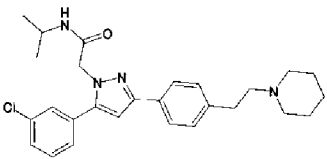
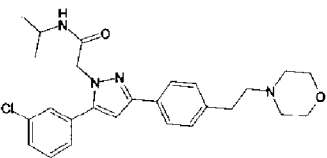
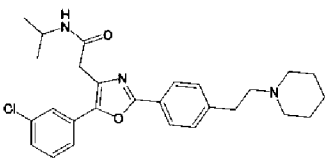
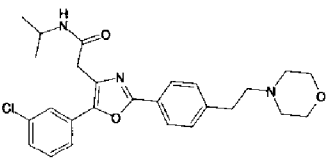
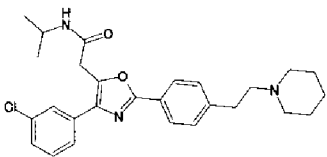
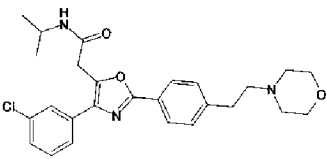
表 2 - 1

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
C-01		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.10 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.43 - 1.50 (2 H, m), 1.59 - 1.68 (4 H, m), 2.42 - 2.53 (4 H, m), 2.54 - 2.63 (2 H, m), 2.80 - 2.91 (2 H, m), 3.74 (2 H, s), 3.97 - 4.15 (1 H, m), 6.36 (1 H, br. s.), 7.27 - 7.38 (5 H, m), 7.42 (1 H, s), 7.55 - 7.63 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)	465
C-02		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.04 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.42 - 1.72 (7 H, m), 2.38 - 2.69 (5 H, m), 2.81 - 2.93 (2 H, m), 3.59 (2 H, s), 4.01 - 4.11 (1 H, m), 5.35 (1 H, br. s.), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.33 - 7.40 (2 H, m), 7.49 - 7.56 (1 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.71 - 7.75 (1 H, m), 7.96 (1 H, s)	465
C-03		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.04 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.46 - 2.58 (4 H, m), 2.59 - 2.66 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.59 (2 H, s), 3.71 - 3.80 (4 H, m), 3.98 - 4.15 (1 H, m), 5.36 (1 H, m, J=6.9 Hz), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.33 - 7.40 (2 H, m), 7.50 - 7.57 (1 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.73 (1 H, s), 7.97 (1 H, s)	467
C-04		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.07 (6 H, d, J=6.4 Hz), 3.07 - 3.22 (4 H, m), 3.27 - 3.41 (4 H, m), 3.57 (2 H, s), 3.98 - 4.16 (1 H, m), 4.69 (4H, s), 5.20 - 5.44 (1 H, m), 7.38 (4 H, d, J=6.9 Hz), 7.54 (1 H, s), 7.62 - 7.83 (3 H, m), 8.02 (1 H, s)	479
C-05		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.10 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.60 - 2.65 (2 H, m), 2.80 - 2.88 (2 H, m), 3.64 (2 H, s), 3.75 (4 H, br. s.), 4.00 - 4.13 (1 H, m), 5.33 (1 H, d, J=5.0 Hz), 6.69 (1 H, s), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.34 - 7.45 (3 H, m), 7.56 (1 H, s), 7.76 - 7.81 (2 H, m)	467

[0742]

[表2-2]

表 2 - 2

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
C-06		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.12 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.34 - 1.74 (6 H, m), 2.50 (4 H, br. s.), 2.61 (2 H, br. s.), 2.87 (2 H, br. s.), 3.92 - 4.23 (1 H, m), 4.75 (2 H, s), 6.20 (1 H, d, J=6.4 Hz), 6.67 (1 H, s), 7.21 - 7.32 (3 H, m), 7.37 - 7.45 (3 H, m), 7.69 - 7.79 (2 H, m)	465
C-07		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.13 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.55 (4 H, br. s.), 2.64 (2 H, br. s.), 2.78 - 2.94 (2 H, m), 3.76 (4 H, br. s.), 4.03 - 4.14 (1 H, m), 4.76 (2 H, s), 6.19 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.67 (1 H, s), 7.26 - 7.33 (3 H, m), 7.37 - 7.46 (3 H, m), 7.72 - 7.81 (2 H, m)	467
C-08		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.43 - 1.51 (2 H, m), 1.53 - 1.69 (6 H, m), 2.44 - 2.54 (3 H, m), 2.56 - 2.67 (2 H, m), 2.82 - 2.96 (2 H, m), 3.70 (2 H, s), 3.99 - 4.16 (1 H, m), 6.56 (1 H, br. s.), 7.31 - 7.37 (3 H, m), 7.38 - 7.43 (1 H, m), 7.61 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.68 - 7.75 (1 H, m), 7.96 - 8.03 (2 H, m)	466
C-09		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.48 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.68 (2 H, m), 2.84 - 2.91 (2 H, m), 3.70 (2 H, s), 3.72 - 3.78 (4 H, m), 4.10 (1 H, dd, J=14.0, 6.6 Hz), 6.53 (1 H, br. s.), 7.32 - 7.37 (3 H, m), 7.38 - 7.44 (1 H, m), 7.58 - 7.65 (1 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 7.96 - 8.04 (2 H, m)	468
C-10		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.11 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.42 - 1.52 (2 H, m), 1.54 - 1.71 (4 H, m), 2.45 - 2.66 (6 H, m), 2.85 - 2.94 (2 H, m), 3.85 (2 H, s), 4.12 (1 H, m, J=7.8, 6.6, 6.6 Hz), 5.45 (1 H, m, J=7.3 Hz), 7.30 - 7.36 (3 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m), 7.59 - 7.64 (1 H, m), 7.81 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.96 - 8.02 (2 H, m)	466
C-11		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.48 - 2.58 (4 H, m), 2.60 - 2.67 (2 H, m), 2.83 - 2.91 (2 H, m), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 3.85 (2 H, s), 4.05 - 4.18 (1 H, m), 5.45 (1 H, m, J=7.8 Hz), 7.30 - 7.36 (3 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m), 7.58 - 7.65 (1 H, m), 7.81 (1 H, m, J=1.6, 1.6 Hz), 7.98 - 8.03 (2 H, m)	468

[0743]

[表2-3]

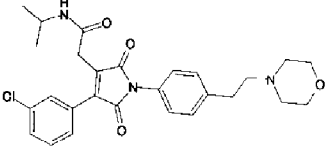
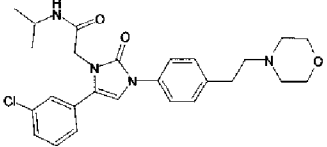
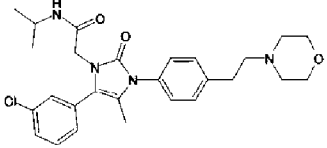
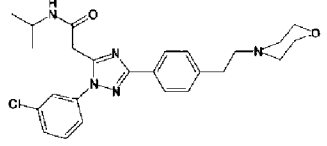
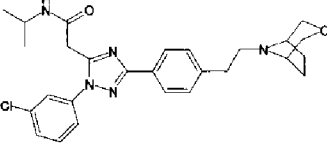
表 2 - 3

