明　細　書

発明の名称 ： ヘテロ環酢酸アミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、殊に認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用なヘテロ環酢酸アミド化合物に関する。

背景技術

[0002] ドパミン受容体は、中枢神経系に存在するGタンパク質共役受容体の一種である。ドパミン受容体は、ドパミンD1受容体様ファミリー、及びドパミンD2受容体様ファミリーに区分されている。ドパミンD1受容体様ファミリーにはドパミン受容体のうちドパミンD1及びD5受容体が属する。また、ドパミンD2受容体様ファミリーにはドパミンD2、D3及びD4受容体が属する。

[0003] ドパミンD1受容体は、促進性のGタンパク質であるGαsと共役してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内のcAMPの産生を亢進してプロテインキナーゼA活性を促進し、種々の機能を発揮するという報告がある(Medicinal Research Reviews, 2009年, 29(2), p.272－294)。

[0004] 統合失調症患者において、前頭前野という前頭葉の一部でドパミンD1受容体が有意に低下していること、さらにそのドパミンD1受容体の低下の程度が、統合失調症陰性症状の強さや前頭葉機能のテストであるウィスコンシンカード分類課題の成績と相関したことから、前頭前野のドパミンD1受容体の低下が、認知機能障害や統合失調症陰性症状に重要な役割を果たすことを示唆する報告がある(Nature, 1997年, Feb 13, 385(6617), p.634－636)。

[0005] 認知機能障害モデルにおいて、ドパミンD1受容体アゴニストが有用であるという報告がある(European Neuropsychopharmacology, 2009年, 19(6), p.440－450; Psychopharmacology, 2010年, 210(3), p.407－418; Molecular Pharmacology, 2007年, 71(6), p.1598－1609)。

[0006] 統合失調症陰性症状に、ドパミンD1受容体が関連するという報告もある(The American Journal of Psychiatry, 2002年, 159(5), p.761－767; Pharmacopsychiatry, 2006年, 39(3), p.115－116)。

[0007] 従って、ドパミンD1受容体アゴニストは前頭前野のドパミンD1受容体を刺激し、認知機能障害や統合失調症陰性症状を改善できる薬剤として期待される。

[0008] ドパミンD1受容体アゴニストは、パーキンソン病(Current Opinion in Investigational Drugs, 2001年, 2(11), p.1582－1591) やアルツハイマー病(The Journal of Biological Chemistry, 2011年, 286(5), p.3270－3276)への適応の可能性を示唆する報告がある。

[0009] また、ドパミンD1受容体アゴニストは、ハンチントン病(Neurodegenerative Diseases, 2011年, 8(4), p.230－239)や薬物依存(Neuroscience Letters, 2012年, 513(2), p.214－218)の、各動物モデルで有効性を示した報告がある。

[0010] さらに、ドパミンD1受容体アゴニストは、注意欠陥多動性障害(ADHD)における認知機能障害(Neuropsychologia, 2013年, 51(2), p.235－266)への適応の可能性も示唆されている。

[0011] 従って、ドパミンD1受容体を刺激する化合物は認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の疾患の予防及び／又は治療薬として有望であると考えられる。

[0012] ドパミンD1受容体アゴニストは末梢の降圧剤としても用いられることがある(The New England Journal of Medicine, 2001年, 345(21), p.1548)。一方、例えば、ドパミンD1受容体アゴニストであるジヒドレキシジンは、血圧に対する副作用を有するという報告がある(Clinical Neuropharmacology, 1998年, 21(6),p.339－343)。

[0013] Gタンパク質共役受容体は創薬の重要なターゲットとして長年研究されている。近年多くのGタンパク質共役受容体は、オルソステリックなリガンド部位とは異なるアロステリック部位も有することが明らかになった(ACS Chemical

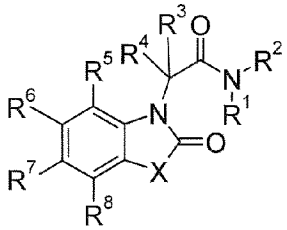
Biology, 2008年, 3(9), p.530－541)。そこで、創薬標的としてGタンパク質共役受容体におけるアロステリック部位をターゲットとした創薬研究が活発になってきている(British Journal of Pharmacology, 2012年, 165(6), p.1659－1669)。

[0014] ポジティブアロステリックモジュレーター(以下、PAMということがある)とは、受容体に対し、内因性リガンドが結合する部位とは異なる部位に結合して受容体機能を増強する化合物である。PAMは、それ自体では受容体機能を増強しないが、リガンド存在下において、受容体機能を増強する。

[0015] 従って、ドパミンD1受容体PAM（以下、D1 PAMということがある)は、ドパミンD1受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有し、認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療に用いることができ、ドパミンD1受容体アゴニストと比較して副作用の少ない薬物として有用であると期待されている。

[0016] 特許文献１では式(A)の化合物がベンゾジアゼピンω_3受容体アゴニスト作用を有することが報告されている。請求項には抗不安又は抗うつ剤と記載されている。しかし本発明化合物の具体的な開示はない。

[化1]

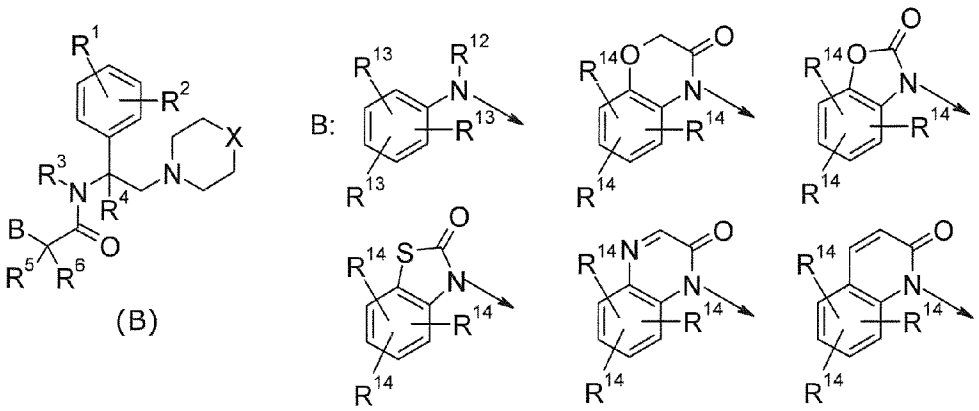


(A)

(式中、R^1及びR^2は各々独立して、H、置換されてもよいアルキル基等を表す。Xは0、S、NR^{10}、又は$CR^{11}R^{12}$を表す。他の記号は当該公報参照。)

[0017] 特許文献２では式(B)の化合物がウロテンシンＩＩアンタゴニスト及び阻害作用を示し、うっ血性心不全等に有用であることが報告されている。

[化2]

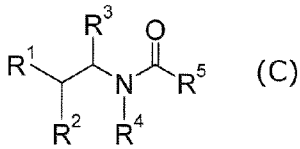


(B)

(式中の記号は当該公報参照。)

[0018] 特許文献３では式(C)の化合物がカンナビノイド1アンタゴニスト及び／又は逆アゴニスト作用を示し、中枢作用性薬剤等として有用であることが報告されている。

[化3]

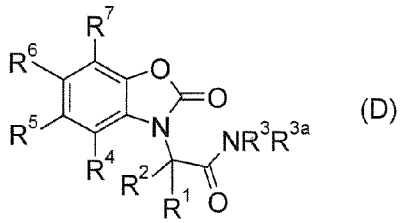


(C)

(式中、R^1、R^2はそれぞれアルキル、シクロアルキル、アリール、アリール－アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－アルキル等である。他の記号は当該公報参照。)

[0019] 特許文献４では式(D)の化合物が運動障害及び／又は運動変動の治療及び／又は予防に有用であることが報告されている。

[化4]

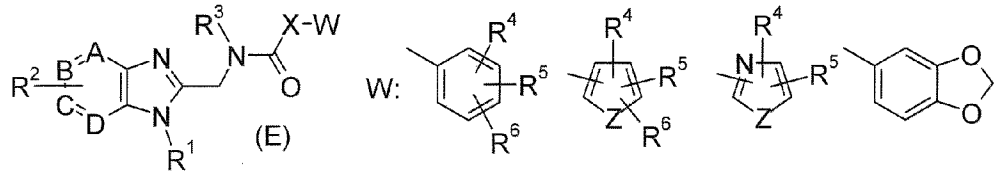


(D)

(式中、R^3、R^{3a}はそれぞれH又は無置換C_{1-4}アルキルである。他の記号は当該公報参照。)

[0020] 特許文献５では式(E)の化合物が$GABA_A$モジュレーターとして、不安、うつ、認知機能障害等の治療及び／又は予防に有用であることが報告されている。

[化5]



(式中、A、B、C、Dは、N又はCHである。Xは、結合、CH_2、又はCHCHである。R^1はPh、C_{1-6}アルキル等である。他の記号は当該公報参照。)

先行技術文献

特許文献

[0021] 特許文献1：国際公開第２００５／０８０３３４号

特許文献2：国際公開第２００８／０１１５５１号

特許文献3：国際公開第０３／０７７８４７号

特許文献4：国際公開第２００５／１１８５６１号

特許文献5：国際公開第００／５９９０５号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

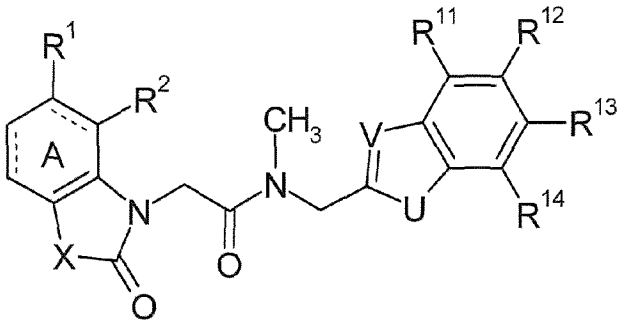
[0022] 医薬組成物、殊に認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0023] 本発明者らはドパミンD1受容体に対しポジティブアロステリックモジュレート作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明のヘテロ環酢酸アミド化合物がドパミンD1受容体に対しポジティブアロステリックモジュレート作用を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化6]



(I)

(式中、

環Aは、ベンゼン環であり、

R^1は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、

R^2は、H又はハロゲンであり、

R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}は、それぞれ同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、－O－低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、

Uは、NR^{15}又はOであり、

Vは、CH又はNであり、

ここでUがOである場合、VはNであり、

R^{15}は、H、低級アルキル、又は－低級アルキレン－OHであり、

Xは、Oである。)

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0024] また、本発明は式(I)の化合物又はその塩を含有する認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。

なお、当該医薬組成物は式(I)の化合物又はその塩を含有する認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療剤を包含する。

また、本発明は、

(1)認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用、

(2)認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療のための式(I)の化合物又はその塩の使用、

(3)認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療のための式(I)の化合物又はその塩、及び、

(4)式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療方法、に関する。

[0025] なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0026] 式(I)の化合物又はその塩は、ドパミンD1受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有し、認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0027] 以下、本発明を詳細に説明する。本明細書中の定義において「アルキル」及び「アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の飽和炭化水素鎖を意味する。

[0028] 「低級アルキル」とは、炭素数が1～6(以下C_{1-6}ともいう)のアルキル、例えばメチル、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、n-ヘキシル等である。別の態様としてはC_{1-4}アルキルであり、また別の態様としてはメチル又はエチルであり、さらに別の態様としてはメチルである。