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
C-12		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.12 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.70 (4 H, br. s.), 3.37 (4 H, br. s.), 3.85 (2 H, s), 4.07 - 4.16 (1 H, m), 4.73 (4 H, s), 5.38 - 5.48 (1 H, m), 7.27 - 7.41 (4 H, m), 7.59 - 7.64 (1 H, m), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.98 - 8.03 (2 H, m)	480
C-13		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.17 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.44 - 1.51 (2 H, m), 1.61 - 1.70 (4 H, m), 2.40 - 2.55 (4 H, m), 2.57 - 2.66 (2 H, m), 2.82 - 2.94 (2 H, m), 3.70 (2 H, s), 4.02 - 4.16 (1 H, m), 6.86 (1 H, br. s.), 7.29 - 7.34 (2 H, m), 7.35 - 7.45 (3 H, m), 7.48 - 7.53 (1 H, m), 7.81 - 7.87 (2 H, m)	482
C-14		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.17 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.47 - 2.58 (4 H, m), 2.60 - 2.69 (2 H, m), 2.81 - 2.92 (2 H, m), 3.70 (2 H, s), 3.73 - 3.77 (4 H, m), 4.03 - 4.15 (1 H, m), 6.83 (1 H, br. s.), 7.30 - 7.34 (2 H, m), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 7.42 - 7.46 (1 H, m), 7.49 - 7.53 (1 H, m), 7.83 - 7.88 (2 H, m)	484
C-15		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.17 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.70 (4 H, br. s.), 3.40 (4 H, s), 3.70 (2 H, s), 4.03 - 4.13 (1 H, m), 4.74 (4 H, s), 6.81 (1 H, br. s.), 7.29 (2 H, s), 7.35 - 7.46 (3 H, m), 7.51 (1 H, t, J=1.6 Hz), 7.82 - 7.87 (2 H, m)	496
C-16		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.18 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.44 - 1.52 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (4 H, m), 2.42 - 2.55 (4 H, m), 2.57 - 2.67 (2 H, m), 2.83 - 2.96 (2 H, m), 3.71 (2 H, s), 4.01 - 4.14 (1 H, m), 6.85 (1 H, br. s.), 7.29 - 7.33 (1 H, m), 7.35 - 7.42 (3 H, m), 7.42 - 7.47 (1 H, m), 7.50 - 7.54 (1 H, m), 7.73 - 7.77 (1 H, m), 7.79 (1 H, s)	482
C-17		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.18 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.49 - 2.59 (4 H, m), 2.62 - 2.71 (2 H, m), 2.85 - 2.94 (2 H, m), 3.71 (2 H, s), 3.73 - 3.78 (4 H, m), 3.98 - 4.19 (1 H, m), 6.80 (1 H, br. s.), 7.32 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.35 - 7.42 (3 H, m), 7.43 - 7.46 (1 H, m), 7.50 - 7.54 (1 H, m), 7.75 - 7.78 (1 H, m), 7.78 - 7.81 (1 H, m)	484

[0744]

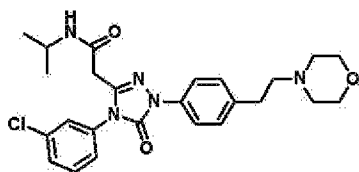
[表2-4]

表 2 - 4

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
C-18		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.18 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.54 (4 H, br. s.), 2.58 - 2.66 (2 H, m), 2.81 - 2.90 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 4.00 - 4.13 (1 H, m), 6.09 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.28 - 7.37 (4 H, m), 7.42 - 7.50 (2 H, m), 7.84 - 7.91 (1 H, m), 7.95 (1 H, s)	496
C-19		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1.01 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.43 (4 H, br. s.), 2.73 - 2.79 (2 H, m), 3.28 (2 H, s), 3.55 - 3.61 (4 H, m), 3.76 - 3.83 (1 H, m), 4.27 (2 H, s), 7.33 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1 H, s), 7.40 - 7.49 (3 H, m), 7.52 - 7.55 (1 H, m), 7.69 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.04 (1 H, d, J=7.4 Hz)	483
C-20		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1.08 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.15 (3 H, s), 3.50 (2 H, s), 3.81 - 3.88 (1 H, m), 4.93 (2 H, s), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.76 - 7.79 (1 H, m), 7.83 - 7.85 (1 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.34 (1 H, d, J=7.4 Hz)	497
C-21		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.22 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.55 (4 H, br. s.), 2.63 - 2.69 (2 H, m), 2.85 - 2.91 (2 H, m), 3.73 - 3.80 (6 H, m), 4.07 - 4.14 (1 H, m), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 - 7.50 (4 H, m), 7.61 - 7.63 (1 H, m), 8.06 (2 H, d, J=8.3 Hz)	468
C-22		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.22 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.97 (4 H, m), 2.53 - 2.62 (2 H, m), 2.82 - 2.90 (2 H, m), 3.08 - 3.15 (2 H, m), 3.51 - 3.57 (2 H, m), 3.72 - 3.77 (2 H, m), 3.79 (2 H, s), 4.07 - 4.14 (1 H, m), 7.34 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 - 7.51 (4 H, m), 7.60 - 7.63 (1 H, m), 8.06 (2 H, d, J=7.8 Hz)	494

[0745] ・ 実施例 D - O 1 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成

[0746] [化295]



[0747] 窒素気流下、参考例 P - D O 8 で得られた化合物 (90 mg)、4-(4-ブromoフェネチル)モルホリン (91 mg)、ヨウ化銅 (64 mg)、リン酸三カリウム (130 mg)、trans-N, N' -ビスメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (0.055 mL) の1, 4-ジオキサン (1.8 mL

）懸濁液を外温 100℃にて一晩攪拌した。放冷後、反応液をセライト（登録商標）濾過し、残った固体を CHCl_3 で洗浄した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SNAP Cartridge KP-NH 28 g、移動相： $n\text{-Hexane}/\text{CHCl}_3=25/75$ ； v/v ）にて精製し、得られた化合物を混合溶媒中（ $n\text{-Hexane}/\text{EtOAc}=6/1$ ； v/v ）にて洗浄後固体を濾取し、表題化合物（77 mg、無色固体）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.14 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.58 - 2.64 (2 H, m), 2.78 - 2.87 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.75 (4 H, t, $J=4.5$ Hz), 3.96 - 4.09 (1 H, m), 5.92 (1 H, d, $J=6.6$ Hz), 7.27 - 7.33 (3 H, m), 7.37 - 7.50 (3 H, m), 7.81 - 7.93 (2 H, m) .
MS (ESI pos.) m/z : 484($[\text{M}+\text{H}]^+$).

実施例 D-01 と同様の手法により、参考例 P-D04、参考例 P-D05、参考例 P-D08、参考例 P-D09、参考例 P-D12、参考例 P-D13、参考例 P-D16、参考例 P-D17、参考例 P-D20、参考例 P-A42、参考例 P-A47、参考例 P-A49、参考例 P-A50、参考例 P-A52、参考例 P-A54、参考例 P-A55、参考例 P-A56、参考例 P-A57、参考例 P-A59、参考例 P-A61、参考例 P-A63、参考例 P-A64、参考例 P-A66、参考例 P-A67 で得られた化合物及び 4-(4-ブロモフェネチル)モルホリンを用いて以下の化合物を合成した。

・実施例 D-02 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例 D-03 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例 D-04 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)

エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-05 : N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-06 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-07 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-08 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-09 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-10 : N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-11 : N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-12 : N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-13 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モル

ホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-14 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-15 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-16 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド

・実施例D-17 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)プロピル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-18 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)プロピル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-19 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)プロピル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-20 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{3-フルオロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-21 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{3-フルオロ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-22 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{3-メトキシ-4-[2-(モルホ

リン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-23: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{3-メトキシ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-24: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{2-フルオロ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-25: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{2-メトキシ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-26: 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-27: 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-28: 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-29: 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

- ・ 実施例 D-30 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド
- ・ 実施例 D-31 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド
- ・ 実施例 D-32 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド
- ・ 実施例 D-33 : N-tert-ブチル-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド
- ・ 実施例 D-34 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)プロピル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 D-35 : 2-(1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 D-36 : 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)プロピル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 D-37 : 2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・ 実施例 D-38 : 2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オ

キソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-39 : 2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-40 : 2-[4-(3-メトキシフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-41 : 2-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-{3-メトキシ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-42 : 2-[1-{3-メトキシ-4-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]フェニル}-4-(3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

実施例D-02からD-42の¹H-NMR、MSの測定結果を表3-1～表3-7に示す。

[0748]

[表3-1]

表 3-1

实施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-02		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.11 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.89 (4 H, s), 2.53 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.80 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (2 H, br. s.), 3.45 - 3.59 (4 H, m), 3.70 (2 H, d, J=10.3 Hz), 3.93 - 4.05 (1 H, m), 5.70 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.30 - 7.39 (1 H, m), 7.41 - 7.54 (3 H, m), 7.72 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.12 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.45 (1 H, d, J=1.7 Hz)	511
D-03		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.14 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.80 - 1.97 (4 H, m), 2.48 - 2.59 (2 H, m), 2.74 - 2.85 (2 H, m), 3.09 (2 H, br. s.), 3.43 - 3.57 (4 H, m), 3.73 (2 H, d, J=10.3 Hz), 3.94 - 4.10 (1 H, m), 5.91 (1 H, d, J=9.1 Hz), 7.27 - 7.35 (3 H, m), 7.37 - 7.53 (3 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.7 Hz)	510
D-04		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.12 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.66 (2 H, m), 2.84 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.54 (2 H, s), 3.74 (4 H, t, J=4.5 Hz), 3.93 - 4.06 (1 H, m), 5.62 - 5.75 (1 H, m), 7.32 - 7.54 (4 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 8.13 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.43 (1 H, d, J=2.1 Hz).	485
D-05		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.34 (9 H, s), 2.51 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.65 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.43 (2 H, s), 3.73 - 3.78 (4 H, m), 3.92 (3 H, s), 5.89 - 5.94 (1 H, m), 6.90 - 6.95 (1 H, m), 7.03 - 7.07 (1 H, m), 7.18 - 7.23 (1 H, m), 7.28 - 7.31 (2 H, m), 7.87 - 7.91 (2 H, m).	512
D-06		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.33 (9 H, s), 2.47 - 2.58 (4 H, m), 2.58 - 2.66 (2 H, m), 2.80 - 2.89 (2 H, m), 3.44 (2 H, s), 3.72 - 3.79 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 5.98 - 6.07 (1 H, m), 6.89 - 6.93 (1 H, m), 6.93 - 6.96 (1 H, m), 7.01 - 7.05 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.39 - 7.45 (1 H, m), 7.87 - 7.94 (2 H, m).	494
D-07		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.33 (9 H, s), 1.84 - 1.97 (4 H, m), 2.50 - 2.57 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.06 - 3.13 (2 H, m), 3.44 (2 H, s), 3.50 - 3.56 (2 H, m), 3.71 - 3.77 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 5.99 - 6.06 (1 H, m), 6.90 - 6.93 (1 H, m), 6.93 - 6.96 (1 H, m), 6.99 - 7.05 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.88 - 7.93 (2 H, m).	520

[0749]

[表3-2]

表 3 - 2

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-08		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.30 (9 H, s), 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.59 - 2.65 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.51 (2 H, s), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 5.69 - 5.77 (1 H, m), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 7.01 - 7.05 (1 H, m), 7.40 - 7.46 (1 H, m), 7.66 - 7.72 (1 H, m), 8.12 - 8.18 (1 H, m), 8.40 - 8.46 (1 H, m).	495
D-09		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.30 (9 H, s), 1.86 - 1.96 (4 H, m), 2.48 - 2.58 (2 H, m), 2.76 - 2.85 (2 H, m), 3.03 - 3.10 (2 H, m), 3.48 - 3.75 (6 H, m), 3.84 (3 H, s), 5.68 - 5.78 (1 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.01 - 7.05 (1 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 8.11 - 8.18 (1 H, m), 8.41 - 8.47 (1 H, m).	521
D-10		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.34 (9 H, s), 1.85 - 1.95 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.08 - 3.12 (2 H, m), 3.43 (2 H, s), 3.51 - 3.56 (2 H, m), 3.72 - 3.76 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 5.90 - 5.95 (1 H, m), 6.89 - 6.95 (1 H, m), 7.03 - 7.07 (1 H, m), 7.18 - 7.23 (1 H, m), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.85 - 7.91 (2 H, m).	538
D-11		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.31 (9 H, s), 2.48 - 2.56 (4 H, m), 2.59 - 2.66 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.70 - 3.77 (4 H, m), 3.92 (3 H, s), 5.65 - 5.71 (1 H, m), 6.94 - 6.98 (1 H, m), 7.09 - 7.13 (1 H, m), 7.18 - 7.24 (1 H, m), 7.67 - 7.73 (1 H, m), 8.10 - 8.15 (1 H, m), 8.41 - 8.45 (1 H, m).	513
D-12		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.25 - 1.34 (9 H, m), 1.90 (4 H, br. s.), 2.47 - 2.58 (2 H, m), 2.75 - 2.84 (2 H, m), 3.02 - 3.11 (2 H, m), 3.49 (4 H, s), 3.67 - 3.73 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 5.64 - 5.72 (1 H, m), 6.91 - 7.00 (1 H, m), 7.07 - 7.13 (1 H, m), 7.18 - 7.23 (1 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 8.09 - 8.15 (1 H, m), 8.42 - 8.47 (1 H, m).	539
D-13		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.33 (9 H, s), 2.49 - 2.58 (4 H, m), 2.59 - 2.65 (2 H, m), 2.80 - 2.87 (2 H, m), 3.44 (2 H, s), 3.70 - 3.80 (4 H, m), 5.86 - 5.92 (1 H, m), 7.28 - 7.34 (3 H, m), 7.40 - 7.50 (3 H, m), 7.85 - 7.93 (2 H, m).	498

[0750]

[表3-3]