[0029] 「低級アルキレン」とは、C_{1-6}のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン等である。別の態様としてはC_{1-4}アルキレンであり、また別の態様としてはエチレン又は2,2-ジメチルエチレンであり、さらに別の態様としてはエチレンである。

[0030] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

[0031] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルである。別の態様としては1～5個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルであり、また別の態様としてはCF_3である。

[0032] 「シクロアルキル」とは、C_{3-10}の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。別の態様としてはC_{3-6}シクロアルキルであり、また別の態様としてはシクロプロピルである。

[0033] 本発明のある態様を以下に示す。

(1) 式(I)において、R^1がハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。別の態様としては、R^1がハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。また別の態様としては、R^1がハロゲンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R^1がClである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、R^1がハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。他の態様としては、R^1がCF_3である化合物又はその塩。さらに他の態様としては、R^1がOCF_3である化合物又はその塩。

(2) 式(I)において、R^2がH又はFである化合物又はその塩。別の態様としては、R^2がHである化合物又はその塩。また別の態様としては、R^2がハロゲンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R^2がFである化合物又はその塩。

(3) 式(I)において、R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}がそれぞれ同一又は互いに異なって、

H、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。別の態様としては、R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}がそれぞれ同一又は互いに異なって、H、ハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。また別の態様としては、R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}がそれぞれ同一又は互いに異なって、H又はハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R^{12}がハロゲン又はハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}が、Hである化合物又はその塩。他の態様としては、R^{12}がハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである化合物又はその塩。また他の態様としては、R^{12}がハロゲンであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである化合物又はその塩。さらに他の態様としては、R^{12}がハロゲン又はCF_3であり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである化合物又はその塩。またさらに他の態様としては、R^{12}がCF_3であり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}が、Hである化合物又はその塩。

(4) 式(I)において、UがNR^{15}であり、VがNである化合物又はその塩。

(5) 式(I)において、R^{15}がH又は－低級アルキレン－OHである化合物又はその塩。別の態様としては、R^{15}がHである化合物又はその塩。また別の態様としては、R^{15}が－低級アルキレン－OHである化合物又はその塩。

(6) 式(I)において、上記(1)～(5)に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0034] 上記(6)における態様の組み合わせである化合物の例として、以下が挙げられる。

(7) 式(I)において、R^1がハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}がそれぞれ同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。

(8) R^{15}がH、又は－低級アルキレン－OHである(7)の化合物又はその塩。

(9) R^1がハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである(8)の化合物又はその塩。

(10) R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}が、それぞれ同一又は互いに異なって、H、ハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである(9)の化合物又はその塩。

(11) R^{12}がハロゲン又はハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである(10)の化合物又はその塩。

(12) R^{12}がハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである(10)の化合物又はその塩。

(13) R^{12}がハロゲンであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである(10)の化合物又はその塩。

(14) R^{12}がハロゲン又はCF_3であり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである(10)の化合物又はその塩。

(15) R^{12}がCF_3であり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHである(10)の化合物又はその塩。

(16) 式(I)において、R^1がハロゲンであり、R^2がHであり、R^{12}がハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHであり、UがNR^{15}であり、VがNであり、R^{15}がHである化合物又はその塩。

(17) 式(I)において、R^1がハロゲンであり、R^2がハロゲンであり、R^{12}がハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHであり、UがNR^{15}であり、VがNであり、R^{15}がHである化合物又はその塩。

(18) 式(I)において、R^1がハロゲンであり、R^2がHであり、R^{12}がハロゲンであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}がHであり、UがNR^{15}であり、VがNであり、R^{15}がHである化合物又はその塩。

[0035] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド、

N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド、

2-(5-クロロ-4-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド、

N-[(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド、又は、
N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチル-2-[2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]アセトアミド。

[0036] 本発明に包含される具体的化合物の例の別の態様として、以下の化合物が挙げられる。
2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド 塩酸塩、
2-(5-クロロ-4-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド、又は、
N-[(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド。

[0037] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物には、不斉炭素原子を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0038] さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, p.2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0039] また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0040] さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0041] 「ポジティブアロステリックモジュレート作用」とは、受容体に対し、内因性リガンドが結合する部位とは異なる部位に結合して受容体機能を増強する作用を意味する。

「ポジティブアロステリックモジュレーター」とは、ポジティブアロステリックモジュレート作用を有する化合物を意味する。例えば、試験例1において、ドパミン用量反応曲線を左方シフトさせる化合物を意味する。

PAMは、それ自体では受容体機能を増強しないが、リガンド存在下において、受容体機能を増強する。

[0042] なお、本明細書中の疾患名は、WHO(世界保健機関)の国際疾病分類である「ICD10」、米国精神医学会(APA)の精神診断の統計の手引第5版(DSM-5)、及び／又は、日本神経学会ガイドラインも参考にしている。

[0043] 「統合失調症」は、認知、情動、意欲、行動、自我意識など、多彩な精神機能の障害を特徴とする疾患である。その症状は、陽性症状と陰性症状、及

び認知機能障害に分類される。陽性症状は、例えば、幻覚、妄想などの症状である。陰性症状は、例えば、社会的引きこもりや情動の平板化である。認知機能障害は、例えば、形式的思考障害、遂行記憶機能不全である。

本明細書において「統合失調症陰性症状」とは統合失調症における陰性症状を意味する。

[0044] (製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0045] 本明細書において、以下の略号を用いることがある。

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド、EtOAc＝酢酸エチル、EtOH＝エタノール、Hex＝ヘキサン、MeCN＝アセトニトリル、MeOH＝メタノール、THF＝テトラヒドロフラン。

nBuLi＝n-ブチルリチウム、CDI＝1,1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール)

、DCC＝N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、DBU＝1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、DIPEA＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMAP＝N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DMSO＝ジメチルスルホキシド、DPPA＝ジフェニルリン酸アジド、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、HOBt＝1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、KOtBu＝カリウムtert-ブトキシド、NMM＝N-メチルモルホリン、NMP＝N-メチル-2-ピロリドン、Pd/C＝パラジウム担持炭素、TEA＝トリエチルアミン、TFA＝トリフルオロ酢酸、WSC.HCl＝N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩。

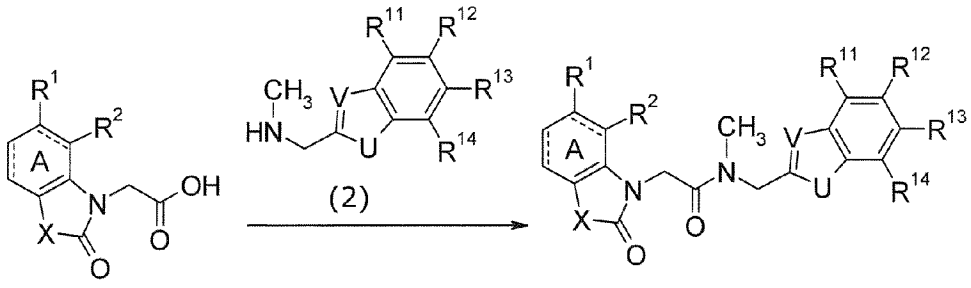
brine＝飽和NaCl水溶液、$MgSO_4$＝無水硫酸マグネシウム、Na_2SO_4＝無水硫酸ナトリウム。

[0046] 本明細書中の構造式や基において以下の略号を用いることがある。

Boc＝tert-ブトキシカルボニル、tBu＝tert-ブチル、Et＝エチル、Me＝メチル、MOM＝メトキシメチル、TBDMS＝tert-ブチルジメチルシリル。

[0047] (第1製法)

[化7]



式(I)の化合物は、化合物(1)と化合物(2)とのアミド化により製造できる。

この反応では、化合物(1)と化合物(2)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、THF等のエーテル類、DMF、NMP、

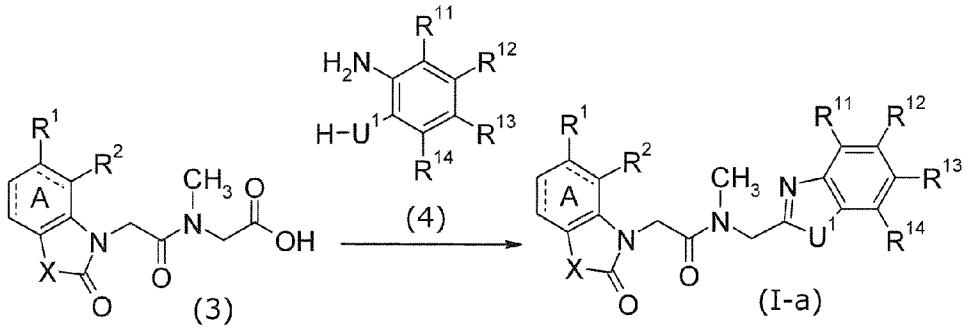
DMSO、EtOAc、MeCN又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、WSC.HCl、DCC、CDI、DPPA、$POCl_3$が挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤(例えば、HOBt)を用いることが反応に好ましい場合がある。TEA、DIPEA若しくはNMM等の有機塩基、又はK_2CO_3、Na_2CO_3若しくはKOH等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0048] また、化合物(1)を反応性誘導体へ変換した後に化合物(2)と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、$POCl_3$、$SOCl_2$、$(COCl)_2$等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、HOBt等と縮合して得られる活性エステルが挙げられる。添加剤としてDMAP等の塩基を用いることができる。これらの反応性誘導体と化合物(2)との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-78℃～60℃で行うことができる。

なお参考文献として、S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第２版、第１巻、Academic Press Inc.、１９９１年、あるいは日本化学会編、「第５版　実験化学講座(第16巻)」、丸善、２００５年などを挙げることができる。

[0049] (第２製法)

[化8]



(式中、U^1はNH又はOを示す。以下同様。)

式(I-a)の化合物は、化合物(3)と化合物(4)とのアミド化、及びそれに続く

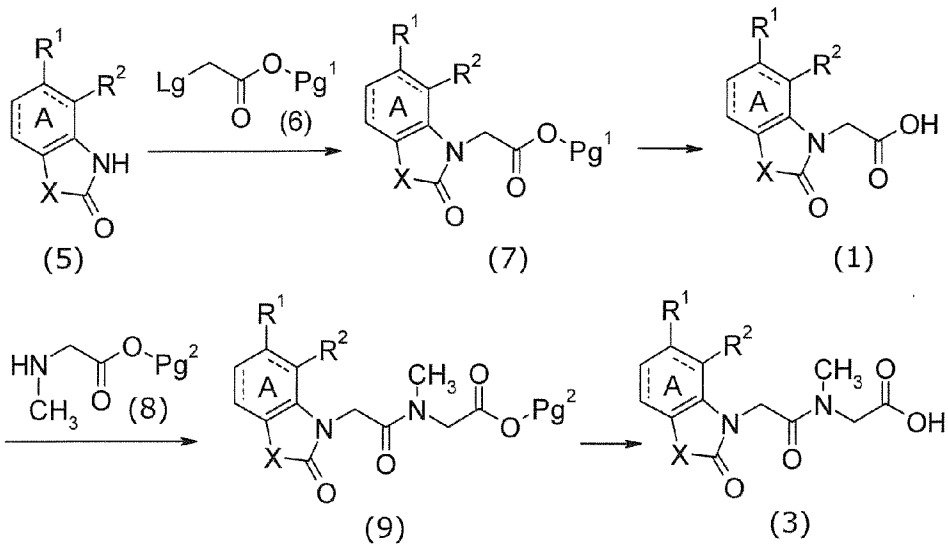
環化反応により製造できる。アミド化の反応条件は第１製法と同様である。環化反応は酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、芳香族炭化水素類等の溶媒中、又は無溶媒下、加熱下で撹拌して行うことができる。