表 3 - 3

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-14		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.33 (9 H, s), 1.85 - 1.99 (4 H, m), 2.50 - 2.63 (2 H, m), 2.77 - 2.89 (2 H, m), 3.07 - 3.19 (2 H, m), 3.44 (2 H, s), 3.51 - 3.57 (2 H, m), 3.71 - 3.83 (2 H, m), 5.86 - 5.92 (1 H, m), 7.28 - 7.34 (3 H, m), 7.42 - 7.50 (3 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz).	524
D-15		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.30 (9 H, s), 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.59 - 2.66 (2 H, m), 2.80 - 2.87 (2 H, m), 3.51 (2 H, s), 3.69 - 3.78 (4 H, m), 5.59 - 5.68 (1 H, m), 7.34 - 7.38 (1 H, m), 7.44 - 7.51 (3 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.12 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.41 - 8.45 (1 H, m).	499
D-16		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.30 (9 H, s), 1.86 - 1.95 (4 H, m), 2.54 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.80 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.07 (2 H, br. s.), 3.48 - 3.56 (4 H, m), 3.71 (2 H, d, J=10.3 Hz), 5.59 - 5.68 (1 H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 7.43 - 7.51 (3 H, m), 7.72 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.12 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.5 Hz).	525
D-17		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0.98 (3 H, d, J=6.6 Hz), 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.46 (1 H, dd, J=13.0, 9.3 Hz), 2.61 - 2.65 (4 H, m), 2.76 - 2.83 (1 H, m), 2.99 - 3.05 (1 H, m), 3.48 (2 H, s), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 4.05 (1 H, d, J=7.4 Hz), 5.89 - 5.95 (1 H, m), 7.25 - 7.28 (2 H, m), 7.30 - 7.33 (1 H, m), 7.42 - 7.44 (1 H, m), 7.47 - 7.50 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz).	498
D-18		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0.94 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.76 - 2.01 (4 H, m), 2.45 (1 H, dd, J=13.2, 9.1 Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 3.01 (1 H, dd, J=13.4, 3.5 Hz), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.44 - 3.47 (1 H, m), 3.47 - 3.50 (2 H, m), 3.54 - 3.59 (2 H, m), 3.78 (2 H, dd, J=10.3, 3.7 Hz), 4.01 - 4.09 (1 H, m), 5.90 - 5.96 (1 H, m), 7.26 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.30 - 7.34 (1 H, m), 7.42 - 7.44 (1 H, m), 7.46 - 7.49 (2 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz).	524
D-19		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0.98 - 1.07 (3 H, m), 1.08 - 1.14 (6 H, m), 2.48 - 3.06 (7 H, m), 3.55 (2 H, s), 3.64 - 3.82 (4 H, m), 3.96 - 4.05 (1 H, m), 5.69 - 5.77 (1 H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 7.44 - 7.51 (3 H, m), 7.65 - 7.72 (1 H, m), 8.13 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.37 - 8.41 (1 H, m).	499

[0751]

[表3-4]

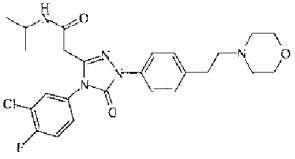
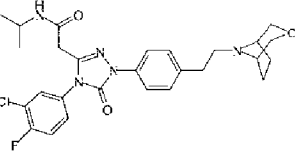
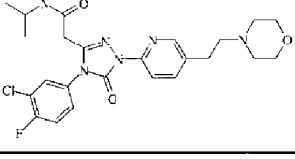
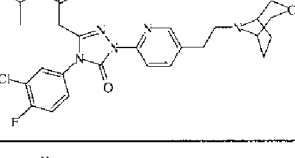
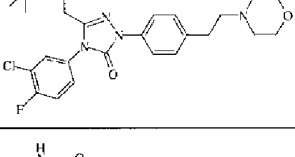
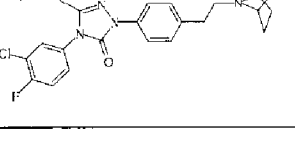
表 3 - 4

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-20		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.50 - 2.58 (4 H, m), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.83 - 2.89 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.72 - 3.78 (4 H, m), 4.01 - 4.08 (1 H, m), 5.78 - 5.84 (1 H, m), 7.27 - 7.34 (2 H, m), 7.41 - 7.44 (1 H, m), 7.47 - 7.50 (2 H, m), 7.71 - 7.76 (2 H, m).	502
D-21		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.96 (4 H, m), 2.47 - 2.55 (2 H, m), 2.80 - 2.86 (2 H, m), 3.10 (2 H, br. s.), 3.48 (2 H, s), 3.53 (2 H, d, J=9.1 Hz), 3.72 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.01 - 4.08 (1 H, m), 5.77 - 5.86 (1 H, m), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.41 - 7.51 (3 H, m), 7.70 - 7.76 (2 H, m).	528
D-22		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.50 - 2.61 (6 H, m), 2.80 - 2.88 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.73 - 3.79 (4 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.01 - 4.09 (1 H, m), 5.89 - 5.97 (1 H, m), 7.21 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.29 - 7.34 (1 H, m), 7.41 - 7.51 (4 H, m), 7.60 - 7.65 (1 H, m).	514
D-23		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.95 (4 H, m), 2.46 - 2.51 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.12 - 3.17 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.51 - 3.56 (2 H, m), 3.76 (2 H, d, J=10.3 Hz), 3.87 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 5.90 - 5.97 (1 H, m), 7.22 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.30 - 7.33 (1 H, m), 7.42 - 7.44 (1 H, m), 7.45 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 7.47 - 7.49 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, J=2.1 Hz).	540
D-24		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.2 Hz), 1.87 - 1.95 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.79 - 2.85 (2 H, m), 3.07 - 3.11 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.51 - 3.56 (2 H, m), 3.70 - 3.75 (2 H, m), 4.00 - 4.09 (1 H, m), 6.08 - 6.14 (1 H, m), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 7.30 - 7.35 (1 H, m), 7.43 - 7.54 (4 H, m).	528
D-25		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.14 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.87 - 1.98 (4 H, m), 2.52 - 2.58 (2 H, m), 2.80 - 2.86 (2 H, m), 3.09 - 3.14 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.53 - 3.57 (2 H, m), 3.72 - 3.77 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 6.10 - 6.16 (1 H, m), 6.90 - 6.93 (1 H, m), 6.94 - 6.98 (1 H, m), 7.31 - 7.36 (2 H, m), 7.43 - 7.49 (3 H, m).	540

[0752]

[表3-5]