[0050]（原料化合物の製造）

上記製造法における原料化合物は、例えば下記の方法、後述の製造例に記載の方法、公知の方法、あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0051]（原料合成１）

[化9]



（式中、Lgは脱離基を、Pg^1及びPg^2は保護基を示す。以下同様。）

化合物(3)は、化合物(5)を出発原料にして製造できる。

化合物(7)は、化合物(5)と化合物(6)により製造できる。脱離基の例としてはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。保護基の例としてはMe、Et、tBu等が挙げられる。本反応では、化合物(5)と化合物(6)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～80℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF等のエーテル類、

ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN、及び、アセトン、及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、TEA、DIPEA、DBU、nBuLi等の有機塩基、K_2CO_3、Na_2CO_3、NaH、KOtBu等の無機塩基が挙げられる。塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下での反応が有利な場合がある。

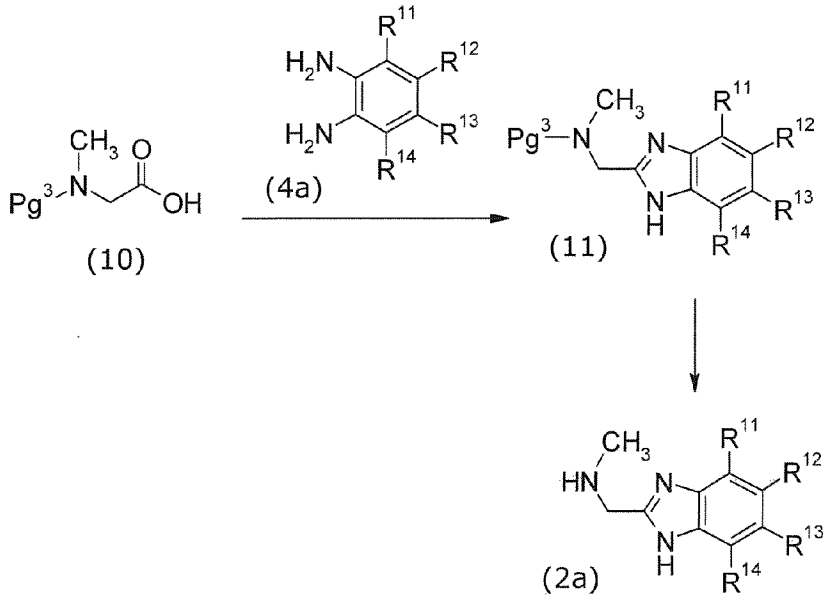
化合物(1)は、化合物(7)を脱保護して製造できる。脱保護は例えば「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」第4版、2006年を参照して行うことができる。

化合物(9)は、化合物(1)と化合物(8)とのアミド化により製造できる。本反応は第１製法と同様の条件を用いることができる。

化合物(3)は、化合物(9)を脱保護して製造できる。

[0052]（原料合成２）

[化10]



（式中、Pg^3は保護基を示す。以下同様。）

化合物(2a)は、化合物(10)を出発原料にして製造できる。

化合物(11)は、化合物(10)と化合物(4a)とのアミド化、及びそれに続く環化反応により製造できる。アミド化の反応条件は第１製法と同様である。

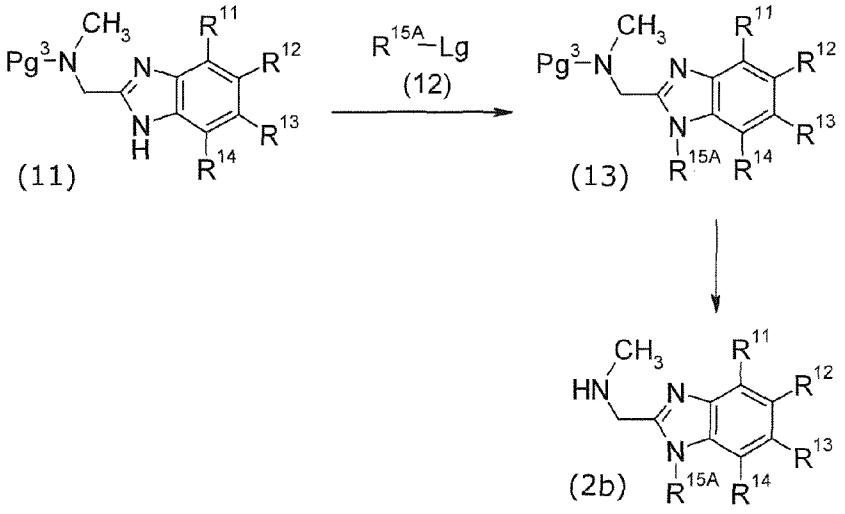
環化反応については、酢酸等の酸を溶媒として、50℃～90℃で、1時間～5

日間撹拌することにより製造できる。保護基の例としては、上記反応条件だけでなく、化合物(11)又は化合物(2a)自体が分解しない基であればよく、特に限定はされないが、例としてBoc基等が挙げられる。

化合物(2a)は、化合物(11)を脱保護して製造できる。

[0053] (原料合成３)

[化11]



(式中、R^{15A}は、低級アルキル、又は－低級アルキレン－OPg^4を示す。Pg^4は保護基を示す。)

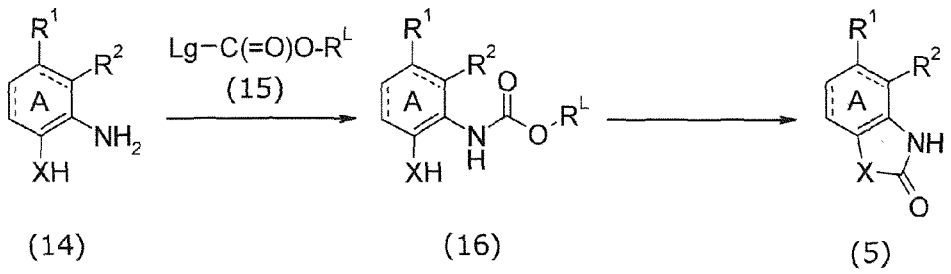
化合物(2b)は、化合物(11)を出発原料にして製造できる。

化合物(13)は、化合物(11)及び化合物(12)から製造できる。製造方法はアルキル化であり、原料合成1における化合物(5)及び化合物(6)から化合物(7)の製造方法と同様にして製造できる。

化合物(2b)は、化合物(13)を脱保護して製造できる。

[0054] (原料合成４)

[化12]



(式中、R^Lは低級アルキルを示す。)

化合物(5)は、化合物(14)を出発原料にして製造できる。

化合物(16)は、化合物(14)と化合物(15)とのカルバメート化により製造できる。本反応では、化合物(14)を、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、室温下、室温～加熱下、若しくは加熱還流下で、TEA、DIPEA、ピリジン若しくはNMM等の塩基の存在下、化合物(15)と、0.1時間～10時間撹拌する。

化合物(5)は、化合物(16)の環化反応により製造できる。本反応では、化合物(16)を、DMF等の反応に不活性な溶媒中、50℃～150℃で、K_2CO_3、Na_2CO_3若しくはKOH等の無機塩基の存在下、通常0.1時間～5日間撹拌する。

[0055] 式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0056] 式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0057] (略号)

本明細書の試験例において、下記の略号を用いることがある。

ATCC＝アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関、CHO細胞＝チャイニーズハムスターの卵巣細胞、FBS＝ウシ胎児血清、IBMX＝3-イソブチル-1-メチルキサンチン、MTX＝メトトレキサート、αMEM＝リボヌクレオチド非含有L-アラニル及びL-グルタミンを含有するアルファ変法イーグル最小必須培地、NMDA＝N-メチル-D-アスパラギン酸。

[0058] (材料)

試験例1に用いた緩衝液の組成を示す。

アッセイ用緩衝液＝1μM IBMXを含有するαMEM。

希釈用緩衝液＝1μM IBMX及び0.8mMアスコルビン酸を含有するαMEM。

[0059] 試験例１　ポジティブアロステリックモジュレート活性の評価

本発明化合物のポジティブアロステリックモジュレート活性は、ドパミン用量反応曲線の左方シフトの割合により評価した。

左方シフトとは、用量の対数を横軸(X軸)とし反応(本試験ではcAMP濃度)を縦軸(Y軸)としたドパミンの用量反応曲線が、ポジティブアロステリックモジュレーターの投与によりX軸の負の方向に平行移動したことを意味する。

[0060] (ヒトのドパミンD1受容体安定発現細胞の樹立)

ヒトのドパミンD1受容体(アクセッション番号：NM_000794.3)のコード配列はPCRにより増幅し、pEF-BOS ベクターにサブクローニングした。得られた構築物はCHO(-dhrf)細胞(ATCC 番号：CRL-9096)にリポフェクトアミン2000(Invitrogen社)を用いてトランスフェクションした。安定的にトランスフェクションされたクローンは100nM MTXを用いた選択により得られた。得られた細胞クローンは、10% FBS、1mg/mL ペニシリン及び1U/ストレプトマイシンを含有するαMEMで維持した。

[0061] (試験方法)

(1)本発明化合物を添加したドパミンの用量反応曲線

被験薬物を添加したドパミンの用量反応曲線は下記の実験を行い、作成した。

被験薬物の段階希釈溶液はアッセイ用緩衝液を用いて調製した(濃度0.48～40 μM、3倍希釈)。黒色384ウェルプレート(Becton Dickinson社)に、上記の被験薬物の段階希釈溶液を2.5 μLずつ分注した。

ヒトのドパミンD1受容体安定発現CHO細胞を5000個/ウェルの密度で各ウェル5μLずつ播種し、プレート用遠心機(05PR-22、日立社、800 rpm)で遠沈後に10分間静置した。

ドパミンの段階希釈用液は、ドパミン(Sigma社)のDMSO溶液を希釈用緩衝液を用いて調製した(濃度0.018～13.2 μM、3倍希釈)。プレートの各ウェルにドパミンの段階希釈溶液を2.5 μLずつ分注した。プレートシェーカー(Sanko Junyaku(mx-5)社)を用いてプレートを撹拌後、室温で20分間静置した(最終濃度：被験薬物0～10μM、ドパミン0～3.3 μM、3倍希釈)。

cAMPはcAMP femto 2キット(セティ・メディカルラボ社)を用いて、キットに添付された資料に記載の方法で定量した。上述のプレートの各ウェルに、キット試薬cAMP-d2液及びキット試薬Anti cAMP－Cryptate液をそれぞれ5 μL添加し、反応を停止した。プレートは室温で1時間インキュベートした後、プレートリーダー(2103 multilabel Reader (登録商標EnVision)、PerkinElmer社)を用いて蛍光強度を測定した(励起波長320nm、蛍光波長665nm)。

対照群として、ドパミンを添加しないウェルを0%とし、ドパミン最終濃度3.3μMのウェルを100%とした。

(2)ドパミンの用量反応曲線

ドパミンの用量反応曲線は、被験薬物を無添加にして(1)と同様に実験を行い、作成した。

[0062](データ解析)

上記試験の結果、本発明化合物を添加したドパミンの用量反応曲線(1)が、ドパミンの用量反応曲線(2)を基準として、左方シフトすることが判明した。ドパミンの用量反応曲線(1)は、本発明化合物の濃度を増やすと左方シフトの割合が大きくなった。