表 3 - 5

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-26		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0.89 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.42 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.55 - 3.60 (4 H, m), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 7.34 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.58 - 7.67 (1 H, m), 7.72 - 7.83 (3 H, m), 7.89 (1 H, d, J=7.4 Hz)	502
D-27		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0.89 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.84 (2 H, dd, J=7.6, 3.5 Hz), 2.46 (2 H, d, J=8.3 Hz), 2.68 - 2.76 (2 H, m), 3.08 (2 H, br. s.), 3.40 (2 H, dd, J=10.1, 1.9 Hz), 3.47 - 3.55 (4 H, m), 3.65 (1 H, dq, J=13.6, 6.8 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.50 - 7.56 (1 H, m), 7.58 - 7.65 (1 H, m), 7.75 - 7.82 (3 H, m), 7.88 (1 H, d, J=7.4 Hz)	528
D-28		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0.90 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.36 - 2.40 (1 H, m), 2.41 - 2.46 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.61 (1 H, dt, J=3.7, 1.9 Hz), 2.79 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.57 (4 H, t, J=4.7 Hz), 3.61 - 3.69 (1 H, m), 7.52 - 7.56 (1 H, m), 7.59 - 7.65 (1 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.83 (2 H, s), 7.89 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.36 - 8.40 (1 H, m)	503
D-29		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0.86 - 0.92 (6 H, m), 1.66 - 1.73 (2 H, m), 1.81 - 1.88 (2 H, m), 2.44 - 2.48 (2 H, m), 2.75 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.09 (2 H, br. s.), 3.40 (2 H, dd, J=9.9, 1.7 Hz), 3.49 (2 H, d, J=9.9 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.61 - 3.69 (1 H, m), 7.52 - 7.56 (1 H, m), 7.59 - 7.66 (1 H, m), 7.80 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.82 - 7.92 (3 H, m), 8.40 (1 H, d, J=1.7 Hz)	529
D-30		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 1.09 (9 H, s), 2.43 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.72 - 2.79 (2 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.57 (4 H, t, J=4.7 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.49 - 7.56 (1 H, m), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.76 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.79 - 7.83 (2 H, m)	516
D-31		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 1.09 (9 H, s), 1.66 - 1.72 (2 H, m), 1.81 - 1.87 (2 H, m), 2.42 - 2.47 (2 H, m), 2.68 - 2.76 (2 H, m), 3.08 (2 H, br. s.), 3.40 (2 H, dd, J=9.9, 1.7 Hz), 3.47 - 3.57 (4 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.48 - 7.57 (1 H, m), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.76 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.78 - 7.83 (2 H, m)	542

[0753]

[表3-6]

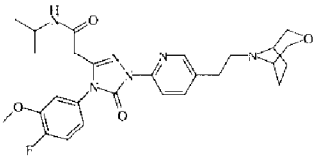
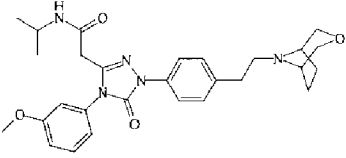
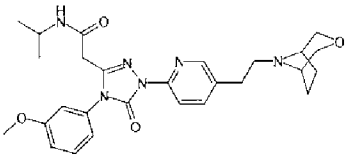
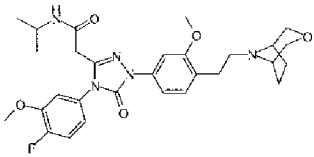
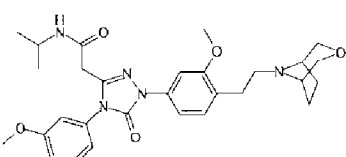
表 3 - 6

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-32		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.30 (9 H, s), 2.52 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 2.83 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.73 (4 H, t, J=4.5 Hz), 5.60 (1 H, br. s.), 7.31 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 - 7.41 (1 H, m), 7.51 - 7.57 (1 H, m), 7.64 - 7.72 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.42 (1 H, d, J=2.1 Hz)	517
D-33		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1.09 (9 H, s), 1.67 - 1.72 (2 H, m), 1.82 - 1.87 (2 H, m), 2.45 - 2.48 (2 H, m), 2.75 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.09 (2 H, d, J=0.8 Hz), 3.40 (2 H, dd, J=9.9, 1.7 Hz), 3.50 (2 H, d, J=9.9 Hz), 3.54 (2 H, s), 7.54 (1 H, ddd, J=8.9, 4.3, 2.5 Hz), 7.62 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.66 (1 H, s), 7.77 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.80 - 7.84 (1 H, m), 7.84 - 7.88 (1 H, m), 8.40 (1 H, d, J=2.1 Hz)	543
D-34		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0.92 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.12 (6 H, d, J=6.2 Hz), 1.76 - 1.85 (1 H, m), 1.89 - 1.98 (3 H, m), 2.56 - 2.64 (2 H, m), 2.84 - 2.91 (1 H, m), 3.27 - 3.32 (1 H, m), 3.41 (1 H, br. s.), 3.51 - 3.59 (4 H, m), 3.70 - 3.80 (2 H, m), 3.96 - 4.06 (1 H, m), 5.65 - 5.74 (1 H, m), 7.33 - 7.38 (1 H, m), 7.45 - 7.51 (3 H, m), 7.69 (1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 8.13 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.42 (1 H, d, J=2.1 Hz).	525
D-35		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.08 - 1.16 (6 H, m), 2.53 (4 H, d, J=0.8 Hz), 2.58 - 2.66 (2 H, m), 2.79 - 2.87 (2 H, m), 3.48 (2 H, s), 3.75 (4 H, t, J=4.5 Hz), 3.94 - 4.09 (1 H, m), 5.85 (1 H, d, J=10.3 Hz), 7.29 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.57 - 7.71 (3 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.83 - 7.93 (2 H, m)	518
D-36		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 0.92 (4 H, d, J=6.2 Hz), 1.12 - 1.18 (6 H, m), 1.75 - 1.97 (3 H, m), 2.44 (1 H, dd, J=12.6, 8.9 Hz), 2.55 (1 H, d, J=5.4 Hz), 2.99 (1 H, dd, J=13.4, 2.7 Hz), 3.34 (1 H, d, J=5.4 Hz), 3.41 - 3.48 (3 H, m), 3.56 (2 H, ddd, J=7.6, 5.4, 2.7 Hz), 3.72 - 3.80 (2 H, m), 4.00 - 4.07 (1 H, m), 5.84 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.22 - 7.36 (4 H, m), 7.51 (1 H, dd, J=6.5, 2.5 Hz), 7.83 - 7.88 (2 H, m)	542
D-37		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.97 (4 H, m), 2.49 - 2.59 (2 H, m), 2.78 - 2.86 (2 H, m), 3.10 (2 H, br. s.), 3.46 (2 H, s), 3.51 - 3.56 (2 H, m), 3.70 - 3.78 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 5.91 - 5.97 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (1 H, m), 7.06 (1 H, dd, J=7.4, 2.5 Hz), 7.21 (1 H, dd, J=10.5, 8.5 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz).	524

[0754]

[表3-7]