なお、ドパミン用量が0の場合、本発明化合物を添加してもアゴニスト作用を示さなかった。

以上より、本発明化合物がポジティブアロステリックモジュレート活性を有することが判明した。

被験薬物の活性を定量的に比較するため、活性指標としては、EC_{50} 2-fold potentiationを用いた。

本明細書において、「EC_{50} 2-fold potentiation」とは、上記ドパミンの用

量反応曲線(2)におけるEC_{50}を2倍に増強させる被験薬物濃度である。

各濃度の被験薬物存在下でのドパミン用量曲線(1)から、その被験薬物濃度でのEC_{50}を得た。EC_{50} 2-fold potentiationは、被験薬物の濃度とEC_{50}との相関から、一次関数（直線）による外挿により算出した。

なお、EC_{50}値は、ドパミンの用量反応曲線(1)及び(2)から、非線形回帰分析を用いて算出した。

例えば、ドパミンの用量反応曲線(2)におけるEC_{50}が0.064 μMであった場合、各濃度の被験薬物存在下でのドパミンの用量反応曲線(1)におけるEC_{50}と被験薬物濃度との一次関数から外挿されたEC_{50}が0.032 μMになる被験薬物濃度がEC_{50} 2-fold potentiationである。

[0063] 本発明のいくつかの代表的な実施例化合物の結果を表1に示す。表中、Exは実施例化合物番号、Data1は上記で定義した活性指標であるEC_{50} 2-fold potentiation (μM)を示す。

[0064] [表1]

Ex	Data1	Ex	Data1	Ex	Data1
1	0.46	17	0.47	30	0.27
7	0.10	20	0.44	31	1.1
12	1.0	22	0.39	34	0.99
14	1.7	25	0.45	37	0.30
15	0.74	26	0.37	39	0.40
16	0.62	27	0.46		

[0065] 試験例２ Y字迷路試験(Y-maze試験)：認知機能障害に対する改善効果

本発明化合物の認知機能障害に対する改善効果を、自発交替行動の実験系であるY字迷路試験を用いて評価した。

[0066] (実験装置)

Y字迷路は一本のアームの長さが40cm、壁の高さが13cm、床の幅が3cm、上部の幅が10cmの3本の走路がそれぞれ120度でY字状に接合する迷路を用いた。

[0067] (試験方法)

5～6週齢のddY系雄性マウス(n=8)に、Y字迷路試験開始の1時間前に被験薬物を単回経口投与し、さらに、Y字迷路試験開始の20分前に認知機能障害を引

き起こすNMDA受容体拮抗薬であるMK-801(Sigma社)を0.15 mg/kgの用量で腹腔内投与した。

なお、対照群のマウスには、被験薬物の代わりにvehicle(0.5%メチルセルロース)を用い、さらに、MK-801ではなく生理食塩水を用いた。

MK-801対照群のマウスには、被験薬物の代わりにvehicle(0.5%メチルセルロース)を用いた。

上述のマウスをY字迷路におけるいずれかの走路の末端に置いた後に8分間自由に探索させ、マウスが侵入した走路とその順序を記録した。マウスが測定時間内に進入した回数を数えて、これを総進入数とした。この内で異なる3本の走路に連続して侵入した組み合わせ(例えば、3本のアームをそれぞれa、b、cとした際に、進入したアームの順番がabccbacabの場合は重複も含めて4とカウントした)を自発交替行動数とした。自発交替行動率は、計算式：

自発交替行動率＝自発交替行動数／(総エントリー数 － 2)× 100

で算出した自発交替行動率を自発交替運動の指標とした。

この指標値が高い程、短期記憶が保持されていたことを示す。

[0068] (データ解析)

測定値は群毎に平均値±標準誤差で表した。対照群とMK-801対照群との有意差検定はスチューデント(Student)のt検定で行った。また、被験薬物投与群とMK-801対照群との有意差検定は、ダネット(Dunnett)型多重比較検定で行い、被験薬物の学習障害改善作用を判定した。各検定においてP<0.05であれば有意差があると判断した。

[0069] 本発明のいくつかの代表的実施例化合物が自発交替行動を有意に改善した結果を下記表に示す。表中、Exは実施例化合物番号を示し、Data2は有効濃度を示す。

[0070] [表2]

Ex	Data2	Ex	Data2
1	0.1 mg/kg	20	1.0 mg/kg

[0071] 上記試験の結果から、本発明化合物は認知機能障害、統合失調症陰性症状

、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存の予防及び／又は治療等に使用しうる。

[0072] 式(I)化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0073] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、１種又は２種以上の有効成分を、少なくとも１種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はEtOHを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0074] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばEtOHのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の

注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0075] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0076] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0077] 通常経口投与の場合、１日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを１回であるいは２回～４回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、１日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、１日１回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを１日１回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0078] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である１種またはそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

[0079] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与

、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0080] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0081] 実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx＝製造例番号、Ex＝実施例番号、Syn＝同様の方法で製造した実施例番号、PSyn＝同様の方法で製造した製造例番号、Str＝構造式、DAT＝物理化学的データ、APCI+＝APCI-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M+H)^+$を表す)、APCI/ESI+＝APCI/ESI-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M+H)^+$を表す)、EI+＝EI-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M)^+$を表す)、ESI+＝ESI-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M+H)^+$を表す)、ESI-＝ESI-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M-H)^-$を表す)、FAB+＝FAB-MSにおけるm/z値(特に記載がない限り$(M+H)^+$を表す)、NMR1＝DMSO-d_6中の^{1}H-NMRにおけるδ(ppm)。

例えば、Synにおける「3+4」との記載は、実施例3と同様の方法で製造し、引き続きその生成物を原料として実施例4と同様の方法で製造したことを示す。例えば、後記表中において、Ex16のSynはPSyn24+1であると記載しているが、これは実施例16は製造例24と同様の方法で製造し、引き続きその生成物を原料として実施例1と同様の方法で製造したことを示す。また、構造式中のHClは塩酸塩であることを示し、HClの前の数字はモル比を示す。例えばHClは一塩酸塩、2HClは二塩酸塩であることを意味する。

[0082] また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M NaOH水溶液は1 mol/LのNaOH水溶液であることを意味する。

[0083] 粉末X線回折は，RINT-TTRII(RIGAKU社)を用い、管球：Cu、管電流：300 mA

、管電圧：50 kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：4°/min、波長：1.54056Å、測定回折角範囲(2θ)：2.5～40°の条件で測定した。

各結晶はそれぞれ粉末X線回折パターンで特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0084] 製造例１

アルゴン雰囲気下、5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(50.0 g)とアセトン(750 mL)の混合物に室温でK_2CO_3(61.1 g)とブロモ酢酸tert-ブチル(52.3 mL)を加え、1.5時間加熱還流した。反応混合物を熱時ろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧下濃縮した。得られた固体を、Hex/EtOAc (6/1) 混合溶媒で撹拌後ろ取し、さらに水で撹拌後ろ取し、(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)酢酸 tert-ブチル (81.1 g)を得た。

[0085] 製造例２

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)酢酸 tert-ブチル(50 g)とジクロロメタン(250 mL)の混合物にTFA(67.4 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に水を加えた。生じた固体をろ取後、水で洗浄し、(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)酢酸(38.5 g)を得た。

[0086] 製造例３

2-アミノ-3-フルオロフェノール(2.07 g)とジクロロメタン(100 mL)の混合物に、氷冷下TEA(2.29 mL)及びクロロギ酸メチル(1.27 mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、0.5M塩酸を加えて10分間撹拌後、有機層を分離した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝100/0－75/25)で精製し、メチル (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)カルバメート(2.55 g)を得た。

[0087] 製造例４

メチル (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)カルバメート(346 mg)とMeCN(30 mL)の混合物にp-トルエンスルホン酸 一水和物(711 mg)を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にN-クロロスクシンイミド(250 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－70/30)で精製し、メチル (3-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)カルバメート(173 mg)を得た。

[0088] 製造例５

メチル (3-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)カルバメート(173 mg)とDMF(1.5 mL)の混合物に、K_2CO_3(218 mg)を加え、120℃で20分間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、氷水に加えた。氷冷下、反応混合物に濃塩酸(263 μL)を加え、同温度にて30分間撹拌した。生じた固体をろ取後、水で洗浄して、5-クロロ-4-フルオロ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(117 mg)を得た。

[0089] 製造例８

窒素気流下、NaH(55% in oil、515 mg)とDMF(5 mL)の混合物に、氷冷下7-クロロキノキサリン-2(1H)-オン(2.00 g)とDMF(35 mL)の混合物を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を氷冷し、ブロモ酢酸エチル(1.3 mL)を加え室温で7時間撹拌した。反応混合物を水に加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム/MeOH＝100/0－98/2)で精製した。得られた固体をHexで洗浄し、(7-クロロ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)酢酸エチル(2.21 g)を得た。

[0090] 製造例９

(7-クロロ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)酢酸エチル(2.21 g)とTHF(25 mL)の混合物に室温で1M NaOH水溶液(9.0 mL)を加え、同温度で4時間撹拌し

た。反応混合物に1M塩酸を加えて酸性にした後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、撹拌後ろ取した。得られた固体を水で洗浄し、(7-クロロ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)酢酸(1.83 g)を得た。

[0091] 製造例１０

5-トリフルオロメチル-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(999 mg)とアセトン(25 mL)の混合物に室温で、K_2CO_3(1.02 g)とブロモ酢酸エチル(708 μL)を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を熱時ろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝100/0－75/25)で精製し、[2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]酢酸エチル(1.33 g)を得た。

[0092] 製造例１２

メチル (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)カルバメート(1.06 g)とMeCN(90 mL)の混合物にp-トルエンスルホン酸 一水和物(1.09 g)を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にN-ヨードスクシンイミド(1.29 g)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝85/15－75/25)で精製し、メチル (2-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-ヨードフェニル)カルバメート(408 mg)を得た。

[0093] 製造例１５

アルゴン雰囲気下、(4-フルオロ-5-ヨード-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)酢酸 tert-ブチル (400 mg)とDMF(15 mL)の混合物に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(1.94 mL)及びヨウ化銅(969 mg)を加え、110℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、セライトろ過にて不溶物をろ別し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝100/0－90/10)で精製し、[4-フルオ

ロ-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]酢酸 tert-ブチル (296 mg)を得た。

[0094] 製造例１７

2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(1.01 g)と1,4-ジオキサン(20 mL)の混合物にCDI(1.10 g)を加え、70℃で7時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を半分量まで減圧下濃縮した。得られた残渣に水(30mL)を加えた後、氷冷下で濃塩酸を加え、pH 4とし、同温度で1時間撹拌した。生じた固体をろ取し、5-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(830 mg)を得た。

[0095] 製造例２０

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)酢酸(200 mg)、N-メチルグリシン エチルエステル 塩酸塩(130 mg)及びジクロロメタン(5 mL)の混合物に、TEA(280 μL)、HOBt(122 mg)及びWSC.HCl(173 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝100/0－50/50)で精製した。

得られた精製物とEtOH(5 mL)の混合物に1M NaOH水溶液(900 μL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水及び1M塩酸(900 μL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、N-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセチル]-N-メチルグリシン(188 mg)を得た。

[0096] 製造例２２

3-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(500 mg)とN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(537 mg)のDMF(5 mL)溶液にWSC.HCl(653 mg)とHOBt(384 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(5 mL)を加え、70℃で3時間加熱撹拌した。反応混

合物を減圧下濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－40/60)で精製し、tert-ブチルメチル{[4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}カルバメート(420 mg)を得た。

[0097] 製造例２３

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(1.17 g)とTHF(14 mL)の混合物に氷冷下TEA(1.4 mL)及びクロロギ酸イソブチル(841 μL)を加え、室温で1時間撹拌した。生じた固体をろ別し、THF(10 mL)で洗浄した。ろ液に氷冷下4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.10 g)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(10 mL)を加え、80℃で2.5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－40/60)で精製し、tert-ブチル メチル{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}カルバメート(1.89 g)を得た。

[0098] 製造例２４

tert-ブチル メチル{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}カルバメート(1.89 g)とMeOH(18 mL)の混合物に4M塩化水素/EtOAc(8.6 mL)を加え、50℃で3時間加熱撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。生じた固体をろ取後、EtOAcで洗浄し、N-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタンアミン 二塩酸塩(1.41 g)を得た。

[0099] 製造例４１

4-エトキシ-2-ニトロアニリン(963 mg)とTHF/EtOH (1/1, 10 mL)の混合物に10% Pd/C(281 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、4-エトキシベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(500 mg)のTHF(5 mL)溶液

にクロロギ酸イソブチル(380 μL)とDIPEA(498 μL)を0℃で加え、室温で1時間撹拌した。生じた固体をろ別し、THFで洗浄した。このろ液に、上で得た4-エトキシベンゼン-1,2-ジアミンのTHF(5 mL)溶液を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム/MeOH＝100/0－80/20)で精製した。

得られた精製物に酢酸(5 mL)を加え、80℃で3時間加熱撹拌し、減圧下濃縮した。残渣に飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム/MeOH＝100/0－80/20)で精製し、tert-ブチル [(5-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]メチルカルバメート(380 mg)を得た。

[0100] 製造例４２

3-クロロ-2-ニトロアニリン(684 mg)とEtOH(5 mL)の混合物に塩化アンモニウム(353 mg)と水(1.5 mL)を加え、80℃で亜鉛粉末(1.38 g)を加え30分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過してEtOAcで洗浄した。ろ液を飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、3-クロロベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(500 mg)のTHF(5 mL)溶液にDIPEA(498 μL)とクロロギ酸イソブチル(363 μL)を0℃で加え、室温で1時間撹拌した。生じた固体をろ別し、THFで洗浄した。このろ液に、上で得た3-クロロベンゼン-1,2-ジアミンのTHF(5 mL)溶液を加え、一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(5 mL)を加え80℃で一晩加熱撹拌後、減圧下濃縮した。残渣に、飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝60/40－0/100)で精製し、tert-ブチル [(4-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]メチルカルバメート(400 mg)

を得た。

[0101] 製造例４３

2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.17 g)とEtOH(20 mL)の混合物に塩化アンモニウム(565 mg)と水(5 mL)を加え、さらに60℃で亜鉛粉末(1.73 g)を加え1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過してEtOAcで洗浄した。ろ液を飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(1.00 g)のTHF(12 mL)溶液にTEA(1.2 mL)とクロロギ酸イソブチル(719 μL)を0℃で加え、室温で1時間撹拌した。生じた固体をろ別し、THFで洗浄した。このろ液に、上で得られた4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1,2-ジアミンのTHF(12 mL)溶液を加え、一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(8.5 mL)を加え80℃で一晩加熱撹拌後、減圧下濃縮した。残渣をEtOAcで希釈して、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム/MeOH＝100/0－80/20)で精製した。

得られた精製物に4M塩化水素/EtOAc(6.6 mL)を加え、室温で2時間撹拌後、減圧下濃縮し、N-メチル-1-[5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタンアミン 二塩酸塩(50 mg)を得た。

[0102] 製造例４４

tert-ブチル [(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]メチルカルバメート(1.54 g)とDMF(20 mL)の混合物に、氷冷下、K_2CO_3 (1.88 g)、クロロメチルメチルエーテル(516 μL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－55/45)で精製し、tert-ブチル {[5-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1

H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル{[6-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(1.25 g)を得た。

[0103] 製造例４５

tert-ブチル {[5-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル {[6-ブロモ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(1.25 g)とトルエン/水(20/1, 26.3 mL)の混合物に、シクロプロピルボロン酸(840 mg)、酢酸パラジウム(II) (146 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン(365 mg)、リン酸カリウム(4.14 g)を加え、100℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、1M塩酸、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－55/45)で精製し、tert-ブチル {[5-シクロプロピル-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル {[6-シクロプロピル-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(505 mg)を得た。

[0104] 製造例４６

tert-ブチル {[5-シクロプロピル-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル {[6-シクロプロピル-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(501 mg)とEtOH/水(1/1, 6 mL)の混合物に、4M塩化水素/1,4-ジオキサン(6 mL)を加え、80℃で5時間加熱撹拌後、減圧下濃縮し、1-(5-シクロプロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩(328 mg)を得た。

[0105] 製造例４７

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(1.00 g)、4-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン 二塩酸塩(1.16 g)及びDMF(25 mL)の混合物に、HATU(2.

41 g)及びDIPEA(4.5 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(20 mL)を加え、80℃で3時間加熱撹拌後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝80/20－20/80)で精製し、tert-ブチル [(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]メチルカルバメート(1.22 g)を得た。

[0106] 製造例４９

tert-ブチル {[5-メトキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル {[6-メトキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(946 mg)とジクロロメタン(10 mL)の混合物に、氷冷下N-ブロモスクシンイミド(527 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝85/15－60/40)で精製し、tert-ブチル {[6-ブロモ-5-メトキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート及びtert-ブチル {[5-ブロモ-6-メトキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメートの混合物(855 mg)を得た。

[0107] 製造例５１

tert-ブチル [(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]メチルカルバメート(400 mg)とDMF(4 mL)の混合物にブロモ酢酸エチル(201 μL)とK_2CO_3(335 mg)を加え、70℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝50/50－0/100)で精製し、(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸エチル (393 mg)を得た。

[0108] 製造例５２

(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-5,6-ジクロロ-1

H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸エチル (390 mg)とTHF(8 mL)の混合物に室温で臭化メチルマグネシウム(3M THF溶液、0.94 mL)を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝70/30－40/60)で精製し、tert-ブチル {[5,6-ジクロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}メチルカルバメート(70 mg)を得た。

[0109] 製造例５３

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)酢酸(300 mg)、1-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン(265 mg)及びDMF(20 mL)の混合物に、TEA(687 μL)、HOBt(200 mg)及びWSC.HCl(283 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をEtOAcで洗浄し、N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(339 mg)を得た。

[0110] 製造例５５

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-[(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチルアセトアミド(150 mg)とDMF(4.5 mL)の混合物に、K_2CO_3(94 mg)と1-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)エタン(80 μL)を加え、70℃で5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、EtOAcで希釈した。有機層を、水、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝50/50－0/100)で精製し、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-({5,6-ジクロロ-1-[2-(メトキシメトキシ)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メチル)-N-メチルアセトアミド(110 mg)を得た。

[0111] 製造例５６

N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(500 mg)とDMF(15 mL)の混合物に、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(555 μL)、K_2CO_3(358 mg)を加え、95℃で24時間加熱撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体にEtOAcを加え懸濁させ、同量のHexを加えた後ろ取し、Hex-EtOAc混合溶媒で洗浄し、N-{[1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(523 mg)を得た。

[0112] 実施例１

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)酢酸(300 mg)、N-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタンアミン 二塩酸塩(420 mg)及びジクロロメタン(10 mL)の混合物に、TEA(552 μL)、HOBt(214 mg)及びWSC.HCl(303 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体をろ取し、EtOAcで洗浄した。得られた固体(325 mg)とMeOH(5 mL)の混合物に、4M塩化水素/EtOAc(330 μL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物にEtOAcを加えた。生じた固体をろ取後、EtOAcで洗浄し、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド 塩酸塩(277 mg)を得た。

[0113] 実施例２

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)酢酸(731 mg)、1-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩(736 mg)及びジクロロメタン(20 mL)の混合物に、HOBt(448 mg)、WSC.HCl(633 mg)及びTEA(1.05 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。生じた固体をろ取後、クロロホルムで洗浄し、N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(925 mg)

を得た。

[0114] 実施例３

N-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセチル]-N-メチルグリシン(90 mg)、4,5-ジクロロベンゼン-1,2-ジアミン(53 mg)及びDMF(3 mL)の混合物に、TEA(95 μL)、HOBt(43 mg)及びWSC.HCl(60 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(3 mL)を加え、110℃で5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣をEtOAcで希釈した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体をろ取後、MeOHで洗浄し、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-[(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチルアセトアミド(54 mg)を得た。

[0115] 実施例４

N-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセチル]-N-メチルグリシン(150 mg)、4-クロロ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(81 mg)及びDMF(5 mL)の混合物に、HOBt(77 mg)及びWSC.HCl(107 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸(5 mL)を加え、110℃で5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下濃縮した。残渣をEtOAcで希釈した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をEtOAcで洗浄し、次いでMeOHで洗浄した後、MeOH(3 mL)に懸濁させ、4M塩化水素/EtOAc(120 μL)を加え、室温で１時間撹拌した。生じた固体をろ取後、MeOHで洗浄し、N-[(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩(146 mg)を得た。

[0116] 実施例５

N-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)アセチル]-N-メチルグリシン(205 mg)とTHF(5 mL)の混合物に、氷冷下、塩化オキサリル(78 μL)、触媒量のDMFを加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣とジクロロメタン(4 mL)の混合物を、氷冷下、2-アミノ-4-クロロフェノール(84 mg)、TEA(91 μL)とジクロロメタン(1 mL)の混合物に加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をbrineに加え、クロロホルムで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣とトルエン(5 mL)の混合物にp-トルエンスルホン酸 一水和物(134 mg)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、brineで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：Hex/EtOAc＝85/15－50/50)で精製した。得られた精製物にジエチルエーテルを加えた。生じた固体をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、N-[(5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(59 mg)を得た。

[0117] 実施例６

窒素気流下、NaH(55% in oil, 35 mg)とDMF(4 mL)の混合物に、氷冷下、N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(335 mg)とDMF(10 mL)の混合物を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を氷冷し、ヨウ化メチル(55 μL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水に加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加えた。生じた固体をろ取後、クロロホルムで洗浄した。得られた固体とMeOH(3 mL)の混合物に4M塩化水素/EtOAc(300 μL)を加え、室温で撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にEtOAcを加えた。生じた固体をろ取後、EtOAcで洗浄し、N-[(5-クロロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩(60 mg)を得た。

[0118] 実施例７

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-({5,6-ジクロロ-1-[2-(メトキシメトキシ)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メチル)-N-メチルアセトアミド(110 mg)とMeOH(0.22 mL)の混合物に4M塩化水素/EtOAc(521 μL)を加え室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた固体をEtOAcで洗浄し、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-{[5,6-ジクロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド 塩酸塩(85 mg)を得た。