表 3 - 7

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-38		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.13 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.91 (4 H, br. s.), 2.49 - 2.59 (2 H, m), 2.76 - 2.84 (2 H, m), 3.07 (2 H, br. s.), 3.49 - 3.56 (4 H, m), 3.67 - 3.74 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.98 - 4.06 (1 H, m), 5.70 - 5.78 (1 H, m), 6.94 - 6.99 (1 H, m), 7.11 (1 H, dd, J=7.4, 2.5 Hz), 7.21 (1 H, dd, J=10.5, 8.5 Hz), 7.73 (1 H, d, J=7.0 Hz), 8.13 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.46 (1 H, d, J=2.5 Hz).	525
D-39		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.97 (4 H, m), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 2.78 - 2.85 (2 H, m), 3.10 (2 H, br. s.), 3.48 (2 H, s), 3.50 - 3.56 (2 H, m), 3.70 - 3.78 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 6.01 - 6.08 (1 H, m), 6.89 - 6.92 (1 H, m), 6.92 - 6.95 (1 H, m), 7.02 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1 H, t, J=8.3 Hz), 7.90 (2 H, d, J=8.3 Hz).	506
D-40		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.12 (6 H, d, J=6.2 Hz), 1.90 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 2.77 - 2.84 (2 H, m), 3.07 (2 H, br. s.), 3.50 - 3.57 (4 H, m), 3.71 (2 H, d, J=9.9 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.98 - 4.05 (1 H, m), 5.74 - 5.80 (1 H, m), 6.93 - 6.99 (2 H, m), 7.01 - 7.05 (1 H, m), 7.43 (1 H, t, J=8.3 Hz), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 8.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.46 (1 H, d, J=2.1 Hz).	507
D-41		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.84 - 1.97 (4 H, m), 2.49 (2 H, br. s.), 2.82 (2 H, br. s.), 3.15 (2 H, br. s.), 3.47 (2 H, s), 3.54 (2 H, d, J=9.5 Hz), 3.72 - 3.81 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 5.90 - 5.97 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (1 H, m), 7.05 (1 H, dd, J=7.4, 2.5 Hz), 7.18 - 7.25 (2 H, m), 7.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.9 Hz), 7.62 (1 H, d, J=1.7 Hz).	554
D-42		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1.15 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.84 - 1.97 (4 H, m), 2.50 (2 H, br. s.), 2.82 (2 H, br. s.), 3.16 (2 H, br. s.), 3.49 (2 H, s), 3.54 (2 H, d, J=9.5 Hz), 3.73 - 3.81 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 6.02 - 6.08 (1 H, m), 6.90 - 6.92 (1 H, m), 6.92 - 6.95 (1 H, m), 7.03 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.63 - 7.67 (1 H, m).	536

[0755] 実施例 A-O 1 と同様の手法により、参考例 P-D 2 1、参考例 P-D 2 2 で得られた化合物及び対応するアミンを用いて以下の化合物を合成した。

- ・実施例 D-4 3 : 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例 D-4 4 : 2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例 D-4 5 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]

-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-46: 2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]

-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-47: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-48: 2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1-{4-[2-(チオモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-49: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-50: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-51: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-52: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル}フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-53: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-メチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

・実施例D-54: 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3-エチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

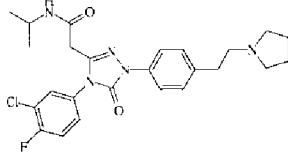
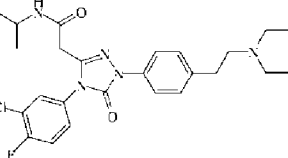
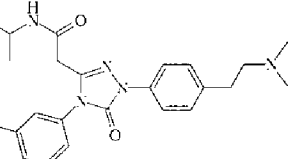
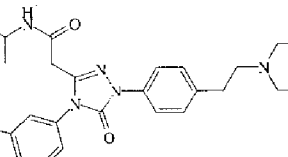
- ・実施例D-55 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-56 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-57 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-58 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-59 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-60 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(3,5-ジメチルモルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド
- ・実施例D-61 : 2-[4-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド

実施例D-43からD-46の¹H-NMR、MSの測定結果を表4に示す。

[0756]

[表4]

表 4

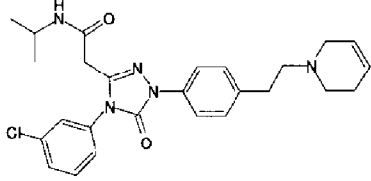
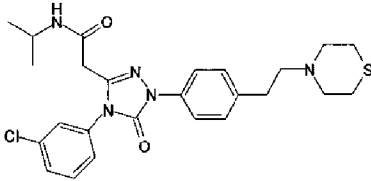
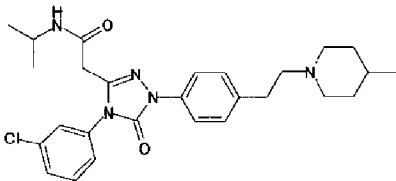
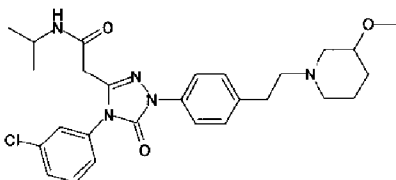
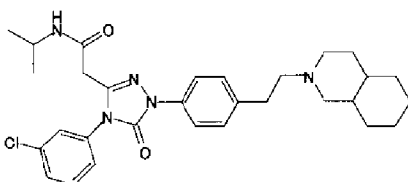
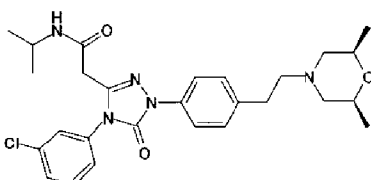
実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-43		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 (4 H, br. s.), 2.50 – 2.97 (7 H, m), 3.46 (2 H, s), 4.01 – 4.09 (1 H, m), 5.83 – 5.92 (1 H, m), 7.28 – 7.36 (5 H, m), 7.51 – 7.54 (1 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.3 Hz)	486
D-44		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.16 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.43 – 1.50 (2 H, m), 1.63 (4 H, br. s.), 2.39 – 2.53 (4 H, m), 2.54 – 2.62 (2 H, m), 2.78 – 2.90 (2 H, m), 3.46 (2 H, s), 3.99 – 4.12 (1 H, m), 5.82 – 5.93 (1 H, m), 7.28 – 7.36 (4 H, m), 7.50 – 7.56 (1 H, m), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz)	500
D-45		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.15 (6 H, dd, J=6.6, 0.8 Hz), 1.81 (4 H, br. s.), 2.58 (4 H, br. s.), 2.67 – 2.76 (2 H, m), 2.82 – 2.90 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.96 – 4.12 (1 H, m), 5.89 – 6.02 (1 H, m), 7.30 (3 H, m), 7.37 – 7.52 (3 H, m), 7.87 (2 H, d, J=7.8 Hz)	468
D-46		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1.14 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.41 – 1.50 (2 H, m), 1.58 – 1.67 (4 H, m), 2.40 – 2.52 (4 H, m), 2.53 – 2.61 (2 H, m), 2.78 – 2.89 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.98 – 4.10 (1 H, m), 5.90 – 6.00 (1 H, m), 7.27 – 7.34 (3 H, m), 7.38 – 7.49 (3 H, m), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz)	482

[0757] 実施例D-47からD-61のMS、HPLCの保持時間の測定結果を表5-1～表5-3に示す。

[0758]

[表5-1]

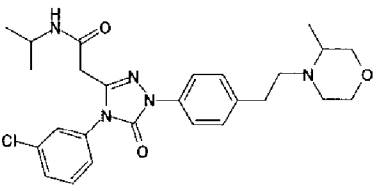
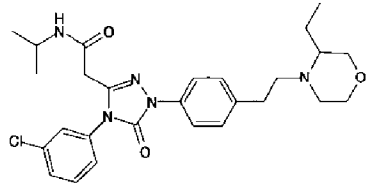
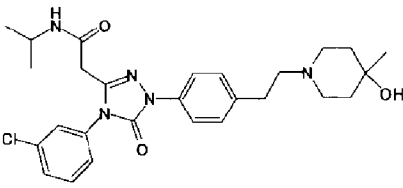
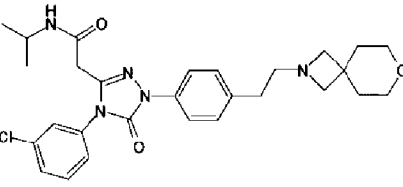
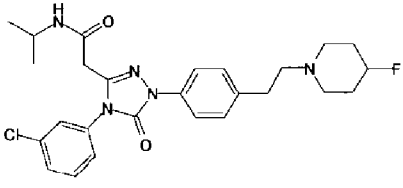
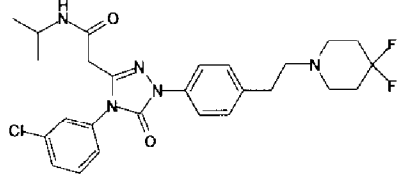
表 5 - 1