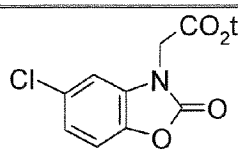
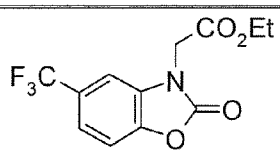
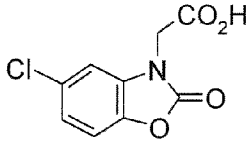
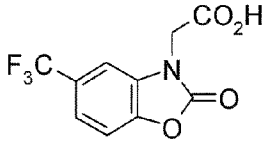
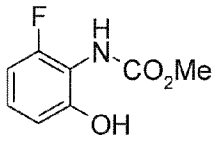
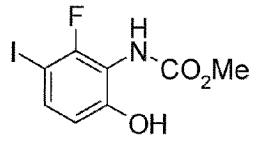
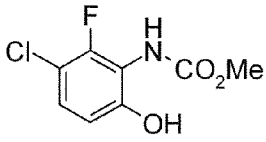
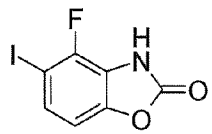
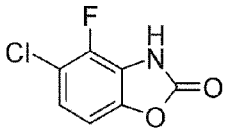
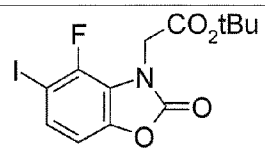
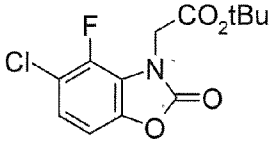
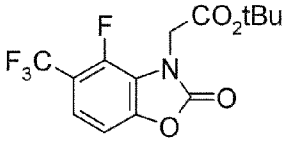
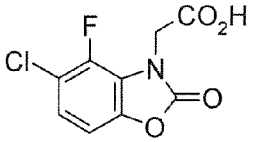
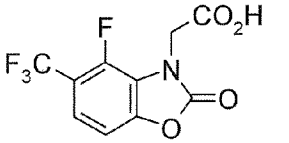
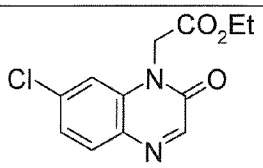
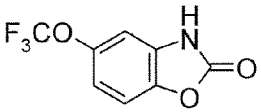
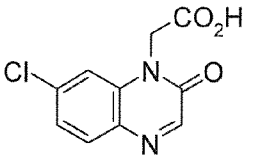
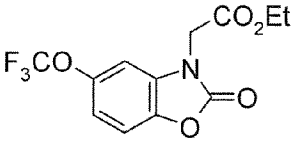
[0119] 実施例８

N-{[1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド(520 mg)とTHF(15 mL)の混合物にフッ化テトラブチルアンモニウム(1.0M THF溶液、1.43 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム/MeOH＝99/1－90/10)で精製した。得られた固体をEtOAcで洗浄し、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)-N-{[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド(340 mg)を得た。

[0120] 上記製造例若しくは実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例又は実施例の化合物を製造した。

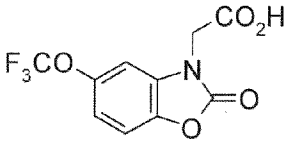
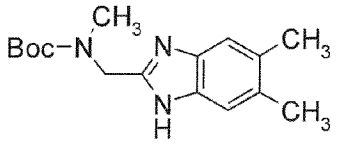
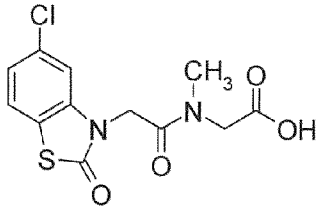
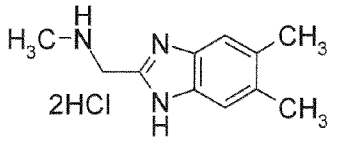
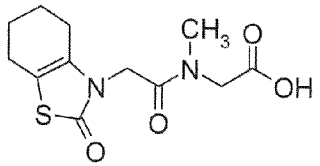
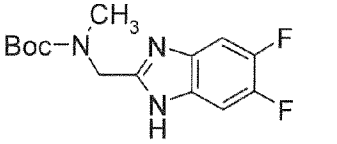
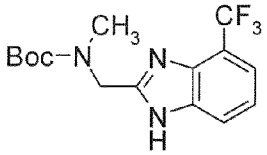
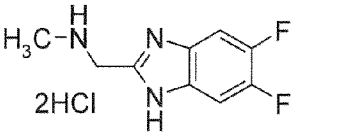
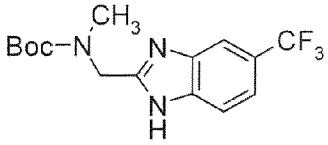
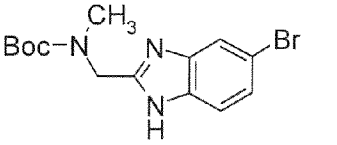
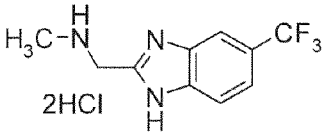
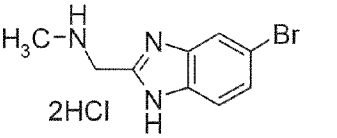
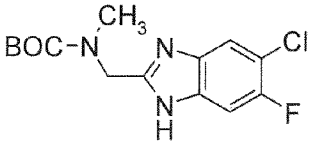
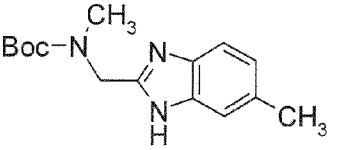
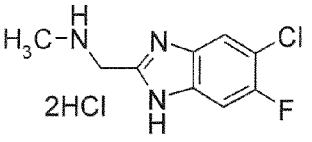
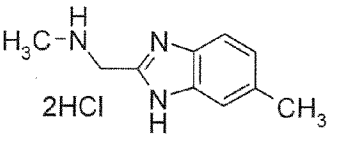
[0121]

[表3]

PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

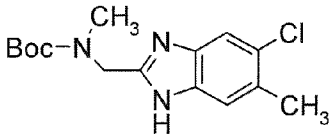
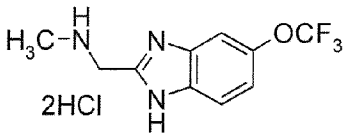
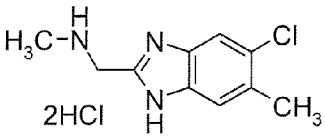
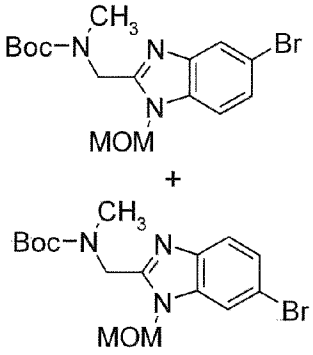
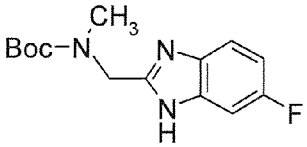
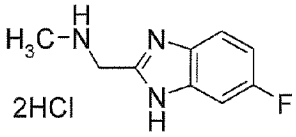
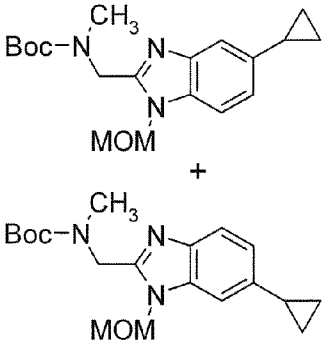
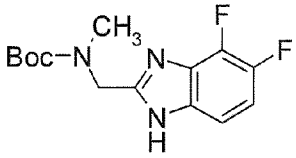
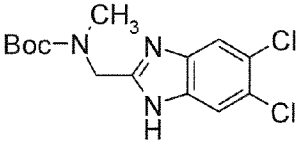
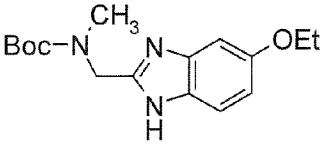
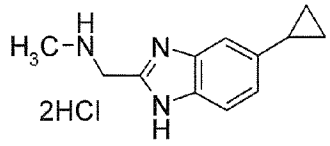
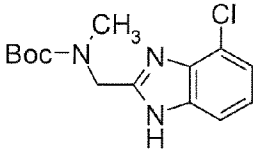
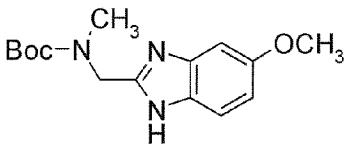
[0122]

[表4]

PEx	Str	PEx	Str
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	
26		34	

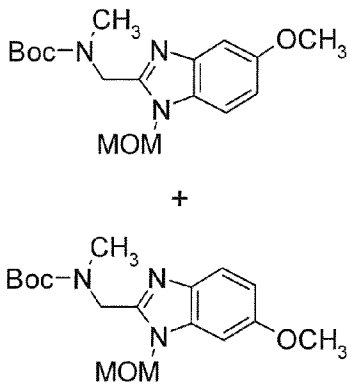
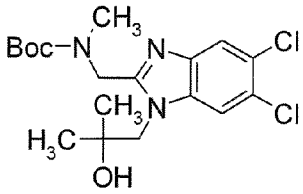
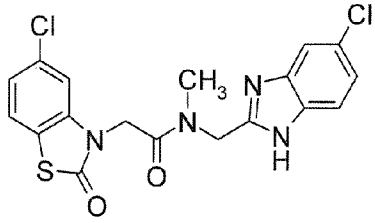
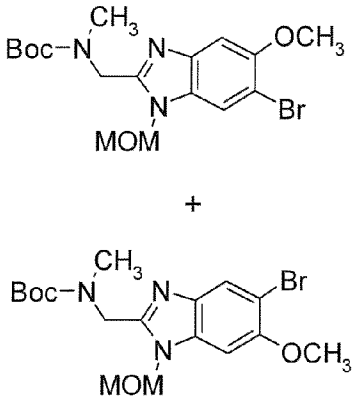
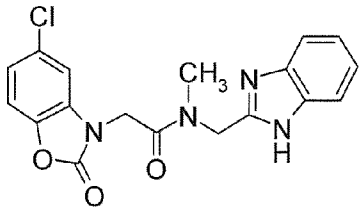
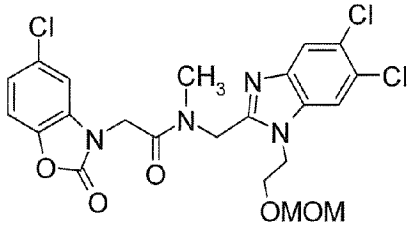
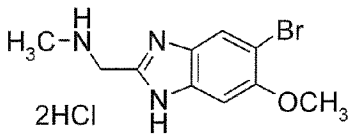
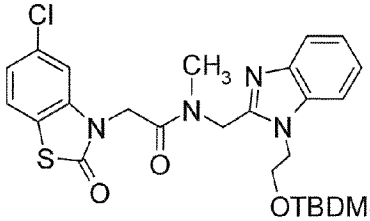
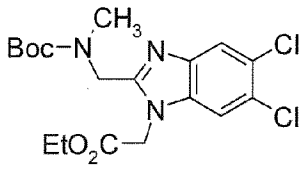
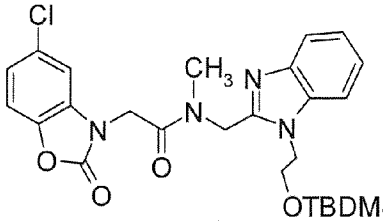
[0123]

[表5]