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-47		2 - 1	0.49	480
D-48		2 - 1	0.49	500
D-49		2 - 1	0.54	496
D-50		2 - 1	0.50	512
D-51		2 - 1	0.63	536
D-52		2 - 1	0.52	512

[0759]

[表5-2]

表 5 - 2

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-53		2 - 1	0.47	498
D-54		2 - 1	0.51	512
D-55		2 - 1	0.46	512
D-56		2 - 1	0.48	524
D-57		2 - 1	0.50	500
D-58		2 - 1	0.52	518

[0760]

[表5-3]

表 5 - 3

実施例	構造	LC-MSの測定条件	RT (min)	MS (ESI pos.) m/z([M+H] ⁺)
D-59		2 - 1	0.56	550
D-60		2 - 1	0.49	512
D-61		2 - 1	0.44	496

[0761] 試験例 1

・ V 1 b 受容体結合試験

293FT細胞 (イソピトロジェン) にヒトV1b受容体を一過性に発現させ、細胞を回収し、15mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH7.4、2mmol/L 塩化マグネシウム、0.3mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸、1mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸、250mmol/L ショ糖を含む) に再懸濁して粗膜標品とし、結合試験実施前まで-80℃にて保存した。結合試験の際は、この粗膜標品を50mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH7.4、10mmol/L 塩化マグネシウム、0.1% ウシ血清アルブミンを含む) にて希釈し、各被検化合物、及び [³H] AVP (最終濃度0.4~1nmol/L) と混合し、室温

で60分間インキュベーションした。被検化合物はDMSOにて段階的に希釈し、混合時の被検化合物の最終濃度は、 $0.01\text{ nmol/L} \sim 1\text{ }\mu\text{mol/L}$ である。インキュベーション後、混合溶液を0.3% ポリエチレンイミンを浸透させたGF/Cフィルターへと吸引濾過した。このGF/Cフィルターを乾燥させてシンチレーターを加えた後、トップカウント（パーキンエルマー社）を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定した。 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ の未標識AVP存在下での放射活性を0%とし、未標識AVP非存在下での放射活性を100%とする。各濃度の被検化合物存在化での放射活性より用量反応曲線を作成し、被検化合物の50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を算出した。本発明の化合物の IC_{50} 値は、 $0.1\text{ nM} \sim 1000\text{ nM}$ の範囲であった。その結果を表6-1～表6-2に示す。

[0762]

[表6-1]

表 6 - 1

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A-01	15	A-31	10 ~ 100	B-12	6.3
A-02	3.7	A-32	100 ~ 1000	B-13	8.9
A-03	10 ~ 100	A-33	100 ~ 1000	B-14	6.6
A-04	10 ~ 100	A-34	100 ~ 1000	B-15	31
A-05	10 ~ 100	A-35	100 ~ 1000	B-16	5.3
A-06	10 ~ 100	A-36	20	B-17	1.4
A-07	18	A-37	10 ~ 100	B-18	7.2
A-08	0.82	A-38	10	B-19	6.9
A-09	16	A-39	1.0	B-20	0.43
A-10	3.7	A-40	10 ~ 100	B-21	10 ~ 100
A-11	10	A-41	100 ~ 1000	B-22	10 ~ 100
A-12	17	A-42	6.3	B-23	10 ~ 100
A-13	10 ~ 100	A-43	0.49	B-24	100 ~ 1000
A-14	100 ~ 1000	A-44	0.16	B-25	10 ~ 100
A-15	2.4	A-45	34	B-26	100 ~ 1000
A-16	100 ~ 1000	A-46	100 ~ 1000	B-27	10 ~ 100
A-17	10 ~ 100	A-47	100 ~ 1000	B-28	<10
A-18	19	A-48	100 ~ 1000	B-29	10 ~ 100
A-19	10 ~ 100	A-49	100 ~ 1000	B-30	10 ~ 100
A-20	12	B-01	1.4	B-31	10 ~ 100
A-21	3.2	B-02	2.2	B-32	100 ~ 1000
A-22	2.6	B-03	100 ~ 1000	B-33	100 ~ 1000
A-23	11	B-04	7.4	B-34	100 ~ 1000
A-24	10 ~ 100	B-05	11	B-35	100 ~ 1000
A-25	14	B-06	3.3	B-36	10 ~ 100
A-26	3.4	B-07	4.3	B-37	<10
A-27	3.6	B-08	2.8	B-38	10 ~ 100
A-28	10 ~ 100	B-09	2.2	B-39	10 ~ 100
A-29	27	B-10	12	B-40	10 ~ 100
A-30	21	B-11	5.1	B-41	10 ~ 100

[0763]

[表6-2]

表 6 - 2

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
B-42	<10	D-08	10 ~ 100	D-38	10 ~ 100
C-01	21	D-09	10 ~ 100	D-39	10 ~ 100
C-02	13	D-10	7.1	D-40	100 ~ 1000
C-03	8.6	D-11	10 ~ 100	D-41	2.7
C-04	10 ~ 100	D-12	7.0	D-42	7.9
C-05	21	D-13	3.5	D-43	15
C-06	17	D-14	4.7	D-44	16
C-07	7.1	D-15	10 ~ 100	D-45	10 ~ 100
C-08	10 ~ 100	D-16	10 ~ 100	D-46	10 ~ 100
C-09	27	D-17	3.9	D-47	100 ~ 1000
C-10	6.5	D-18	1.5	D-48	10 ~ 100
C-11	3.9	D-19	10 ~ 100	D-49	100 ~ 1000
C-12	4.3	D-20	20	D-50	100 ~ 1000
C-13	16	D-21	7.5	D-51	100 ~ 1000
C-14	14	D-22	12	D-52	100 ~ 1000
C-15	22	D-23	3.3	D-53	10 ~ 100
C-16	100 ~ 1000	D-24	10 ~ 100	D-54	10 ~ 100
C-17	100 ~ 1000	D-25	100 ~ 1000	D-55	100 ~ 1000
C-18	9.0	D-26	4.4	D-56	10 ~ 100
C-19	2.2	D-27	5.3	D-57	10 ~ 100
C-20	10 ~ 100	D-28	10 ~ 100	D-58	10 ~ 100
C-21	14	D-29	10 ~ 100	D-59	100 ~ 1000
C-22	8.8	D-30	2.8	D-60	100 ~ 1000
D-01	15	D-31	2.9	D-61	10 ~ 100
D-02	10 ~ 100	D-32	17		
D-03	14	D-33	9.1		
D-04	100 ~ 1000	D-34	3.3		
D-05	2.5	D-35	18		
D-06	4.6	D-36	0.61		
D-07	5.5	D-37	12		