PEx	Str	PEx	Str
35		43	
36		44	
37			
38		45	
39			
40			
41		46	
42		47	

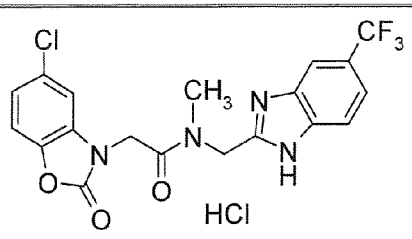
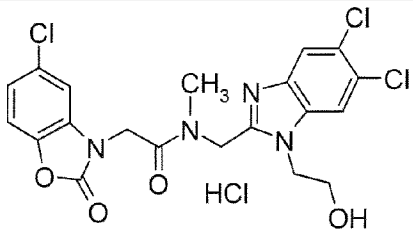
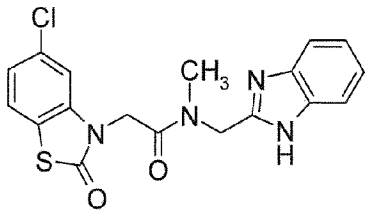
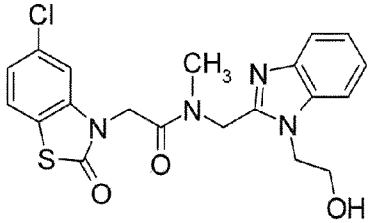
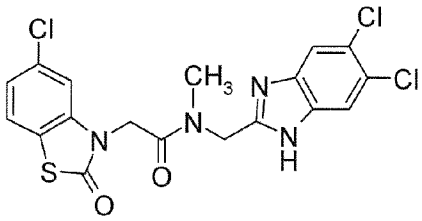
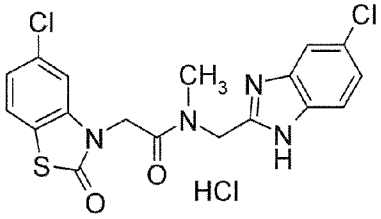
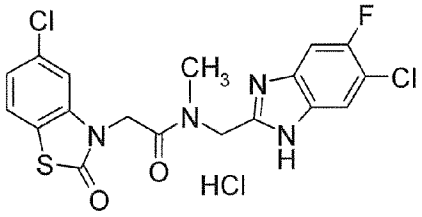
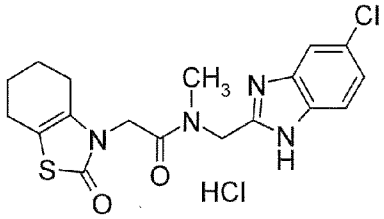
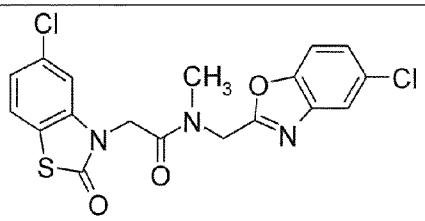
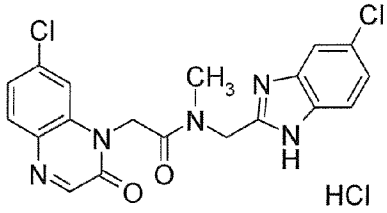
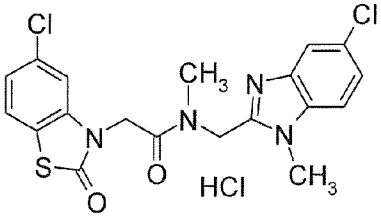
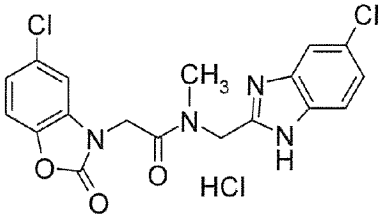
[0124]

[表6]

PEx	Str	PEx	Str
48		52	
		53	
49		54	
		55	
50		56	
51		57	

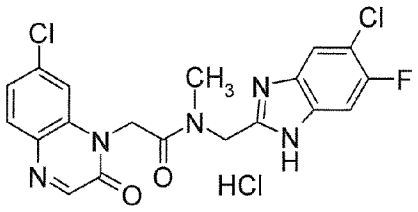
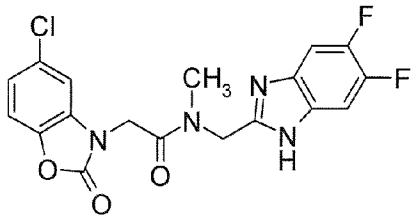
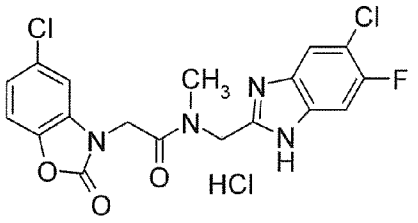
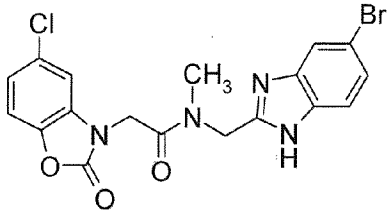
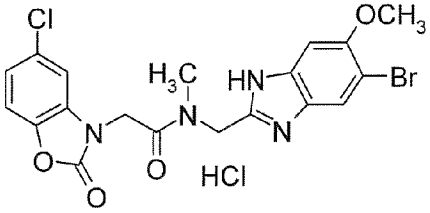
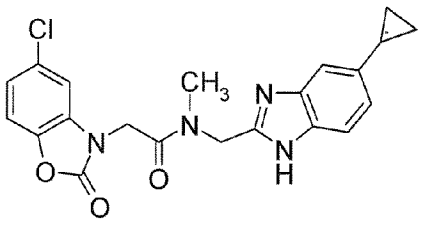
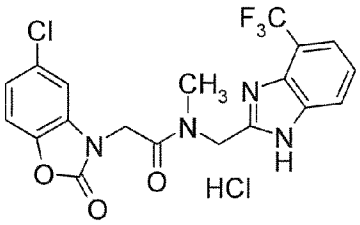
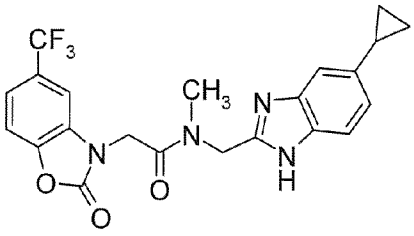
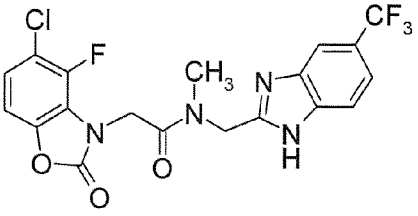
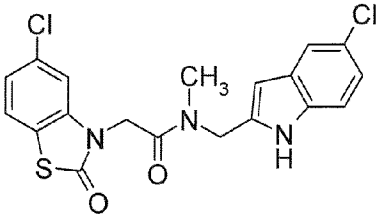
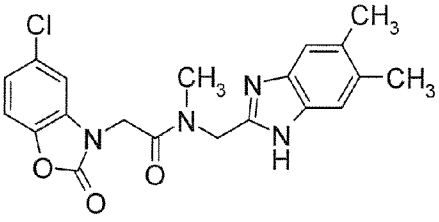
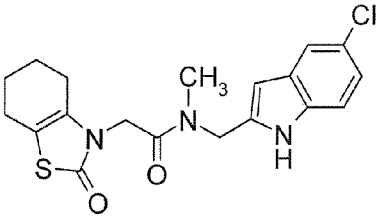
[0125]

[表7]

Ex	Str	Ex	Str
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

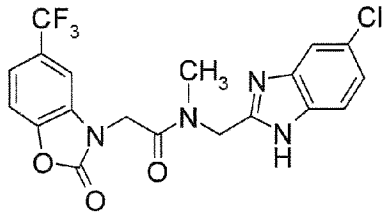
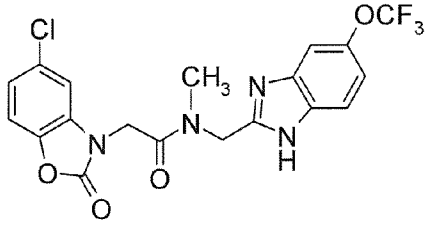
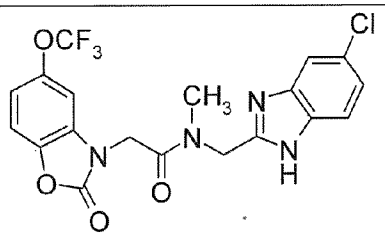
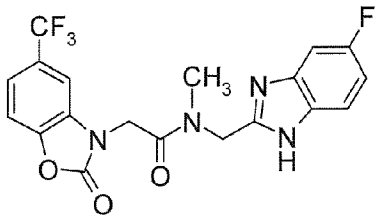
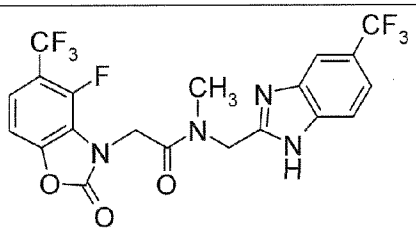
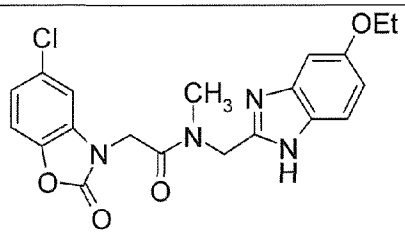
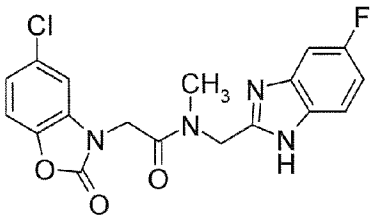
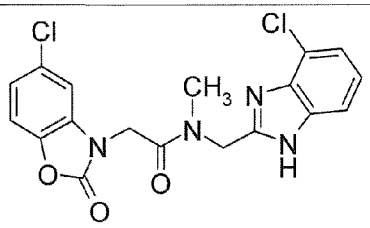
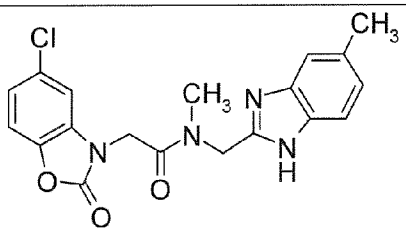
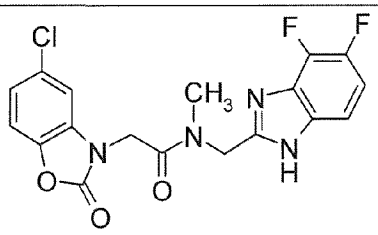
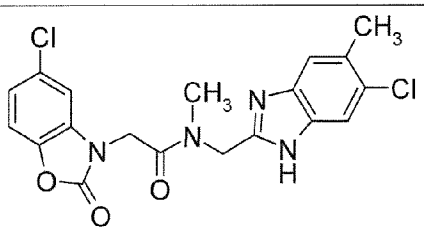
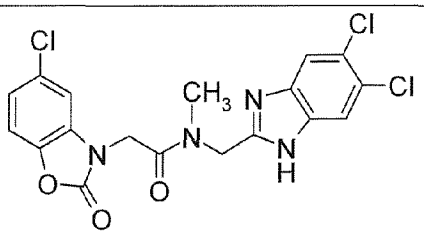
[0126]

[表8]

Ex	Str	Ex	Str
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

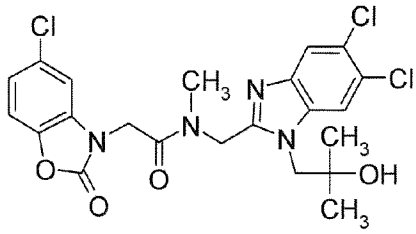
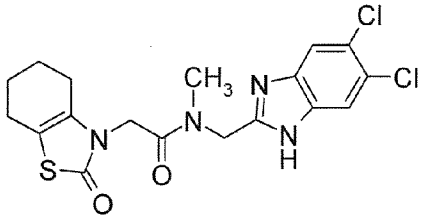
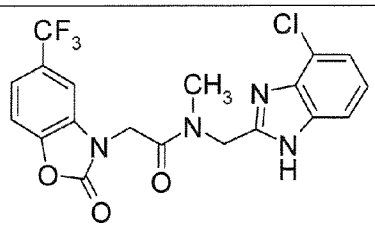
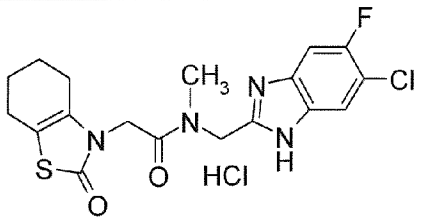
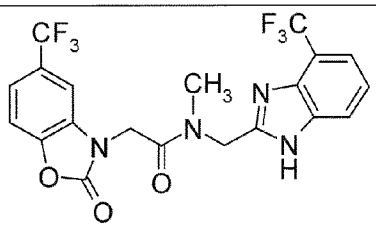
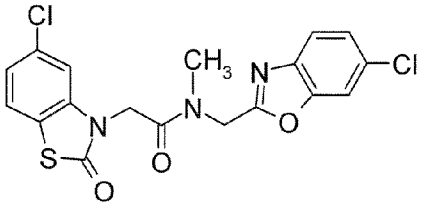
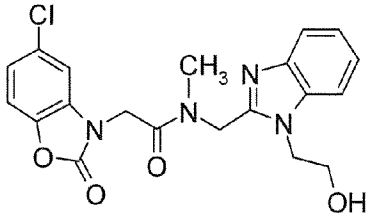
[0127]

[表9]

Ex	Str	Ex	Str
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

[0128]

[表10]

Ex	Str	Ex	Str
37		41	
38		42	
39		43	
40			

[0129]

[表11]

PEx	PSyn	DAT	PEx	PSyn	DAT
1	1	ESI+:306,308 $(M+Na)^+$	30	24	ESI+:198
2	2	ESI+:228,230	31	23	ESI+:340,342
3	3	ESI+:186	32	24	ESI+:240,242
4	4	ESI+:220,222	33	23	ESI+:276
5	5	EI+:187,189	34	24	ESI+:176
6	1	EI+:301,303	35	23	ESI+:310,312
7	2	ESI+:246,248	36	24	ESI+:210,212
8	8	ESI+:267,269	37	23	ESI+:280
9	9	ESI+:239,241	38	24	ESI+:180
10	10	ESI+:290	39	23	ESI+:298
11	9	ESI-:260	40	23	ESI+:330,332
12	12	ESI+:312	41	41	ESI+:306
13	5	ESI-:278	42	42	ESI+:296,298
14	1	FAB+:393	43	43	APCI/ESI+:246
15	15	EI+:335	44	44	ESI+:384,386
16	2	ESI-:278	45	45	ESI+:346
17	17	ESI-:218	46	46	ESI+:202
18	10	ESI+:306	47	47	ESI+:292
19	9	ESI+:278	48	44	ESI+:336
20	20	ESI+:315,317	49	49	ESI+:414,416
21	20	ESI+:285	50	46	ESI+:270,272
22	22	ESI+:330	51	51	ESI+:416,418
23	23	ESI+:330	52	52	ESI+:402,404
24	24	ESI+:230	53	53	ESI+:421,423
25	23	ESI+:314,316	54	53	ESI+:371,373
26	24	ESI+:214,216	55	55	ESI+:527,529
27	23	ESI+:290	56	56	ESI+:545,547
28	24	ESI+:190	57	56	ESI+:529,531
29	23	ESI+:298			

[0130]

[表12]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 439, 441 NMR1: 2.95 (3H x 1/4, s), 3.32 (3H x 3/4, s), 4.93-5.04 (4H, m), 7.16 (1H x 3/4, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.21 (1H x 1/4, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.37 (1H x 3/4, d, J=8.5 Hz), 7.41 (1H x 1/4, d, J=8.5 Hz), 7.55 (1H x 1/4, d, J=2.2 Hz), 7.59-7.63 (1H x 1/4, m), 7.66 (1H x 3/4, d, J=2.2 Hz), 7.69-7.74 (1H x 3/4, m), 7.85 (1H x 1/4, d, J=8.5 Hz), 7.89 (1H x 3/4, d, J=8.5 Hz), 8.05 (1H, br s) 2θ(°)=5.1,12.8,13.6,14.8,16.1,16.5,18.0,19.2,20.7,23.3
2	2	ESI+:387,389
3	3	ESI+: 455, 457 NMR1: 2.92 (3H x 9/20, s), 3.26 (3H x 11/20, s), 4.73 (2H x 11/20, s), 4.95 (2H x 9/20, s), 5.01 (2H x 11/20, s), 5.09 (2H x 9/20, s), 7.25 (1H x 11/20, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.28 (1H x 9/20, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.46 (1H x 11/20, d, J=2.0 Hz), 7.59 (1H x 9/20, d, J=2.0 Hz), 7.70 (1H x 11/20, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H x 9/20, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, br s), 7.91 (1H, br s) 2θ(°)=5.5,9.6,11.0,11.5,13.4,13.7,14.2,16.7,21.4,21.9
4	4	ESI+:439,441
5	5	ESI+:422,424
6	6	ESI+:435,437
7	7	ESI+:483,485
8	8	ESI+:431,433
9	1	ESI+:421,423
10	1	ESI+:391,393
11	1	ESI+:416,418
12	1	ESI+:405,407 NMR1: 2.95 (3H x 1/5, s), 3.34 (3H x 4/5, s), 4.94-5.05 (4H, m), 7.15 (1H x 4/5, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.21 (1H x 1/5, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.34-7.88 (5H, m)
13	1	ESI+:434,436
14	1	ESI+:423,425
15	1	ESI+:479,481
16	PSyn24+1	ESI+:439,441 NMR1: 2.95 (3H x 2/7, s), 3.31 (3H x 5/7, s), 4.89-5.11 (4H, m), 7.11-8.00 (6H, m)

[0131]

[表13]

Ex	Syn	DAT
17	2	ESI+:457,459 NMR1: 2.98 (3H x 2/5, s), 3.23 (3H x 3/5, s), 4.80 (2H x 3/5, s), 4.97 (2H x 2/5, s), 4.98 (2H x 3/5, s), 5.09 (2H x 2/5, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.49 (1H x 3/5, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.53 (1H x 2/5, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.71 (1H x 3/5, br d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H x 2/5, br d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H x 3/5, br s), 7.94 (1H x 2/5, br s)
18	2	ESI+:399,401
19	2	ESI+:407,409
20	2	ESI+:449,451 NMR1: 2.92 (3H x 2/5, s), 3.21 (3H x 3/5, s), 4.74 (2H x 3/5, s), 4.91 (2H x 2/5, s), 4.92 (2H x 3/5, s), 4.98 (2H x 2/5, s), 7.18 (1H x 3/5, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.21 (1H x 2/5, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.28-7.42 (2H, m), 7.45-7.89 (3H, m) 2θ(°)=8.1,9.8,10.9,11.4,13.4,15.2,16.0,16.3,20.6,26.9
21	2	ESI+:411,413
22	2	ESI+:445
23	2	ESI+:420,422
24	2	ESI+:390,392
25	2	ESI+:439,441 NMR1: 2.93 (3H x 2/5, s), 3.23 (3H x 3/5, s), 4.74 (2H x 3/5, s), 4.91 (2H x 2/5, s), 5.01 (2H x 3/5, s), 5.08 (2H x 2/5, s), 7.18 (1H x 3/5, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.25 (1H x 2/5, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.45-7.78 (5H, m)
26	2	ESI+:455,457
27	2	ESI+:491
28	2	ESI+:389,391
29	2	ESI+:385,387
30	2	ESI+:419,421
31	2	ESI+:455,457
32	2	ESI+:423
33	PSyn24+2	ESI+:415,417
34	PSyn24+2	ESI+:405,407
35	PSyn24+2	ESI+:407,409
36	PSyn24+2	ESI+:439,441

[0132]

[表14]

Ex	Syn	DAT
37	PSyn24+2	ESI+:511,513 NMR1: 1.09 (6H x 11/20, s), 1.19 (6H x 9/20, s), 2.93 (3H x 9/20, s), 3.22 (3H x 11/20, s), 4.17 (2H x 11/20, s), 4.22 (2H x 9/20, s), 4.78-5.11 (5H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.37-7.50 (2H, m), 7.86-8.11 (2H, m)
38	PSyn24+2	ESI+:439,441
39	PSyn24+2	ESI+:473
40	8	ESI+:415,417
41	3	ESI+:425,427
42	4	ESI+:409,411
43	5	ESI+:422,424

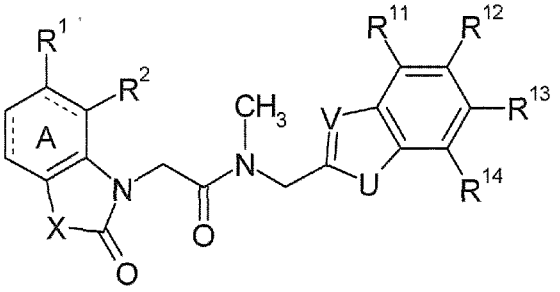
産業上の利用可能性

[0133] 式(I)の化合物又はその塩はドパミンD1受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有し、認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療剤として使用しうる。

請求の範囲

[請求項1] 式(I)の化合物又はその塩。

[化13]



(I)

(式中、

環Aは、ベンゼン環であり、

R^1は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、

R^2は、H又はハロゲンであり、

R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}は、それぞれ同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、－O－低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、

Uは、NR^{15}又はOであり、

Vは、CH又はNであり、

ここでUがOである場合、VはNであり、

R^{15}は、H、低級アルキル、又は、－低級アルキレン－OHであり、

Xは、Oである。)

[請求項2] UがNR^{15}であり、

VがNである、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R^1が、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルであり、

R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}が、それぞれ同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、又は－O－ハロゲノ低級アルキルである、請求項２に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] R^{15}がHである、請求項３に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R^{1}がハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである、請求項４に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R^{11}、R^{12}、R^{13}及びR^{14}が、それぞれ同一又は互いに異なって、H、ハロゲン又はハロゲノ低級アルキルである請求項５に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R^{12}が、ハロゲン又はハロゲノ低級アルキルであり、R^{11}、R^{13}及びR^{14}が、Hである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 下記の群から選択される、請求項７に記載の化合物又はその塩。

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド、

N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド、

2-(5-クロロ-4-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド、

N-[(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド、

及び

N-[(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチル-2-[2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]アセトアミド。

[請求項9] 2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミド 塩酸塩である請求項８に記載の化合物又はその塩

。

[請求項10] 2-(5-クロロ-4-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}アセトアミドである請求項８に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] N-[(5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチルアセトアミドである請求項８に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 請求項１に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項13] ドパミンD1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターである請求項１２に記載の医薬組成物。

[請求項14] 認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存からなる群より選択される疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物である請求項１２に記載の医薬組成物。

[請求項15] 認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項16] 認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項17] 認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項18] 請求項１に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することか

らなる認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療方法。