[0764] 試験例 2

・ V 1 b 受容体拮抗作用測定

CHO細胞 (ATCC) にヒト V 1 b 受容体を安定発現させた細胞を使用し、Ham's F-12 (10% FBS、0.5 mg/mL Geneticinを含む) にて培養した。試験前日に 96 well ポリDリジンコーティング黒プレートにて、1 well あたり 20,000 細胞数にて播種した。試験当日に培養液を除いた後、ロード用液 (1×HBSS、10 mmol/L HE

PES、0.1% ウシ血清アルブミン、1.25 mmol/L Probenecid、0.02% Pluronic F-127、1.5 μ mol/L Fluor-4-AM、pH 7.4) を添加し、CO₂インキュベーター内で1時間インキュベーションした。インキュベーション後、上記のロード用液を除き、各被検化合物を含む試験溶液 (1×HBSS、10 mmol/L HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン、1.25 mmol/L Probenecid、pH 7.4) を加え、CO₂インキュベーター内で30分間インキュベーションした。被検化合物はDMSOにて段階的に希釈し、測定時の被検化合物の最終濃度は、0.1 nmol/L ~ 1 μ mol/Lとなる。インキュベーション後、FDSS (浜松ホトニクス社) にて蛍光値の測定とAVPの添加を行った。AVPは、測定時の最終濃度が2.5 nmol/Lとなるように添加した。この濃度は、AVPによる最大反応の70~80%を示す濃度である。被検化合物およびAVPを添加しないwellの蛍光値を0%とし、被検化合物の添加がなく、AVPのみを添加するwellの蛍光値を100%とする。各濃度の被検化合物存在下でのAVP添加後の蛍光値より用量反応曲線を作成し、50%阻害濃度 (IC₅₀値) を算出した。その結果を表7に示す。

[0765] [表7]

表 7

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A-02	3.2
B-02	10
C-12	32
D-01	21
D-13	13
D-14	12
D-18	0.65

産業上の利用可能性

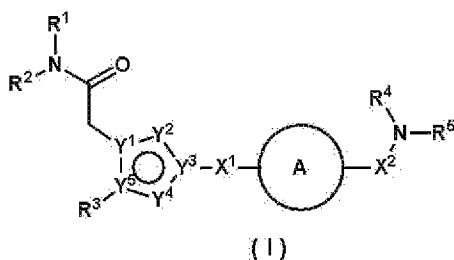
[0766] 本発明により、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の治療又は予防剤を提供することが可能となる。

請求の範囲

[請求項1]

式 (1)

[化1]



[式 (1) 中、

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

R²は、水素原子、又はC₁₋₅アルキルを示し；

R³は、アリール、又はヘテロアリール（該アリール、及びヘテロアリールは、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示し；

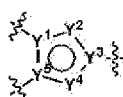
R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル、又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒

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

下記式（ α ）で表される置換されても良いアゾール環は、

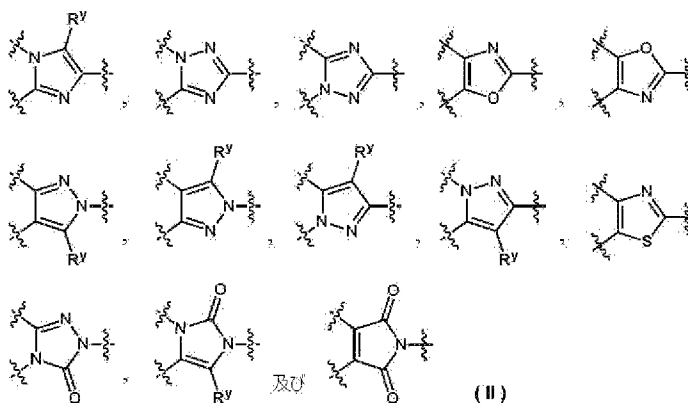
[化2]



(α)

下記式群（I I）のいずれかの構造を示し；

[化3]



i) X^1 が、単結合、又は式 $-CO-$ のとき、

X^2 は、 $-C_{1-5}$ アルキレンー、又は $-O-C_{1-5}$ アルキレンーを示し；

ii) X^1 が、式 $-CONR^{x1}-$ のとき、

X^2 は、単結合を示し；

R^{x1} は、水素原子、又は C_{1-5} アルキルを示し；

A環は、ベンゼン環、6員の芳香族複素環（該ベンゼン環及び6員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）、窒素原子を1～2個含む4～8員の飽和若しくは部分不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、1個のオキソで置換されてもよい。）、又は C_{3-7} シクロアルカンを示す]

で表されるアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2]

上記式（I）において、

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

又は R^4 及び R^5 が、隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、 C_{1-5} アルキル（該 C_{1-5} アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、 C_{1-5} アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、 C_{2-5} アルカノイル、オキソ、アミノカルボ

ニル、モノ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル、ジ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよく、さらに該 4～8 員の飽和若しくは不飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。)、 2-オキサー 6-アザスピロ [3. 3] ヘプター 6-イル、又は 7-オキサー 2-アザスピロ [3. 5] ノナー 2-イルを形成する、請求項 1 に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3]

上記式 (I) において、

X^1 が、単結合であり；

X^2 が、 $-C_{1-5}$ アルキレン-、又は $-O-C_{1-5}$ アルキレン-であり；

A 環が、ベンゼン環、6 員の芳香族複素環（該ベンゼン環及び 6 員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよい。）、又は窒素原子を 1～2 個含む 4～8 員の飽和若しくは不飽和複素環（該 4～8 員の飽和若しくは不飽和複素環は、1 個のオキソで置換されてもよい。）である請求項 1 又は 2 に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項4]

上記式 (I) において、

A 環が、ベンゼン環、又は 6 員の芳香族複素環（該ベンゼン環及び 6 員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよい。）である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項5]

上記式 (I) において、

A 環が、ベンゼン環、又はピリジン環（該ベンゼン環及びピリジン環は、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルコキシから選ばれる 1～2 個の基で置換されてもよい。）である請求項 1～4 いずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項6]

上記式 (I) において、

R¹が、C₁₋₅アルキルであり；

R²が、水素原子であり；

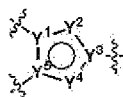
R³が、フェニル又はピリジル（該フェニル及びピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である請求項1～5いずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項7]

上記式（I）において、

下記式（α）で表される置換されても良いアゾール環が、

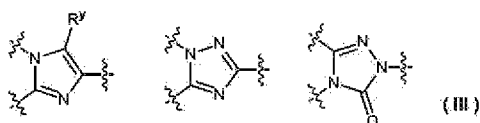
[化4]



（α）

下記式群（III）のいずれかの構造であり；

[化5]



R⁴が、水素原子、又はメチル基である請求項1～6いずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項8]

上記式（I）において、

X¹が、単結合であり；

X²が、エチレン、又はメチルエチレンであり；

R⁴及びR⁵が隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C₁₋₅アルコキシ、ハロ

ゲン原子、シアノ、 C_{2-5} アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和又は不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプター6-イルを形成する請求項1～7いずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項9]

上記式(1)において、

R^4 及び R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい5員又は6員の飽和複素環(該6員の飽和複素環は、ヒドロキシ及び C_{1-5} アルキルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該6員飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプター6-イルを形成する請求項1～8いずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

[請求項10]

請求項1～9のいずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項11]

請求項1～9のいずれか一項に記載のアゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤。