(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5210152号
(P5210152)

(45)発行日　平成25年6月12日(2013.6.12)　(24)登録日　平成25年3月1日(2013.3.1)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 233/64	(2006.01)	C07D 233/64	105
C07D 233/90	(2006.01)	C07D 233/90	CSPA
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	144
C07D 498/04	(2006.01)	C07D 498/04	112Q
C07D 403/10	(2006.01)	C07D 403/10	

請求項の数 13　(全 269 頁)　最終頁に続く

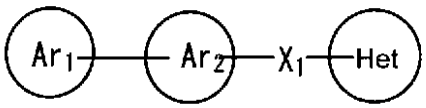
(21)出願番号	特願2008-503909(P2008-503909)
(86)(22)出願日	平成19年3月8日(2007.3.8)
(86)国際出願番号	PCT/JP2007/054532
(87)国際公開番号	WO2007/102580
(87)国際公開日	平成19年9月13日(2007.9.13)
審査請求日	平成21年10月2日(2009.10.2)
(31)優先権主張番号	60/780517
(32)優先日	平成18年3月9日(2006.3.9)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/861702
(32)優先日	平成18年11月30日(2006.11.30)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	特願2006-63562(P2006-63562)
(32)優先日	平成18年3月9日(2006.3.9)
(33)優先権主張国	日本国(JP)

(73)特許権者　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100088926
弁理士　長沼　暉夫
(74)代理人　100102897
弁理士　池田　幸弘
(72)発明者　木村　禎治
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３　エーザイ株式会社　筑波研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】多環式シンナミド誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】

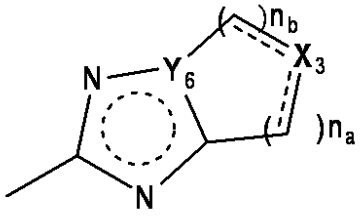


(I)

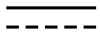
10

［式中、
Ar_1は、Ｃ１－６アルキル基で置換されたイミダゾリル基を示し、
Ar_2は、ハロゲン原子またはＣ１－６アルコキシ基で置換されてもよい、フェニル基またはピリジニル基を示し、
X_1は、$-CR^3=CR^4-$（ここにおいて、R^3およびR^4は、同一または異なって、（１）水素原子または（２）ハロゲン原子を示す）を示し、
Ｈｅｔは、下記置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化２】



［式中、



は、単結合または二重結合を示し、Ｘ$_3$は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基または酸素原子を示し、Ｙ$_6$は、炭素原子または窒素原子を示し、ｎ$_a$およびｎ$_b$は、それぞれ独立して、０ないし３の整数を示す］で表される基である。

置換基群Ａ４：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキル基、（７）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルコキシ基、（８）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいアミノ基、（９）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、（１０）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基またはナフチル基、（１１）ハロゲン原子で置換されてもよいピリジニル基、（１２）ハロゲン原子で置換されてもよいベンジル基および（１３）ハロゲン原子で置換されてもよいフェネチル基、

置換基群Ａ５：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）ニトロ基、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（６）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（７）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基および（８）フェニル基、

置換基群Ａ６：（１）水素原子および（２）ハロゲン原子］で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項２】

Ａｒ$_2$が、ピリジニル基である、請求項１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項３】

Ａｒ$_2$が、フェニル基である、請求項１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項４】

Ａｒ$_2$の置換基が、Ｃ１－６アルコキシ基である、請求項１ないし３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

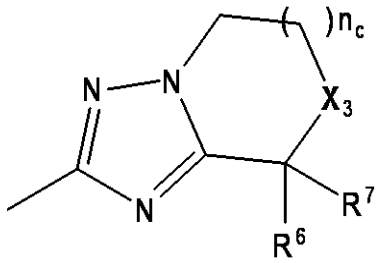
【請求項５】

Ｘ$_1$が、－ＣＨ＝ＣＨ－である、請求項１ないし４に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項６】

Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３】



［式中、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、Ｘ$_{3}$は、請求項１記載の定義と同意義を示し、ｎ$_{c}$は、０ないし２の整数を示す］で表される基である、請求項１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項７】

Ｒ^{6}が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）および（６）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリジニル基またはナフチル基である、請求項６に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

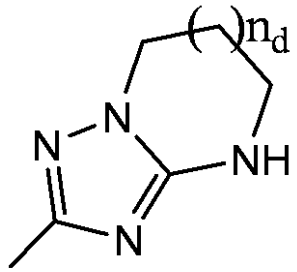
【請求項８】

Ｒ^{7}が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）Ｃ１－６アルキル基、（６）Ｃ２－６アルケニル基、（７）Ｃ２－６アルキニル基、（８）Ｃ１－６アルコキシ基および（９）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１の置換基を示す、請求項６に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項９】

Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化４】



［式中、ｎ$_{d}$は、１を示す］で表される基である、請求項１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項１０】

下記の群から選ばれる、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、

２）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、

３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾー

ル－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５）（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６）（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７）（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８）（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５）７－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
１６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、

１８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２０）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
２１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
２２）（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２３）（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２４）８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２６）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２７）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
２８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
２９）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３０）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３１）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３２）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３３）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－

１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３４）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３５）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３６）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
３７）７－（４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
３８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
３９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
４０）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
４１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
４２）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
４３）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
４４）２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
４５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
４６）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
４７）２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
４８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－

５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
４９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
５０）２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５１）（－）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
５２）（＋）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
５３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
５４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
５５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
５６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
５７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
５８）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
５９）（＋）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６０）（－）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６１）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、
６２）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５

，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６６）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６７）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
６９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７６）(＋)－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン、
７７）(－)－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン、

７８）(＋)－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン、
７９）（－）－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
８０）（＋）－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
８１）（－)－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
８２）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８３）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８６）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
８７）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
８８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
８９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
９０）（＋）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
９１）（－）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
９２）（＋）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
９３）（－）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
９４）｛４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］ト

リアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝フェニル｝ジメチルアミン、
９５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
９６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
９７）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９９）（－）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１００）（＋）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０１）８－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０２）８－（２－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０３）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０４）８－（３－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび
１０５）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン。

【請求項１１】

請求項１から１０のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項１２】

アミロイドベータに起因する疾患の予防または治療のための請求項１１に記載の医薬。

【請求項１３】

アミロイドベータに起因する疾患が、アルツハイマー病、認知症、ダウン症またはアミロイドーシス症である、請求項１２に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、医薬品、特にアルツハイマー病、ダウン症等のアミロイドベータ（以下Ａβという）が原因となる神経変性疾患の治療に有効な多環式シンナミド誘導体およびそれを有効成分とするＡβ産生低下剤に関する。

【背景技術】
【０００２】
アルツハイマー病は、神経細胞の変性や、脱落とともに、老人班の形成および神経原繊維変化を特徴とする疾患である。現在、アルツハイマー病の治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に代表される症状改善剤による対症療法に限られていて、病気の進行を抑制する根本療法剤は開発されていない。アルツハイマー病の根本療法剤の創出には、病態の発症原因を制御する方法の開発が必要である。
アミロイド前駆体タンパク（以下、ＡＰＰという。）の代謝産物であるＡβタンパクは、神経細胞の変性・脱落、さらには痴呆症状の発現に大きくかかわると考えられている（例えば、非特許文献１、２参照）。Ａβタンパクの主成分は、アミノ酸４０個からなるＡβ４０とＣ末が２アミノ酸増えたＡβ４２である。これらのＡβ４０および４２は、凝集性が高く（例えば、非特許文献３参照）、老人班の主要構成成分であり（例えば、非特許文献３、４、５参照）、さらに、家族性アルツハイマー病で見られるＡＰＰおよびプレセネリン遺伝子の変異は、これらのＡβ４０および４２を増加させることが知られている（例えば、非特許文献６、７、８参照）。したがって、Ａβ４０および４２の産生を低下させる化合物は、アルツハイマー病の進行抑制剤または予防薬として期待されている。
Ａβは、ＡＰＰがベータセクレターゼにより切断され、続いてガンマセクレターゼにより切り出されることにより産生する。このことより、Ａβ産生低下を目的として、ガンマセクレターゼおよびベータセクレターゼの阻害剤の創出が試みられている。既に知られているこれらのセクレターゼ阻害剤の多くは、例えばＬ－６８５，４５８（例えば、非特許文献９参照）、ＬＹ－４１１５７５（例えば、非特許文献１０、１１、１２参照）等、ペプチドまたはペプチドミメティックである。また、非ペプチド性化合物としては、特許文献１に、複数の芳香族環を有する化合物群が開示されているが、明細書１７頁に開示される式（ＶＩ）で表される化合物は、２－アミノチアゾリル基を主要構造として有する化合物群に限られる点において、本願発明とは異なる。
【非特許文献１】Ｋｌｅｉｎ ＷＬ，外７名，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ－ａｆｆｅｃｔｅｄ ｂｒａｉｎ：Ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｏｆ ｏｌｉｇｏｍｅｒｉｃ Ａβ ｌｉｇａｎｄｓ（ＡＤＤＬｓ）ｓｕｇｇｅｓｔｓ ａ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂａｓｉｓ ｆｏｒ ｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ ｍｅｍｏｒｙ ｌｏｓｓ，Ｐｒｏｃｅｄｉｎｇ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＵＳＡ ２００３，Ｓｅｐ ２；１００（１８），ｐ．１０４１７－１０４２２．
【非特許文献２】Ｎｉｔｓｃｈ ＲＭ，外１６名，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ β－ａｍｙｌｏｉｄ ｓｌｏｗ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｄｅｃｌｉｎｅ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｎｅｕｒｏｎ，２００３，Ｍａｙ ２２；３８，ｐ．５４７－５５４．
【非特許文献３】Ｊａｒｒｅｔｔ ＪＴ，外２名，Ｔｈｅ ｃａｒｂｏｘｙ ｔｅｒｍｉｎｕｓ ｏｆ ｔｈｅ β ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｓ ｃｒｉｔｉｃａｌ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｅｅｄｉｎｇ ｏｆ ａｍｙｌｏｉｄ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ’ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９３，３２（１８），ｐ．４６９３－４６９７．
【非特許文献４】Ｇｌｅｎｎｅｒ ＧＧ，外１名，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ：ｉｎｉｔｉａｌ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ｔｈｅ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｎｏｖｅｌ ｃｅｒｅｂｒｏｖａｓｃｕｌａｒ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ ｒｅｓｅａｒｃｈ ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，１９８４，Ｍａｙ １６，１２０（３），ｐ．８８５－８９０．
【非特許文献５】Ｍａｓｔｅｒｓ ＣＬ，外５名，Ａｍｙｌｏｉｄ ｐｌａｑｕｅ ｃｏｒｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ Ｄｏｗｎ ｓｙｎｄｒｏｍｅ，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ

Ｓｃｉｅｎｃｅ ＵＳＡ，１９８５，Ｊｕｎ，８２（１２），ｐ．４２４５－４２４９．
【非特許文献６】Ｇｏｕｒａｓ ＧＫ，外１１名，Ｉｎｔｒａｎｅｕｒｏｎａｌ Ａβ４２ ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｂｒａｉｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０００，Ｊａｎ，１５６（１），ｐ．１５－２０．
【非特許文献７】Ｓｃｈｅｕｎｅｒ Ｄ，外２０名，Ｓｅｃｒｅｔｅｄ ａｍｙｌｏｉｄ β－ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｉｍｉｌａｒ ｔｏ ｔｈａｔ ｉｎ ｔｈｅ ｓｅｎｉｌｅ ｐｌａｑｕｅｓ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｓ ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ｉｎ ｖｉｖｏ ｂｙ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｉｌｉｎ １ ａｎｄ ２ ａｎｄ ＡＰＰ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｌｉｎｋｅｄ ｔｏ ｆａｍｉｌｉａｌ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９６，Ａｕｇ，２（８），ｐ．８６４－８７０．
【非特許文献８】Ｆｏｒｍａｎ ＭＳ，外４名，Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｗｅｄｉｓｈ ｍｕｔａｎｔ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｎ β－ａｍｙｌｏｉｄ ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ｉｎ ｎｅｕｒｏｎｓ ａｎｄ ｎｏｎｎｅｕｒｏｎａｌ ｃｅｌｌｓ，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９７，Ｄｅｃ １９，２７２（５１），ｐ．３２２４７－３２２５３．
【非特許文献９】Ｓｈｅａｒｍａｎ ＭＳ，外９名，Ｌ－６８５，４５８，ａｎ Ａｓｐａｒｔｙｌ Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ Ｓｔａｔｅ Ｍｉｍｉｃ，Ｉｓ ａ Ｐｏｔｅｎｔ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ａｍｙｌｏｉｄ β－Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ γ－Ｓｅｃｒｅｔａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０００，Ａｕｇ １，３９（３０），ｐ．８６９８－８７０４．
【非特許文献１０】Ｓｈｅａｒｍａｎ ＭＳ，外６名，Ｃａｔａｌｙｔｉｃ Ｓｉｔｅ－Ｄｉｒｅｃｔｅｄ γ－Ｓｅｃｒｅｔａｓｅ Ｃｏｍｐｌｅｘ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ Ｄｏ Ｎｏｔ Ｄｉｓｃｒｉｍｉｎａｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ ｂｅｔｗｅｅｅｎ Ｎｏｔｃｈ Ｓ３ ａｎｄ β－ＡＰＰ Ｃｌｅｖａｇｅｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００３，Ｊｕｎ ２４，４２（２４），ｐ．７５８０－７５８６．
【非特許文献１１】Ｌａｎｚ ＴＡ，外３名，Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ａβ ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃｓ ｉｎ ｔｈｅ ｂｒａｉｎ，ｃｅｒｅｂｒｏｓｐｉｎａｌ ｆｌｕｉｄ，ａｎｄ ｐｌａｓｍａ ｉｎ ｙｏｕｎｇ （ｐｌａｑｕｅ－ｆｒｅｅ） Ｔｇ２５７６ ｍｉｃｅ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｎ２－［（２Ｓ）－２－（３，５－ｄｉｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）－２－ｈｙｄｒｏｘｙｅｔｈａｎｏｙｌ］－Ｎ１－［（７Ｓ）－５－ｍｅｔｈｙｌ－６－ｏｘｏ－６，７－ｄｉｈｙｄｒｏ－５Ｈ－ｄｉｂｅｎｚｏ［ｂ，ｄ］ａｚｅｐｉｎ－７－ｙｌ］－Ｌ－ａｌａｎｉｎａｍｉｄｅ （ＬＹ－４１１５７５），Ｔｈｅ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２００４，Ａｐｒ，３０９（１），ｐ．４９－５５．
【非特許文献１２】Ｗｏｎｇ ＧＴ，外１２名，Ｃｈｒｏｎｉｃ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｗｉｔｈ ｔｈｅ γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ＬＹ－４１１，５７５ ｉｎｈｉｂｉｔｓ β－ａｍｙｌｏｉｄ ｐｅｐｔｉｄｅ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ａｌｔｅｒｓ ｌｙｍｐｈｏｐｏｉｅｓｉｓ ａｎｄ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｃｅｌｌ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ，Ｔｈｅ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００４，Ｍａｒ ２６，２７９（１３），ｐ．１２８７６－１２８８２．
【特許文献１】ＷＯ ２００４／１１０３５０

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

上述の如く、ＡＰＰからＡβ４０および４２の産生を抑制する化合物は、アルツハイマ

ー病に代表されるＡβに起因する疾患の治療剤または予防剤として期待されているが、優れた薬効を有するＡβ４０および４２の産生を抑制する非ペプチド性化合物は未だ知られていない。したがって、Ａβ４０および４２の産生を抑制する新規な低分子化合物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【０００４】

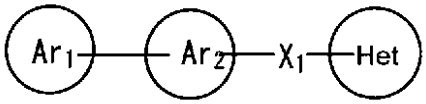
本発明者らは、鋭意検討を行い、ＡＰＰからＡβ４０および４２の産生を抑制する非ペプチド性のシンナミド化合物を初めて見出し、アルツハイマー病に代表されるＡβに起因する疾患の予防剤または治療剤を見出すことにより、本発明を完成した。

【０００５】

すなわち、本発明は、以下の１）から４２）に関する：

１）式（Ｉ）

【化１】



(I)

［式中、

Ar_1は、置換基群Ａ１から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基、トリアゾリル基またはテトラゾリル基を示し、

Ar_2は、置換基群Ａ２から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリミジニル基またはピリジニル基を示し、

X_1は、－Ｃ≡Ｃ－もしくは－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－または－ＣＲ^5＝（ここにおいて、Ｒ^3、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、同一または異なって置換基群Ａ３から選択される置換基を示す）を示し、

Ｈｅｔは、１価または２価であって、下記置換基群A４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、

（１）５員の芳香族複素環基、

（２）６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基が縮合する５員の芳香族複素環基または

（３）５員ないし１４員の非芳香族複素環基が縮合する５員の芳香族複素環基を示す。

置換基群Ａ１：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）ニトロ基、（５）Ｃ３－８シクロアルキル基、（６）Ｃ２－６アルケニル基、（７）Ｃ２－６アルキニル基、（８）Ｃ１－６アルコキシ基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）ホルミル基、（１１）Ｃ１－６アルキルカルボニル基および（１２）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－８シクロアルキル基およびＣ１－６アルキルカルボニル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）。

置換基群Ａ２：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基およびＣ３－８シクロアルキル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（６）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（７）Ｃ２－６アルケニルオキシ基および（８）Ｃ２－６アルキニルオキシ基。

置換基群Ａ３：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ホルミル基、

ハロゲン原子、水酸基、保護基を有する水酸基、シアノ基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ３－８シクロアルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ１－６アルキルチオ基、Ｃ１－６アルキルスルフィニル基、Ｃ１－６アルキルスルホニル基、Ｃ１－６アルキルカルボニル基、アミノ基（該アミノ基は、１または２の、１ないし３のハロゲン原子を適宜有するＣ１－６アルキル基で置換されてもよい）、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基および－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および（６）１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよいＣ１－６アルコキシ基。

置換基群Ａ４：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）Ｃ３－８シクロアルキル基、（７）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ２－６アルケニル基、（８）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ２－６アルキニル基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）Ｃ３－８シクロアルキルチオ基、（１１）ホルミル基、（１２）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルカルボニル基、（１３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルチオ基、（１４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルスルフィニル基、（１５）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルスルホニル基、（１６）ヒドロキシイミノ基、（１７）Ｃ１－６アルコキシイミノ基、（１８）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキル基、（１９）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルコキシ基、（２０）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいアミノ基、（２１）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、（２２）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（２３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（２４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、（２５）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基、（２６）Ｃ２－６アルケニルオキシ基、（２７）Ｃ２－６アルキニルオキシ基、（２８）Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基、（２９）Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基、（３０）－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）、（３１）－ＣＯ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３２）＝ＣＨ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３３）カルボキシル基および（３４）Ｃ１－６アルコキシカルボニル基。

置換基群Ａ５：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）Ｃ３－８シクロアルキル基、（７）Ｃ２－６アルケニル基、（８）Ｃ２－６アルキニル基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）Ｃ３－８シクロアルキルチオ基、（１１）ホルミル基、（１２）Ｃ１－６アルキルカルボニル基、（１３）Ｃ１－６アルキルチオ基、（１４）Ｃ１－６アルキルスルフィニル基、（１５）Ｃ１－６アルキルスルホニル基、（１６）ヒドロキシイミノ基、（１７）Ｃ１－６アルコキシイミノ基、（１８）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、置換基群Ａ６、６員な

いし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（１９）Ｃ１－６アルコキシ基（該アルコキシ基は、置換基群Ａ６、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（２０）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基、（２１）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、（２２）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（２３）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（２４）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、（２５）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基、（２６）Ｃ２－６アルケニルオキシ基、（２７）Ｃ２－６アルキニルオキシ基、（２８）Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基、（２９）Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基、（３０）－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）、（３１）－ＣＯ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）および（３２）＝ＣＨ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）。

置換基群Ａ６：（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基、（６）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、および１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および（７）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、および１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される置換基で置換されてもよい）。］で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩；

２）$Ａｒ_{1}$が、イミダゾリル基またはトリアゾリル基である、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３）$Ａｒ_{1}$が、イミダゾリル基である、１）もしくは２）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

４）$Ａｒ_{1}$の置換基が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）Ｃ３－８シクロアルキル基、（４）Ｃ２－６アルケニル基、（５）Ｃ２－６アルキニル基および（６）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）からなる群から選択される１または２の置換基である、１）ないし３）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

５）$Ａｒ_{1}$の置換基が、Ｃ１－６アルキル基である、１）ないし４）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

６）$Ａｒ_{2}$が、ピリミジニル基である、１）ないし５）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

７）$Ａｒ_{2}$が、ピリジニル基である、１）ないし５）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

８）$Ａｒ_{2}$が、フェニル基である、１）ないし５）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

９）$Ａｒ_{2}$の置換基が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（６）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、Ｃ１－６アルキル基

、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基およびＣ３－８シクロアルキル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（７）Ｃ２－６アルケニルオキシ基および（８）Ｃ２－６アルキニルオキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基である、１）および６）ないし８）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１０）$Ａｒ_2$の置換基が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基および（４）Ｃ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基である、１）および６）ないし９）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

１１）$Ａｒ_2$の置換基が、Ｃ１－６アルコキシ基である、１）および６）ないし１０）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１２）$Ｘ_1$が、－Ｃ≡Ｃ－または$－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－$（ここにおいて、$Ｒ^3$および$Ｒ^4$は、同一または異なって置換基群Ａ３から選択される置換基を示す）である、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１３）$Ｘ_1$が、$－ＣＲ^5＝$（ここにおいて、$Ｒ^5$は、置換基群Ａ３から選択される置換基を示す）である、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１４）$Ｘ_1$が、－Ｃ≡Ｃ－である、１）もしくは１２）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１５）$Ｘ_1$が、$－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－$（ここにおいて、$Ｒ^3$および$Ｒ^4$は、同一または異なって置換基群Ａ３から選択される置換基を示す）である、１）もしくは１２）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１６）$Ｘ_1$が、$－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－$（ここにおいて、$Ｒ^3$および$Ｒ^4$は、（１）水素原子、（２）Ｃ１－６アルキル基、（３）Ｃ１－６アルコキシ基または（４）ハロゲン原子を示す）である、１）、１２）もしくは１５）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

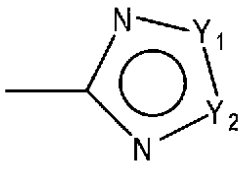
１７）$Ｘ_1$が、－ＣＨ＝ＣＨ－である、１）、１２）、１５）もしくは１６）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１８）Ｈｅｔが、１価であり、１）に記載の置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、（１）５員の芳香族複素環基、（２）６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基が縮合する５員の芳香族複素環基または（３）５員ないし１４員の非芳香族複素環基が縮合する５員の芳香族複素環基である、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１９）Ｈｅｔが、２価であり、１）に記載の置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、（１）５員の芳香族複素環基、（２）６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基が縮合する５員の芳香族複素環基または（３）５員ないし１４員の非芳香族複素環基が縮合する５員の芳香族複素環基である、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

２０）Ｈｅｔが、式

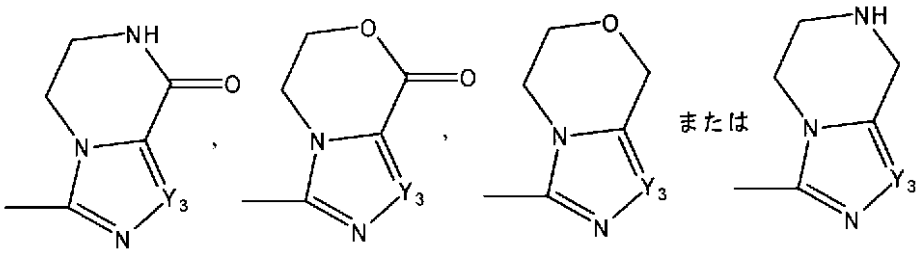
【化２】



［$Ｙ_1$および$Ｙ_2$は、同一または異なって、メチン基もしくは炭素原子、イミノ基もしくは窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す］で表される５員の芳香族複素環基である、１）もしくは１８）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

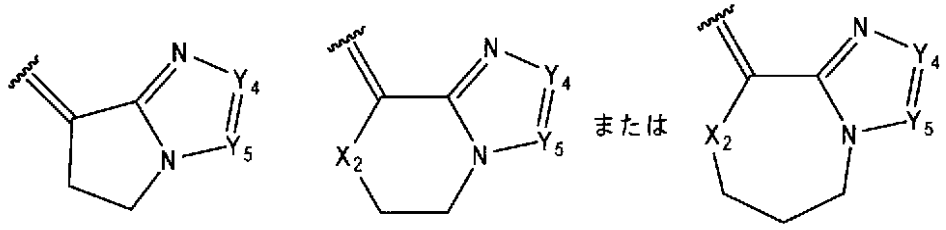
２１）Ｈｅｔが、イミダゾリル基、テトラゾリル基またはトリアゾリル基である、１）および１８）ないし２０）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩

。
２２）Ｈｅｔが、（１）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（２）Ｃ１－６アルコキシカルボニル基、（３）カルボキシル基、（４）適宜１ないし３のハロゲン原子を有するＣ１－６アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、（５）６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）ならびに（６）５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される１または２の置換基で置換されてもよいイミダゾリル基もしくはトリアゾリル基、または、下記置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式
【化３】



［Ｙ３は、メチン基または窒素原子を示す］で表される基である、１）、１８）、２０）もしくは２１）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；
２３）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

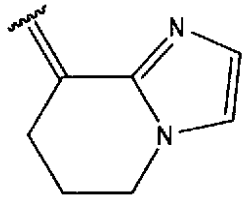
【化４】



［式中、X_2は、酸素原子またはメチレン基を示し、Y_4およびY_5は、同一または異なって、メチン基または窒素原子を示す］で表される、１）、１９）もしくは２１）に記載の化合物または薬理学的に許容される塩；

２４）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

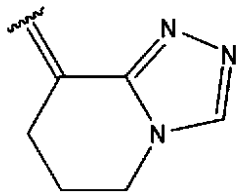
【化５】



で表される、１）、１９）、２１）もしくは２３）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

２５）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

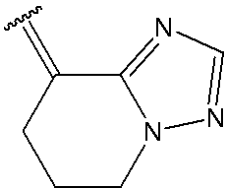
【化６】



で表される基である、１）、１９）、２１）もしくは２３）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

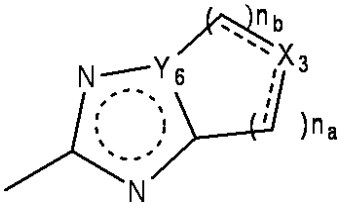
２６）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化７】

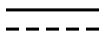


で表される、１）、１９）、２１）もしくは２３）に記載の化合物またはその薬理学的に

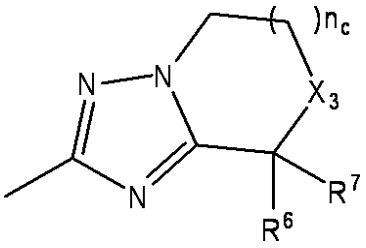
許容される塩；
２７）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式
【化８】



［式中、



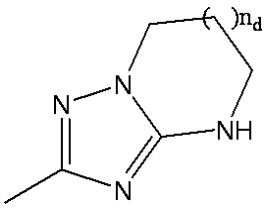
は、単結合または二重結合を示し、X_3は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－ＳＯ$_2$－を示し、Y_6は、炭素原子または窒素原子を示し、n_aおよびn_bは、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基である、１）、１８）、２０）もしくは２１）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；
２８）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式
【化９】



［式中、R^6およびR^7は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、X_3は、２７）記載の定義と同意義を示し、n_cは、０ないし２の整数を示す］で表される基である、２７）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；
２９）R^6が、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す、２８）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；
３０）R^6が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）および（６）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリジニル基またはナフチル基である、２８）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；
３１）R^7が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）Ｃ１－６アルキル基、（６）Ｃ２－６アルケニル基、（７）Ｃ２－６アルキニル基、（８）Ｃ１－６アルコキシ基および（９）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１の置換基を示す、２８）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３２）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

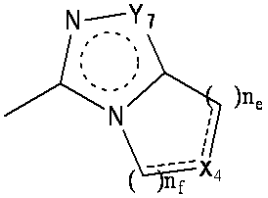
【化１０】



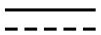
［式中、ｎ$_d$は、０ないし３の整数を示す］で表される基である、１）、１８）もしくは２１）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３３）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化１１】



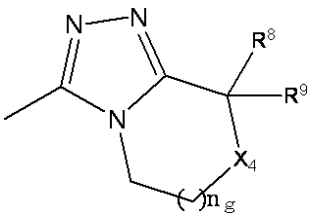
［式中、



は、単結合または二重結合を示し、Ｘ$_4$は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－ＳＯ$_2$－を示し、Ｙ$_7$は、炭素原子または窒素原子を示し、ｎ$_e$およびｎ$_f$は、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基である、１）、１８）、２０）もしくは２１）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３４）Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化１２】



［式中、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、Ｘ$_4$は、３１）記載の定義と同意義を示し、ｎ$_g$は、０ないし２の整数を示す］で表される基である、３３）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３５）Ｒ^{8}が、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す、３４）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３６）Ｒ^{8}が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子

で置換されてもよい）および（６）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリジニル基またはナフチル基である、３４）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３７）R^9が、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）Ｃ１－６アルキル基、（６）Ｃ２－６アルケニル基、（７）Ｃ２－６アルキニル基、（７）Ｃ１－６アルコキシ基および（８）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１の置換基を示す、３４）に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

３８）Ar_1とAr_2とは、Ar_1が示す置換基で置換されてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基またはテトラゾリル基中の原子と、Ar_2が示す置換基で置換されてもよいフェニル基、ピリミジニル基またはピリジニル基中の原子とを介して結合しており、Ar_2とX_1とは、Ar_2が示す置換基で置換されてもよいフェニル基、ピリミジニル基またはピリジニル基中の原子を介してAr_2がX_1に結合しており、X_1とＨｅｔとは、１価のＨｅｔがX_1の－Ｃ≡Ｃ－または$-CR^3=CR^4-$に、あるいは２価のＨｅｔがX_1の$-CR^5=$に結合している、１）から３７）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

３９）下記の群から選ばれる、１）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩；

１）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、

２）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール、

３）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

４）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

５）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

６）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステル、

７）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール、

８）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸、

９）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２－クロロエチル）アミド、

１０）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オン、

１１）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オン、

１２）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オン、

１３）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン
１４）２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－メトキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノール
１５）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン、
１６）３－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
１７）３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
１８）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
１９）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
２０）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２１）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステル、
２２）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステル、
２３）｛３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル｝メタノール、
２４）｛２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル］メタノール、
２５）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸、
２６）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　ジメチルアミド、
２７）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルアミド、
２８）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　アミド、
２９）１－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル］－４，５－ジメチル－１Ｈ

－イミダゾール、
３０）８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－ピリジン－４－イル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
３１）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３２）３－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３３）４－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
３４）５－（４－フルオロベンジル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３５）３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３６）（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３７）（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３８）５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３９）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４０）５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４１）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４２）（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４３）（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４４）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４５）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４６）５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－３－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，

２，４］トリアゾール、
４７）３－（４－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４８）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール、
４９）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－メチル－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
５０）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、
５１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５２）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５５）（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５６）（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５７）（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５８）（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、

６２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６５）７－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
６６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７０）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７２）（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７３）（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７４）８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７６）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７７）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾ

ール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７９）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８０）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８１）２－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８２）３－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
８３）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
８４）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
８５）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８６）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８７）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８８）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８９）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９０）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９１）５－［メトキシ－（４－メトキシフェニル）メチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
９２）７－（４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－

ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
９３）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール、
９４）４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブタン－１－オール、
９５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９７）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９８）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９９）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
１００）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
１０１）２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０４）２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０７）２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、

１０８）（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０９）（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１２）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
１１３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
１１４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
１１５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
１１６）（＋）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１１７）（－）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１１８）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、
１１９）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１２０）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１２１）４－クロロ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２２）４－（４－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２３）４－（３－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４

－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２４）４－（２－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２５）４－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２６）４－（４－ビフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２７）４－（４－プロピル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１２９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３２）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３８）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジ

ン、
１４１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４２）（＋）－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４３）（－）－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４４）（＋）－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４５）（－）－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４６）（＋）－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
１４７）（－）－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
１４８）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１４９）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５２）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５３）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５６）（＋）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、

１５７）（－）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１５８）（＋）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１５９）（－）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１６０）｛４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝フェニル｝ジメチルアミン、
１６１）（Ｓ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６２）（Ｒ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６３）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６４）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６５）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾール、
１６６）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾール、
１６７）（Ｓ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピン、
１６８）（Ｒ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピン、
１６９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
１７０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
１７１）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８

－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１７２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７４）（－）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７５）（＋）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７６）８－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７７）８－（２－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７８）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７９）８－（３－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび
１８０）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン。
４０）１）から３９）のいずれか１に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬；
４１）アミロイドベータに起因する疾患の予防または治療のための４０）に記載の医薬および
４２）アミロイドベータに起因する疾患が、アルツハイマー病、認知症、ダウン症またはアミロイドーシス症である、４１）に記載の医薬。

【０００６】

本発明の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬理学的に許容される塩およびそのＡβに起因する疾患の予防剤または治療剤は文献未収載の新規な発明である。

【０００７】

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【０００８】

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明は化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一結晶形またはそれらの混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

【０００９】

「Ａβに起因する疾患」とは、アルツハイマー病（例えば、Ｋｌｅｉｎ ＷＬ，外７名，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ－ａｆｆｅｃｔｅｄ ｂｒａｉｎ：Ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｏｆ ｏｌｉｇｏｍｅｒｉｃ Ａβ ｌｉｇａｎｄｓ （ＡＤＤＬｓ） ｓｕｇｇｅｓｔｓ ａ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂａｓｉｓ ｆｏｒ ｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ ｍｅｍｏｒｙ ｌｏｓｓ，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＵＳＡ，２００３，Ｓｅｐ ２，１００（１８），ｐ．１０４１７－１０４２２；Ｎｉｔｓｃｈ ＲＭ，外１６名，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ β－ａｍｙｌｏｉｄ ｓｌｏｗ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｄｅｃｌｉｎｅ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｎｅｕｒｏｎ，２００３，Ｍａｙ ２２，３８（４），ｐ．５４７－５５４：Ｊａｒｒｅｔｔ ＪＴ，外２名，Ｔｈｅ ｃａｒｂｏｘｙ ｔｅｒｍｉｎｕｓ ｏｆ ｔｈｅ β ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｓ ｃｒｉｔｉｃａｌ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｅｅｄｉｎｇ ｏｆ ａｍｙｌｏｉｄ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ’ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９３，Ｍａｙ １１，３２（１８），ｐ．４６９３－４６９７；Ｇｌｅｎｎｅｒ ＧＧ，外１名，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ｉｎｉｔｉａｌ ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ｔｈｅｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｎｏｖｅｌ ｃｅｒｅｂｒｏｖａｓｃｕｌａｒ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ ｒｅｓｅａｒｃｈ ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，１９８４，Ｍａｙ １６，１２０（３），ｐ．８８５－８９０；Ｍａｓｔｅｒｓ ＣＬ，外６名，Ａｍｙｌｏｉｄ ｐｌａｑｕｅ ｃｏｒｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ Ｄｏｗｎ ｓｙｎｄｒｏｍｅ，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＵＳＡ，１９８５，Ｊｕｎｅ，８２（１２），ｐ．４２４５－４２４９；Ｇｏｕｒａｓ ＧＫ，外１１名，Ｉｎｔｒａｎｅｕｒｏｎａｌ Ａβ４２ ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｂｒａｉｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０００，Ｊａｎ，１５６（１），ｐ．１５－２０；Ｓｃｈｅｕｎｅｒ Ｄ，外２０名，Ｓｅｃｒｅｔｅｄ ａｍｙｌｏｉｄ β－ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｉｍｉｌａｒ ｔｏ ｔｈａｔ ｉｎ ｔｈｅ ｓｅｎｉｌｅ ｐｌａｑｕｅｓ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｓ ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ｉｎ ｖｉｖｏ ｂｙ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｉｌｉｎ １ ａｎｄ ２ ａｎｄ ＡＰＰ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｌｉｎｋｅｄ ｔｏ ｆａｍｉｌｉａｌ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９６，Ａｕｇ，２（８），ｐ．８６４－８７０；Ｆｏｒｍａｎ ＭＳ，外４名，Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｗｅｄｉｓｈ ｍｕｔａｎｔ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｎ β－ａｍｙｌｏｉｄ ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ｉｎ ｎｅｕｒｏｎｓ ａｎｄ ｎｏｎｎｅｕｒｏｎａｌ ｃｅｌｌｓ，Ｔｈｅ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９７，Ｄｅｃ １９，２７２（５１），ｐ．３２２４７－３２２５３ 参照）、老年性痴呆（例えば、Ｂｌａｓｓ ＪＰ，Ｂｒａｉｎ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ａｎｄ ｂｒａｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ：Ｉｓ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｔｈｅ ｐｒｏｘｉｍａｔｅ ｃａｕｓｅ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ ｄｅｍｅｎｔｉａ？ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００１，Ｄｅｃ １，６６（５），ｐ．８５１－８５６ 参照）、前頭側頭型痴呆（例えば、Ｅｖｉｎ Ｇ，他１１名，Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｓ ｏｆ ｐｒｅｓｅｎｉｌｉｎ－１ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｆｒｏｎｔｏｔｅｍｐｏｒａｌ ｄｅｍｅｎｔｉａ，Ｎｅｕｒｏｒｅｐｏｒｔ，２００２，Ａｐｒ １６，１３（５），ｐ．７１９－７２３ 参照）、ピック病（例えば、Ｙａｓｕｈａｒａ Ｏ，外３名，Ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎ ｂｒａｉｎ ｌｅｓｉｏｎｓ ｏｆ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｐｉｃｋ ｄｉｓｅａｓｅ

, Neuroscience Letters, 1994, Apr 25, 171（1－2）, p. 63－66 参照）、ダウン症（例えば、Teller JK, 外10名, Presence of soluble amyloid β－peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome, Nature Medicine, 1996, Jan, 2（1）, p. 93－95；Tokuda T, 他6名, Plasma levels of amyloid β proteins Aβ1－40 and Aβ1－42（43）are elevated in Down's syndrome, Annals of Neurology, 1997, Feb, 41（2）, p. 271－273 参照）、脳血管アンギオパチー（例えば、Hayashi Y, 他9名, Evidence for presenilin－1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease－affected brain, Brain Research, 1998, Apr 13, 789（2）, p. 307－314; Barelli H, 外15名, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid－long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, Molecular Medicine, 1997, Oct, 3（10）, p. 695－707; Calhoun ME, 外10名, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Proceding National Academy of Science USA, 1999, Nov 23, 96（24）, p. 14088－14093; Dermaut B, 外10名, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin－1 mutation, Brain, 2001, Dec, 124（12）, p. 2383－2392参照）、遺伝性アミロイド性脳出血（オランダ型）（例えば、Cras P, 他9名, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala－－>Gly mutation, Acta Neuropathologica（Berl）, 1998, Sep, 96（3）, p. 253－260; Herzig MC, 外14名, Aβ is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Nature Neuroscience, 2004, Sep, 7（9）, p. 954－960; van Duinen SG, 外5名, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease, Proceding National Academy of Science USA, 1987, Aug, 84（16）, p. 5991－5994; Levy E, 外8名, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, Science, 1990, Jun 1, 248（4959）, p. 1124－1126 参照）、認知障害（例えば、Laws SM, 他7名, Association

between the presenilin−1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Jan−Feb, 23(1), p. 55−58 参照)、記憶障害・学習障害(例えば、Vaucher E, 他5名, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, Experimental Neurology, 2002 Jun, 175(2), p. 398−406; Morgan D, 外14名, Aβ peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, Nature, 2000 Dec 21−28, 408(6815), p. 982−985; Moran PM, 外3名, Age−related learning deficits in transgenic mice expressing the 751−amino acid isoform of human β−amyloid precursor protein, Proceding National Academy of Science USA, 1995, June 6, 92(12), p. 5341−5345 参照)、類澱粉症(アミロイドーシス)、脳虚血(例えば、Laws SM, 他7名, Association between the presenilin−1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Jan−Feb, 23(1), p. 55−58; Koistinaho M, 外10名, β−amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse Aβ deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, Proceding National Academy of Science USA, 2002, Feb 5, 99(3), p. 1610−1615; Zhang F, 外4名, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, The journal of neuroscience, 1997, Oct 15, 17(20), p. 7655−7661 参照)、脳血管性痴呆(例えば、Sadowski M, 外6名, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, Neurochemical Research, 2004, Jun, 29(6), p. 1257−1266 参照)、眼筋麻痺(例えば、O'Riordan S, 他7名, Presenilin−1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white−matter abnormalities, Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108−1110 参照)、多発性硬化症(例えば、Gehrmann J, 他4名, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, Glia, 1995, Oct, 15(2), p. 141−51; Reynolds WF, 外6名, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, Experimental Neurology, 1999, Jan, 155(1), p. 31−41 参照)、頭部外傷、頭蓋損傷(例えば、Smith DH, 他4名, Protein accumulation in traumatic brain injury

, NeuroMolecular Medicine, 2003, 4（1－2）, p. 59－72 参照）、失行症（例えば、Matsubara－Tsutsui M, 他7名, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, Apr 8, 114（3）, p. 292－298 参照）、プリオン病、家族性アミロイドニューロパチー、トリプレットリピート病（例えば、Kirkitadze MD, 他2名, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, Journal of Neuroscience Research, 2002, Sep 1, 69（5）, p. 567－577; Evert BO, 他8名, Inflammatory genes are upreglulated in expanded ataxin－3－expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, The Journal of Neuroscience, 2001, Aug 1, 21（15）, p. 5389－5396; Mann DM, 他1名, Deposition of amyloid（A4）protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome, Neuroscience Letters, 1990, Feb 5, 109（1－2）, p. 68－75 参照）、パーキンソン病（例えば、Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration, Jornal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1（3）, p. 183－193 参照）、レビュー小体型痴呆（例えば、Giasson BI, 他2名, Interactions of amyloidogenic proteins. NeuroMolecular Medicine, 2003, 4（1－2）, p. 49－58; Masliah E, 外6名, β－amyloid peptides enhance α－synuclein accumulation and neuronal deficits in a trancgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Proceding National Academy of Science USA, 2001, Oct 9, 98（21）, p. 12245－12250; Barrachina M, 外6名, Amyloid－β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46（3）, p. 253－260; Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration, Jornal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1（3）, p. 183－193 参照）、パーキンソニズム・痴呆コンプレックス（例えば、Schmidt ML, 外6名, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis／ parkinsonism－dementia complex contain species of Aβ similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, Acta N

europathologica (Berl), 1998, Feb, 95(2), p. 117-122; Ito H, 外3名, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, Neuropathology and applied neurobiology, 1991, Oct, 17(5), p. 365-373 参照)、第17番目染色体に連鎖する前側頭型痴呆・パーキンソニズム(例えば、Rosso SM, 外3名, Coexistent tau andamyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, Annals of the New York academy of sciences, 2000, 920, p. 115-119 参照)、嗜銀性グレイン型痴呆(例えば、Tolnay M, 外4名, Low amyloid(Aβ) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, Neuropathology and applied neurobiology, 1999, Aug, 25(4), p. 295-305 参照)、ニーマン・ピック病(例えば、Jin LW, 他3名, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid-β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, American Journal of Pathology, 2004, Mar, 164(3), p. 975-985 参照)、筋萎縮性側策硬化症(例えば、Sasaki S, 他1名, Immunoreactivity of β-amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica(Berl), 1999, May, 97(5), p. 463-468; Tamaoka A, 他4名, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, Journal of neurology, 2000, Aug, 247(8), p. 633-635; Hamilton RL, 他1名, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica, 2004, Jun, 107(6), p. 515-522; Turner BJ, 他6名, Brain β-amyloidaccumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, Neurochemical Research, 2004, Dec, 29(12), p. 2281-2286 参照)、水頭症(例えば、Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1998, Oct, 57(10), p. 885-894; Silverberg GD, 外4名, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, Lancet neurology, 2003, Aug, 2(8), p. 506-511; Weller RO, 外3名, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation

of Aβ in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, Annals of the New York academy of sciences, 2000, Apr, 903, p. 110－117; Yow HY, 外1名, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β－amyloid deposition in Alzheimer's disease, Neurology and applied neurobiology, 2002, 28, p. 149; Weller RO, 外4名, Cerebrovasculardisease is a major factor in the failure of elimination of Aβ from the aging human brain, Annals of the New York academy of sciences, 2002, Nov, 977, p. 162－168 参照)、対不全麻痺(例えば、O'Riordan S, 他7名, Presenilin－1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white－matter abnormalities, Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108－1110; Matsubara－Tsutsui M, 他7名, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, Apr 8, 114(3), p. 292－298; Smith MJ, 他11名, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, Annals of Neurology, 2001, 49(1), p. 125－129; Crook R, 外17名, A variant of Alzheimer's disease with spastic pararesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, Nature Medicine, 1998, Apr;4(4), p. 452－455 参照)、進行性核上性麻痺(例えば、Barrachina M, 外6名, Amyloid－β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46(3), p. 253－260; Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid－β in Non－Alzheimer Neurodegeneration, Jornal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p. 183－193 参照)、脳出血(例えば、Atwood CS, 他3名, Cerebrovascular requirement for sealant, anti－coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, Brain Research Reviews, 2003, Sep, 43(1), p. 164－78; Lowenson JD, 外2名, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, Trends in cardiovascular medicine, 1994, 4(1), p. 3－8 参照)、痙攣(例えば、Singleton AB, 他13名, Pathology of early－onset Alzheimer's disease cases beari

ng the Thr113−114ins presenilin−1 mutation, Brain, 2000, Dec, 123（Pt12）, p. 2467−2474参照）、軽度認知障害（例えば、Gattaz WF, 他4名, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Journal of Neural Transmission, 2004, May, 111（5）, p. 591−601； Assini A, 外14名, Plasma levels of amyloid β−protein 42 are increased in women with mild cognitive impariment, Neurology, 2004, Sep 14, 63（5）, p. 828−831 参照）、動脈硬化（例えば、De Meyer GR, 外8名, Platelet phagocytosis and processing of β−amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, Circulation Reserach, 2002, Jun 14, 90（11）, p. 1197−1204参照）等多岐に渡る。

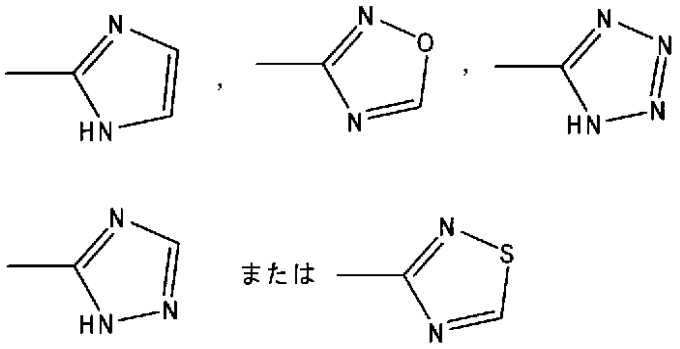
【００１０】

本発明にかかるＡβに起因する疾患の治療剤または予防剤に含有される前記式（Ｉ）における、「５員の芳香族複素環基」、「６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基」、「５員ないし１４員の芳香族複素環基」、「６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基」、「５員ないし１４員の非芳香族複素環基」とは以下の意味を有する。

【００１１】

「５員の環式芳香族複素環基」とは、例えば

【化１３】



等の如く、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる１または２個以上の異種原子を含んでなる５員の芳香族複素環基が挙げられる。

【００１２】

「６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基」とは、炭素数６ないし１４の単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素環基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等の単環式、二環式または三環式の６ないし１４員芳香族炭化水素環基が挙げられる

【００１３】

「５員ないし１４員芳香族複素環基」とは、炭素数５ないし１４の単環式、二環式または三環式芳香族複素環基を示し、当該基における好ましい基としては、例えば（１）ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフ

チリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシル基等の含窒素芳香族複素環基、（２）チエニル基、ベンゾチエニル基等の含硫黄芳香族複素環基、（３）フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基等の含酸素芳香族複素環基、（４）チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリニル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等の如く窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる２個以上の異種原子を含んでなる芳香族複素環基が挙げられる。

【００１４】

「６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基」とは、６ないしは１４個の環状の脂肪族炭化水素基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、スピロ［３．４］オクタニル基、デカンニル基、インダニル基、１－アセナフテニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾシクロヘプテニル基、１，４－ジヒドロナフタレニル基等、６ないし１４個の炭素原子からなる環状の脂肪族炭化水素基を意味する。

【００１５】

「５員ないし１４員の非芳香族複素環基」とは、１）環を構成する原子の数が５ないし１４であり、２）環を構成する原子中に１ないし５個の、例えば窒素原子、－Ｏ－または－Ｓ－等のヘテロ原子を含有し、３）環中に、一つまたは複数個の、カルボニル基、二重結合または三重結合を含んでいてもよく、５ないし１４員非芳香族複素単環基のみならず、芳香族炭化水素環基と縮合する飽和複素環基、または芳香族複素環基と縮合する飽和炭化水素環基もしくは飽和複素環基を示す。５ないし１４員非芳香族複素環基として具体的には例えばアゼチジニル環、ピロリジニル環、ピペリジニル環、アゼパニル環、アゾカニル環、テトラヒドロフラニル環、テトラヒドロピラニル環、モルホリニル環、チオモルホリニル環、ピペラジニル環、チアゾリジニル環、ジオキサニル環、イミダゾリニル環、チアゾリニル環、１，２－ベンゾピラニル環、イソクロマニル環、クロマニル環、インドリニル環、イソインドリニル環、アザインダニル基、アザテトラヒドロナフチル基、アザクロマニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、２，３，４，５－テトラヒドロ－ベンゾ［ｂ］チエニル基、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル基、インダン－１－オンイル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピラジニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－［１］ピリジニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－［１］ピリジニル基、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ［ｂ］チエニル基、４，５，６，７－テトラヒドロ－ベンゾ［ｂ］チエニル基、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレ－１－オンイル基、２，３－ジヒドロ－イソインドール－１－オンイル基、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンイル基、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［１，４］オキサピニル基等を意味する。

【００１６】

置換基群Ａ１、置換基群Ａ２、置換基群Ａ３、置換基群Ａ４、置換基群Ａ５および置換基群Ａ６とは以下の基を示す。

置換基群Ａ１は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）シアノ基、（４）ニトロ基、（５）Ｃ３－８シクロアルキル基、（６）Ｃ２－６アルケニル基、（７）Ｃ２－６アルキニル基、（８）Ｃ１－６アルコキシ基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）ホルミル基、（１１）Ｃ１－６アルキルカルボニル基および（１２）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ３－８シクロアルキル基およびＣ１－６アルキルカルボニル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）を示す。

【００１７】
置換基群Ａ２は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基およびＣ３－８シクロアルキル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（６）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（７）Ｃ２－６アルケニルオキシ基および（８）Ｃ２－６アルキニルオキシ基を示す。
【００１８】
置換基群Ａ３は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（５）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ホルミル基、ハロゲン原子、水酸基、保護基を有する水酸基、シアノ基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ３－８シクロアルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、Ｃ１－６アルキルチオ基、Ｃ１－６アルキルスルフィニル基、Ｃ１－６アルキルスルホニル基、Ｃ１－６アルキルカルボニル基、アミノ基（該アミノ基は、１または２の、１ないし３のハロゲン原子を適宜有するＣ１－６アルキル基で置換されてもよい）、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基および－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および（６）１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよいＣ１－６アルコキシ基を示す。
【００１９】
置換基群Ａ４は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）Ｃ３－８シクロアルキル基、（７）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ２－６アルケニル基、（８）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ２－６アルキニル基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）Ｃ３－８シクロアルキルチオ基、（１１）ホルミル基、（１２）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルカルボニル基、（１３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルチオ基、（１４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルスルフィニル基、（１５）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキルスルホニル基、（１６）ヒドロキシイミノ基、（１７）Ｃ１－６アルコキシイミノ基、（１８）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキル基、（１９）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルコキシ基、（２０）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいアミノ基、（２１）置換基群Ａ５から選択される１または２の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、（２２）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（２３）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（２４）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、（２５）置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基、（２６）Ｃ２－６アルケニルオキシ基、（２７）Ｃ２－６アルキニルオキシ基、（２８）Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基、（２

９）Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基、（３０）－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）、（３１）－ＣＯ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３２）＝ＣＨ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３３）カルボキシル基および（３４）Ｃ１－６アルコキシカルボニル基を示す。

【００２０】

置換基群Ａ５は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）Ｃ３－８シクロアルキル基、（７）Ｃ２－６アルケニル基、（８）Ｃ２－６アルキニル基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）Ｃ３－８シクロアルキルチオ基、（１１）ホルミル基、（１２）Ｃ１－６アルキルカルボニル基、（１３）Ｃ１－６アルキルチオ基、（１４）Ｃ１－６アルキルスルフィニル基、（１５）Ｃ１－６アルキルスルホニル基、（１６）ヒドロキシイミノ基、（１７）Ｃ１－６アルコキシイミノ基、（１８）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、置換基群Ａ６、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（１９）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、置換基群Ａ６、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（２０）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基、（２１）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、（２２）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（２３）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基、（２４）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、（２５）置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基、（２６）Ｃ２－６アルケニルオキシ基、（２７）Ｃ２－６アルキニルオキシ基、（２８）Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基、（２９）Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基、（３０）－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）、（３１）－ＣＯ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）および（３２）＝ＣＨ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）を示す。

【００２１】

置換基群Ａ６は、（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基、（６）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、および１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および（７）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、および１または２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される置換基で置換されてもよい）を示す。

【００２２】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

【００２３】

「Ｃ１－６アルキル基」とは、炭素数が１ないし６個のアルキル基を示し、好ましい基

としては、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ターシャリーブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルプロピル基、１，２－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、１－メチル－２－エチルプロピル基、１－エチル－２－メチルプロピル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、２－エチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基等の直鎖または分枝状アルキル基が挙げられる。

【００２４】

「Ｃ２－６アルケニル基」とは、炭素数が２ないし６個のアルケニル基を示し、好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、１－プロペニル基、イソプロペニル基、１－ブテン－１－イル基、１－ブテン－２－イル基、１－ブテン－３－イル基、２－ブテン－１－イル基、２－ブテン－２－イル基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

【００２５】

「Ｃ２－６アルキニル基」とは、炭素数が２ないし６個のアルキニル基を示し、好ましい基としては、例えばエチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基が挙げられる。

【００２６】

「Ｃ３－８シクロアルキル基」とは、炭素数３ないし８の環状アルキル基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【００２７】

「Ｃ１－６アルコキシ基」とは、炭素数１ないしは６個のアルキル基の、水素原子が酸素原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｉ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｉ－ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ターシャリーブトキシ基、ｎ－ペントキシ基、ｉ－ペントキシ基、ｓｅｃ－ペントキシ基、ターシャリーペントキシ基、ｎ－ヘキソキシ基、ｉ－ヘキソキシ基、１，２－ジメチルプロポキシ基、２－エチルプロポキシ基、１－メチル－２－エチルプロポキシ基、１－エチル－２－メチルプロポキシ基、１，１，２－トリメチルプロポキシ基、１，１，２－トリメチルプロポキシ基、１，１－ジメチルブトキシ基、２，２－ジメチルブトキシ基、２－エチルブトキシ基、１，３－ジメチルブトキシ基、２－メチルペントキシ基、３－メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【００２８】

「Ｃ３－８シクロアルコキシ基」とは、炭素数３ないし８の環状アルキル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキソキシ基、シクロヘプチロキシ基、シクロオクチロキシ基等が挙げられる。

【００２９】

「Ｃ２－６アルケニルオキシ基」とは、炭素数が２ないし６個のアルケニル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、１－プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、１－ブテン－１－イルオキシ基、１－ブテン－２－イルオキシ基、１－ブテン－３－イルオキシ基、２－ブテン－１－イルオキシ基、２－ブテン－２－イルオキシ基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルオキシ基が挙げられる。

【００３０】

「Ｃ２－６アルキニルオキシ基」とは、炭素数２ないし６のアルキニル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、エチニルオキシ基、１－プロピニルオキシ基、２－プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基等の直鎖状または分岐状アルキニルオキシ基

等が挙げられる。

【００３１】

「Ｃ１－６アルキルチオ基」とは、炭素数１ないしは６のアルキル基において、１つの水素原子が硫黄原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、ｉ－プロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、ｉ－ブチルチオ基、ターシャリーブチルチオ基、ｎ－ペンチルチオ基、ｉ－ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、ｎ－ヘキシルチオ基、１－メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

【００３２】

「Ｃ１－６アルキルスルフィニル基」とは、炭素数１ないしは６のアルキル基において、１つの水素原子がスルフィニル基に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルメチルスルフィニル基、ｎ－プロピルスルフィニル基、ｉ－プロピルスルフィニル基、ｎ－ブチルスルフィニル基、ｉ－ブチルスルフィニル基、ターシャリーブチルスルフィニル基、ｎ－ペンチルスルフィニル基、ｉ－ペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、ｎ－ヘキシルスルフィニル基、１－メチルプロピルスルフィニル基等が挙げられる。

【００３３】

「Ｃ１－６アルキルスルホニル基」とは、炭素数１ないしは６個のアルキル基において一つの水素原子がスルホニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基等が挙げられる。

【００３４】

「Ｃ３－８シクロアルキルチオ基」とは、炭素数３ないし８の環状アルキル基において、一つの水素原子が硫黄原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられる。

【００３５】

「Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基」とは、炭素数３ないし８の環状アルキル基において、一つの水素原子がスルフィニル基に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、シクロオクチルスルフィニル基等が挙げられる。

【００３６】

「Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基」とは、炭素数３ないし８の環状アルキル基において、一つの水素原子がスルホニル基に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基等が挙げられる。

【００３７】

「Ｃ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基」とは炭素数１ないしは６個のアルキル基が置換してもよいアミノ基を示し、好ましい基としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

【００３８】

「Ｃ１－６アルキルカルボニル基」とは、炭素数１ないしは６個のアルキル基において一つの水素原子がカルボニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

【００３９】

「Ｃ１－６アルコキシイミノ基」とは、イミノ基の水素原子がＣ１－６アルコキシ基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が挙げられる。

【００４０】

「Ｃ１－６アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基の水素原子がＣ１－６アルキ

ル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばエトキシカルボニル基等が挙げられる。

【００４１】

「保護基を有する水酸基」における好ましい基としては、例えばメトキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニルエーテル基、ターシャリーブチルエーテル基、アリルエーテル基、ベンゾエート基、アセテート基、ホルメート基、クロトネート基、ｐ－フェニルベンゾエート基、ピバロエート基、ターシャリーブチルジメチルシリル基、ターシャリーブチルジフェニルシリル基、トリチル基、ベンジル基等が挙げられる。

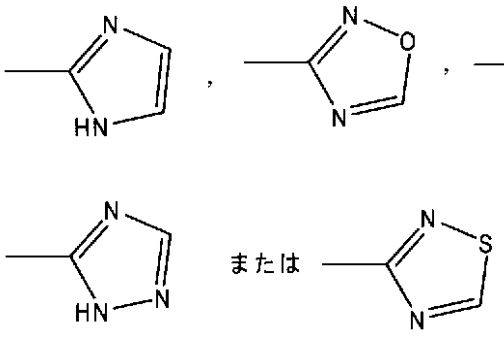
【００４２】

「１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基」、「１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の芳香族複素環基」「１ないし３の置換基で置換されてもよい６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基」、「１ないし３の置換基で置換されてもよい５員ないし１４員の非芳香族複素環基」における、置換基としては、好ましくは、例えば（１）水素原子、（２）ハロゲン原子、（３）水酸基、（４）シアノ基、（５）ニトロ基、（６）Ｃ３－８シクロアルキル基、（７）Ｃ２－６アルケニル基、（８）Ｃ２－６アルキニル基、（９）Ｃ３－８シクロアルコキシ基、（１０）Ｃ３－８シクロアルキルチオ基、（１１）ホルミル基、（１２）Ｃ１－６アルキルカルボニル基、（１３）Ｃ１－６アルキルチオ基、（１４）Ｃ１－６アルキルスルフィニル基、（１５）Ｃ１－６アルキルスルホニル基、（１６）ヒドロキシイミノ基、（１７）Ｃ１－６アルコキシイミノ基、（１８）Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、置換基群Ａ６、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（１９）Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルキル基は、置換基群Ａ６、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、（２０）１ないし２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基、（２１）１ないし２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、（２２）６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基、（２３）５員ないし１４員の芳香族複素環基、（２４）６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基、（２５）５員ないし１４員の非芳香族複素環基、（２６）Ｃ２－６アルケニルオキシ基、（２７）Ｃ２－６アルキニルオキシ基、（２８）Ｃ３－８シクロアルキルスルフィニル基、（２９）Ｃ３－８シクロアルキルスルホニル基、（３０）－Ｘ－Ａ（ここにおいて、Ｘは、イミノ基、－Ｏ－または－Ｓ－を示し、Ａは、置換基群Ａ６から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示す）、（３１）－ＣＯ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３２）＝ＣＨ－Ａ（ここにおいて、Ａは、前記の意味を有する）、（３３）カルボキシル基または（３４）Ｃ１－６アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【００４３】

「Ｈｅｔが、１価であって、５員の芳香族複素環基である化合物」とは、式（Ｉ）において、Ｈｅｔが、５員の芳香族複素環基を示し、好ましくは、例えば式

【化１４】

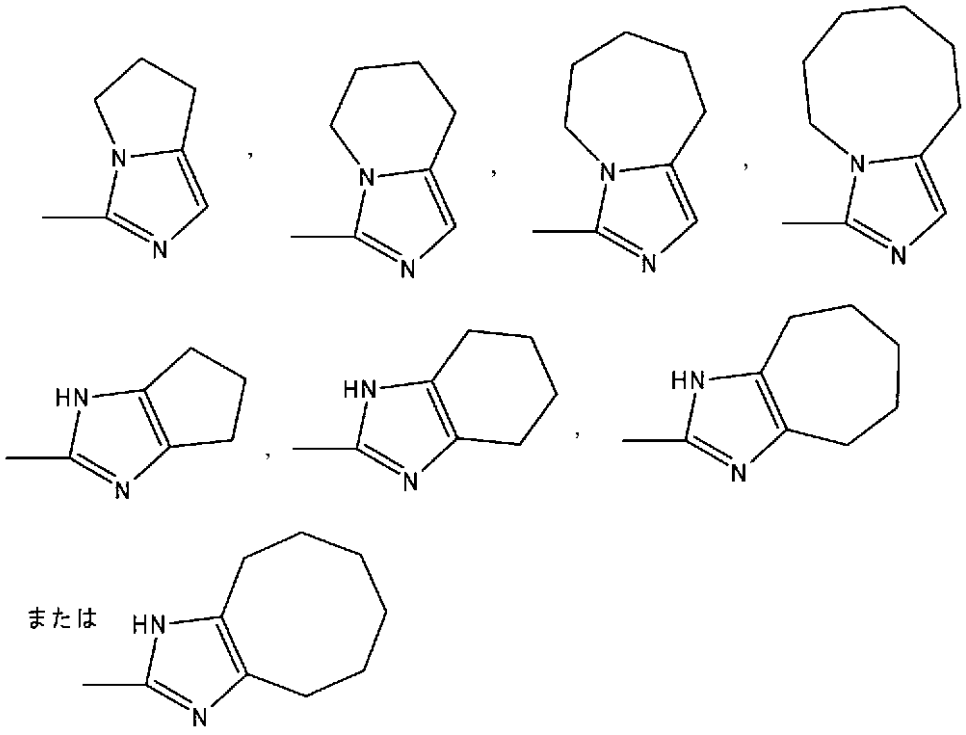


等が挙げられる。

【００４４】

「Ｈｅｔが、１価であって、６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の芳香族複素環基である化合物」とは、式（Ｉ）において、Ｈｅｔが、６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の芳香族複素環基を示し、好ましくは、例えば式

【化１５】

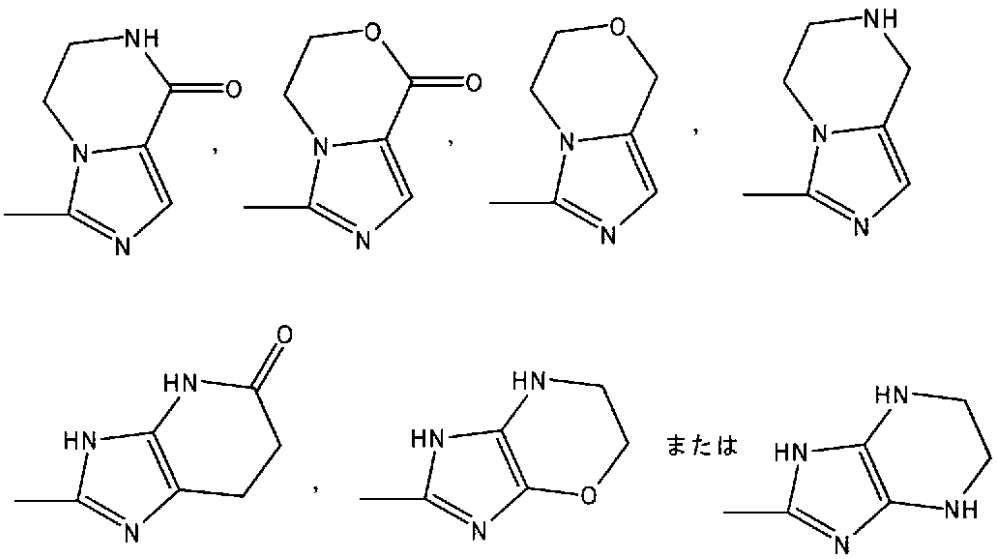


等が挙げられる。

【００４５】

「Ｈｅｔが、１価であって、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基である化合物」とは、式（Ｉ）において、Ｈｅｔが、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基を示し、好ましくは、例えば式

【化１６】

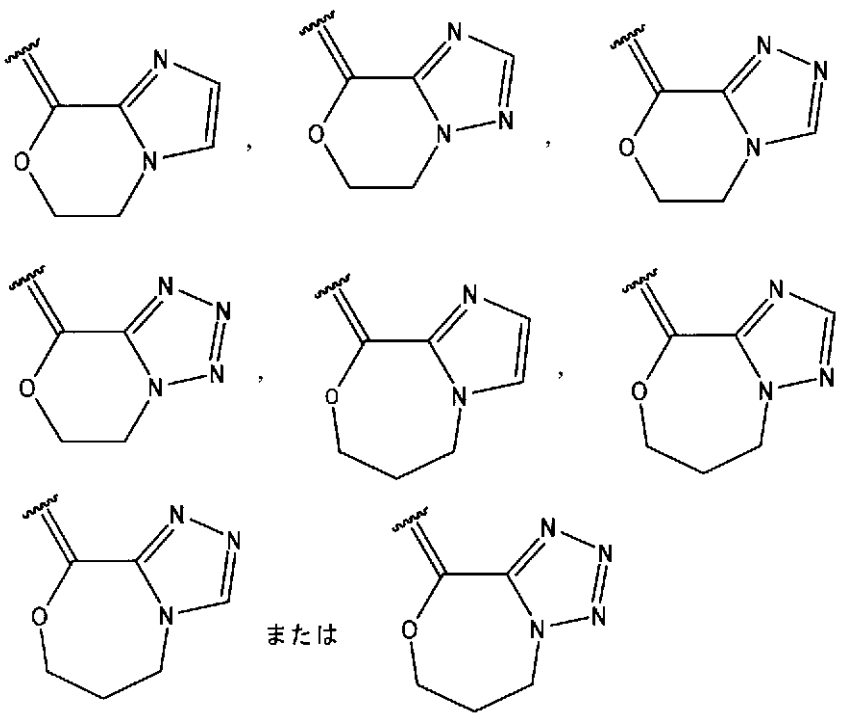


等が挙げられる。

【００４６】

「Ｈｅｔが、２価であって、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基」とは、好ましくは、例えば

【化１７】

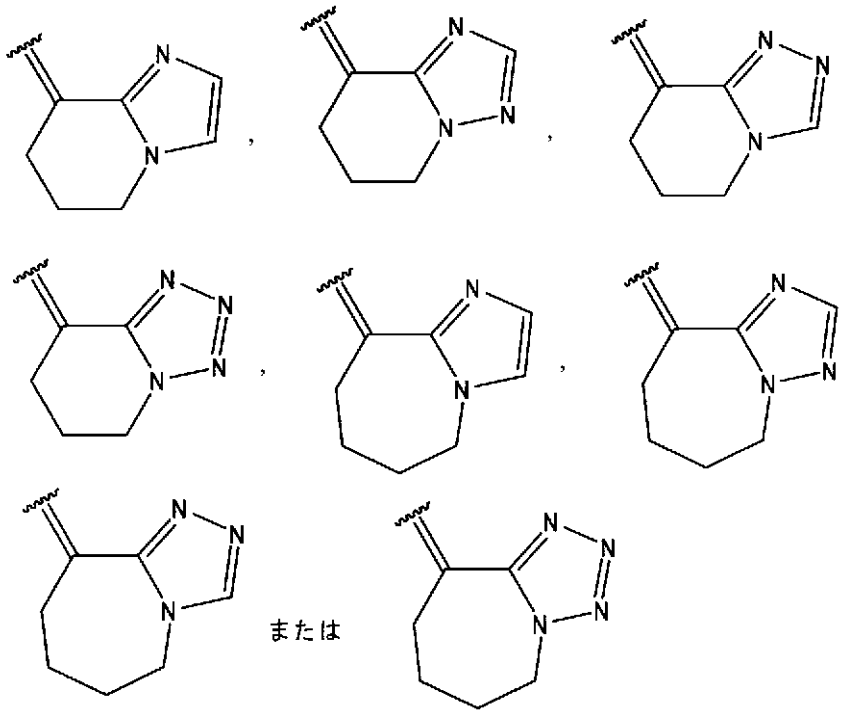


等が挙げられる。

【００４７】

「Ｈｅｔが、２価であって、６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の環式芳香族複素環基」とは、

【化１８】

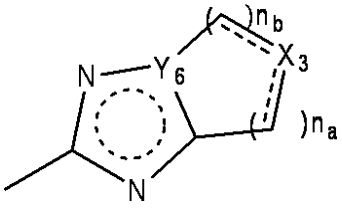


等が挙げられる。

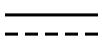
【００４８】

「Ｈｅｔが、式

【化１９】

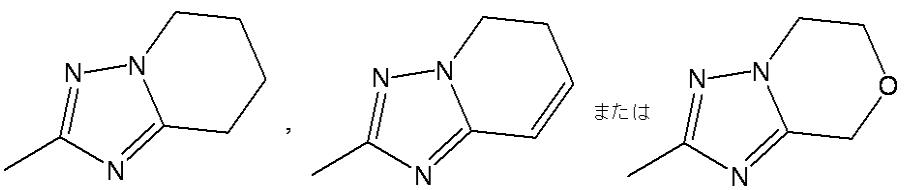


［式中、



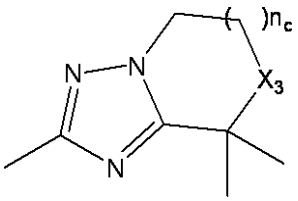
は、単結合または二重結合を示し、X_3は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、Y_6は、炭素原子または窒素原子を示し、n_aおよびn_bは、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基」とは、例えば

【化２０】

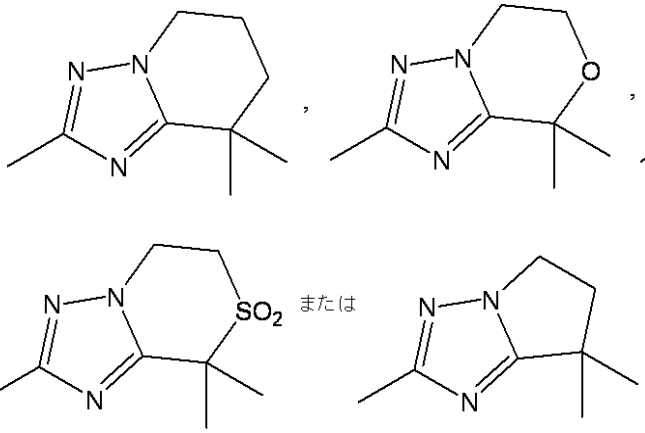


等が挙げられる。

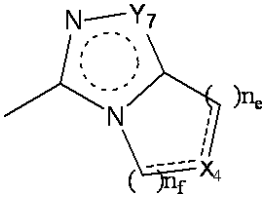
【００４９】
「Ｈｅｔが、式
【化２１】



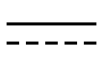
［式中、X_3は、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、n_cは、０ないし３の整数を示す］で表される基」とは、例えば
【化２２】



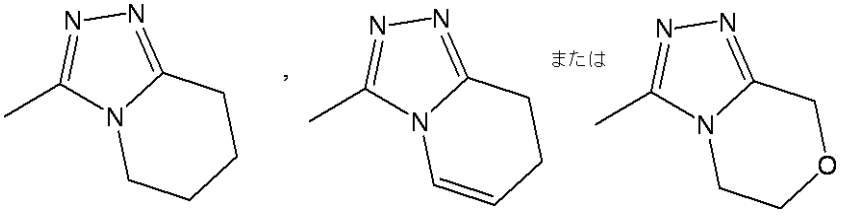
等が挙げられる。
【００５０】
「Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式
【化２３】



［式中、



は、単結合または二重結合を示し、X_4は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、Y_7は、炭素原子または窒素原子を示し、n_eおよびn_fは、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基」とは、例えば
【化２４】

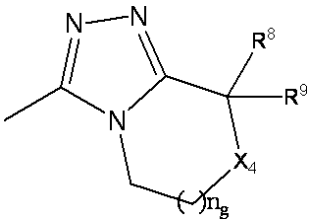


等が挙げられる。

【００５１】

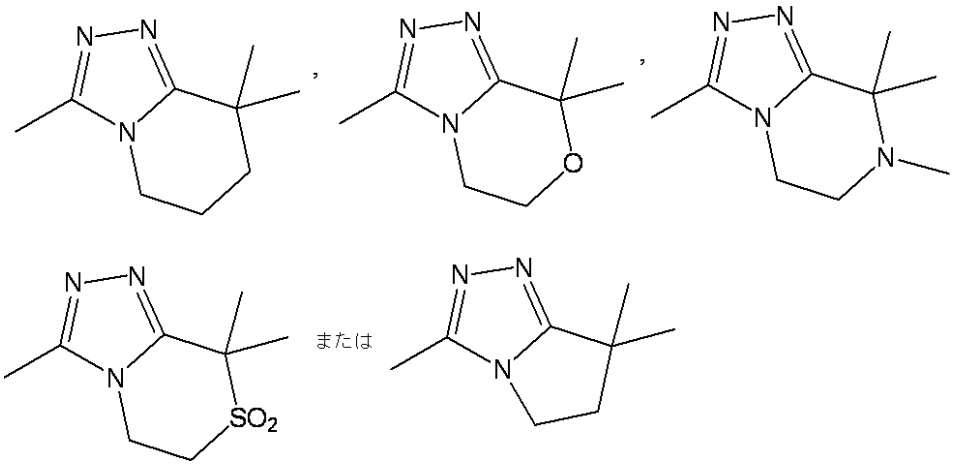
「Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化２５】



［式中、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、Ｘ$_{4}$は、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－ＳＯ$_{2}$－を示し、ｎ$_{g}$は、０ないし２の整数を示す］で表される基」とは、例えば

【化２６】



等が挙げられる。

【００５２】

本発明において、「薬理学的に許容される塩」とは、Ａβに起因する疾患の予防剤または治療剤となる一般式（Ｉ）の化合物と薬理学的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されない。具体的には、例えば好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩、カルシウム塩等）等が挙げられる。

【００５３】

次に、本発明の式（Ｉ）の化合物について説明する。

式（Ｉ）の化合物においては、Ａｒ$_{1}$が、イミダゾリル基、トリアゾリル基もしくはテトラゾリル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ａｒ$_{1}$が、イミダゾリル基もしくはトリアゾリル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、Ａｒ$_{1}$が、イミダゾリル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が最も好ましい。

Ａｒ$_{1}$の置換基が、置換基群Ａ１から選択される１ないし３の置換基である化合物また

はその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ａｒ$_1$の置換基が、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ３－８シクロアルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基およびＣ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）からなる群から選択される１もしくは２の置換基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、Ａｒ$_1$の置換基が、Ｃ１－６アルキル基である化合物または薬理学的に許容される塩が最も好ましい。

【００５４】

式（Ｉ）の化合物においては、Ａｒ$_2$が、ピリミジニル基、ピリジニル基もしくはフェニル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ａｒ$_2$が、フェニル基またはピリジニル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

Ａｒ$_2$の置換基が、置換基群Ａ２から選択される１ないし３の置換基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ａｒ$_2$の置換基が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基およびＣ３－８シクロアルキル基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）、Ｃ２－６アルケニルオキシ基およびＣ２－６アルキニルオキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ａｒ$_2$の置換基が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基およびＣ１－６アルコキシ基から選択される１ないし３の置換基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、Ａｒ$_2$の置換基が、Ｃ１－６アルコキシ基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が最も好ましい。

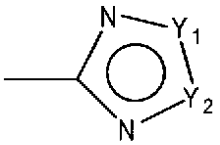
【００５５】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｘ$_1$が、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－または－ＣＲ^5＝（ここにおいて、Ｒ^3、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、同一または異なって置換基群Ａ３から選択される置換基を示す）である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｘ$_1$が、－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－（ここにおいて、Ｒ^{3}およびＲ^{4}が、水素原子、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基またはハロゲン原子を示す）である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、Ｘ$_1$が、－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－（ここにおいて、Ｒ^{3}およびＲ^{4}が、水素原子またはハロゲン原子を示す）である化合物またはその薬理学的に許容される塩が最も好ましい。

【００５６】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、一価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、５員の芳香族複素環基、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基または６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の芳香族複素環基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｈｅｔが、一価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、５員の芳香族複素環基としては、式

【化２７】

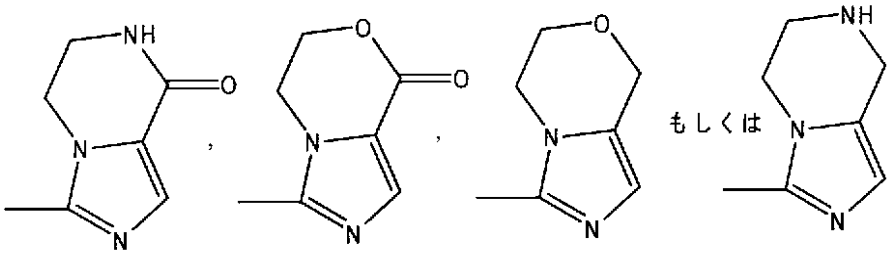


［式中、Ｙ$_1$およびＹ$_2$は、同一または異なって、メチン基、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す］で表される５員の環式芳香族複素環基である化合物または薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｈｅｔが、イミダゾリル基、テトラゾリル基もしくはトリアゾリル基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

【００５７】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、１価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、５員の芳香族複素環基、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基または６員ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の芳香族複素環基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｈｅｔが、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシ基、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）および５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）、Ｃ１－６アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、適宜１ないし３のハロゲン原子を有するＣ１－６アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基（該６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）ならびに５員ないし１４員の芳香族複素環基（該５員ないし１４員の芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびＣ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基およびＣ１－６アルコキシ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい）およびハロゲン原子からなる群から選択される、１ないし３の置換基で置換されてもよい）からなる群から選択される１または２の置換基で置換されてもよいイミダゾリル基もしくはトリアゾリル基、または、Ｈｅｔが、１価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化２８】



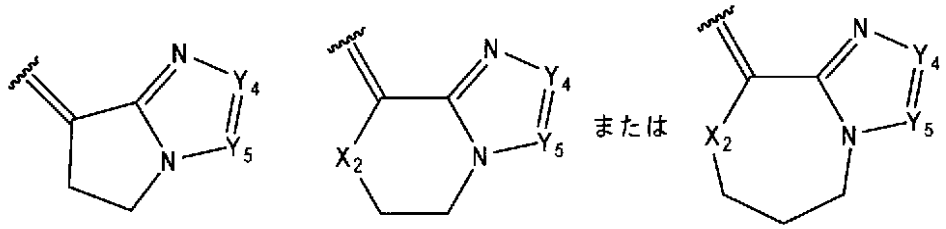
で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

【００５８】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、２価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、５員の芳香族複素環基、５員ないし１４員の非芳香族複素環基と縮合する５員の芳香族複素環基または６ないし１４員の非芳香族炭化水素環基と縮合する５員の芳香族複素環基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が

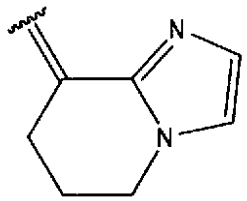
好ましく、Ｈｅｔが、２価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化２９】



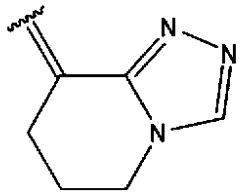
［式中、X_2は、酸素原子またはメチレン基を示し、Y_4およびY_5は、同一または異なって、メチン基または窒素原子を示す］で表される化合物または薬理学的に許容される塩、Ｈｅｔが、２価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３０】



で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩またはＨｅｔが、２価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３１】

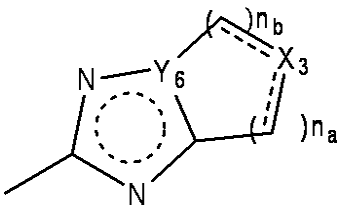


で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

【００５９】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、１価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

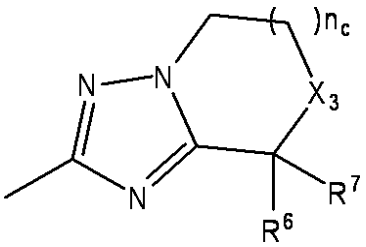
【化３２】



［式中、

は、単結合または二重結合を示し、X_3は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、Y_6は、炭素原子または窒素原子を示し、n_aおよびn_bは、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｈｅｔが、１価であり、Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３３】

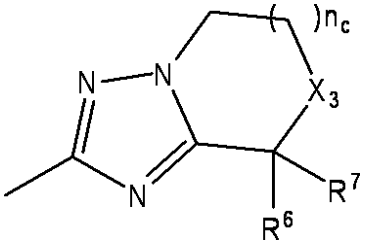


［式中、R^6およびR^7は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、X_3は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、n_cは、０ないし３の整数を示す］で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

【００６０】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、１価であり、式

【化３４】



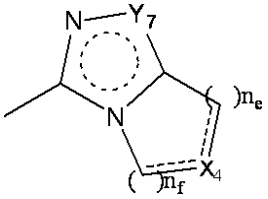
［式中、X_3は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、n_cは、０ないし３の整数を示す］で表される基である化合物において、R^6およびR^7は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示す化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、R^6が、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示し、R^7が、置換基群Ａ４から選択される置換基を示す化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、R^6が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）または、１もしくは２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリジニル基またはナフチル基であり、R^7が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ１－６アルコキシ基または１もしくは２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基を示す化合物ま

たはその薬理学的に許容される塩がもっとも好ましい。

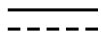
【００６１】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、１価であり、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３５】

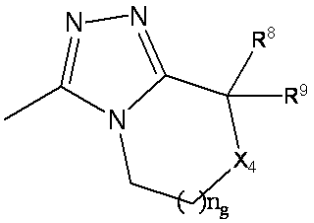


［式中、



は、単結合または二重結合を示し、X_4は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基ないしはメチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、Y_7は、炭素原子または窒素原子を示し、n_eおよびn_fは、それぞれ独立して０ないし３の整数を示す］で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましく、Ｈｅｔが、１価であり、Ｈｅｔが、置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、式

【化３６】

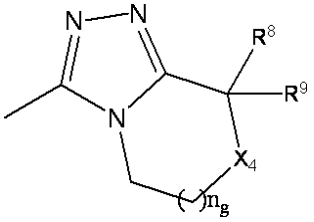


［式中、R^8およびR^9は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、X_4は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、n_gは、０ないし２の整数を示す］で表される基である化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましい。

【００６２】

式（Ｉ）の化合物においては、Ｈｅｔが、１価であり、式

【化３７】



［式中、X_4は、R^8およびR^9は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示し、X_4は、置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい、メチン基、メチレン基、イミノ基、酸素原子、硫黄原子または－SO_2－を示し、n_gは、０ないし２の整数を示す］で表される基である化合物において、R^8およびR^9は、同一または異なって、置換基群Ａ４から選択される置換基を示す化合物またはその薬理学的に許容

される塩が好ましく、R^8が、置換基群Ａ５から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、６員ないし１４員の芳香族炭化水素環基または５員ないし１４員の芳香族複素環基を示し、R^9が、置換基群Ａ４から選択される置換基を示す化合物またはその薬理学的に許容される塩がより好ましく、R^8が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－６アルコキシ基（該Ｃ１－６アルコキシ基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）、Ｃ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、１ないし３のハロゲン原子で置換されてもよい）または、１もしくは２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基からなる群から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ピリジニル基またはナフチル基であり、R^9が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基、Ｃ１－６アルコキシ基または１もしくは２のＣ１－６アルキル基で置換されてもよいアミノ基を示す化合物またはその薬理学的に許容される塩がもっとも好ましい。

【００６３】

特に、例えば下記の群から選ばれる化合物または薬理学的に許容される塩は好適であり、アミロイドベータに起因する疾患、例えばアルツハイマー病、老年性痴呆、ダウン症またはアミロイドーシス症等の疾患の治療剤または予防剤として有用である。

１）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、

２）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール、

３）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

４）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

５）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール、

６）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステル、

７）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール、

８）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸、

９）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２－クロロエチル）アミド、

１０）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オン、

１１）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オン、

１２）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オン、

１３）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ

－イミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン
１４）２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－メトキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノール
１５）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン、
１６）３－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
１７）３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
１８）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
１９）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
２０）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
２１）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステル、
２２）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステル、
２３）｛３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル｝メタノール、
２４）｛２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル］メタノール、
２５）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸、
２６）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　ジメチルアミド、
２７）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルアミド、
２８）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　アミド、
２９）１－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル］－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール、
３０）８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）

フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－ピリジン－４－イル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、
３１）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３２）３－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３３）４－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
３４）５－（４－フルオロベンジル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３５）３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３６）（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３７）（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３８）５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
３９）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４０）５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４１）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４２）（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４３）（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４４）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４５）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４６）５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－３－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４７）３－（４－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－

メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
４８）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール、
４９）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－メチル－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
５０）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、
５１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５２）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５５）（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５６）（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５７）（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５８）（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
５９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５

，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６４）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６５）７－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
６６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
６８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
６９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７０）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７１）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
７２）（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７３）（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７４）８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７６）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
７７）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン

、
７８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
７９）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８０）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８１）２－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８２）３－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
８３）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
８４）３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
８５）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８６）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８７）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８８）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
８９）（－）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９０）（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
９１）５－［メトキシ－（４－メトキシフェニル）メチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール、
９２）７－（４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
９３）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－

メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール、
９４）４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブタン－１－オール、
９５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９７）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９８）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル、
９９）（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
１００）（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミン、
１０１）２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０４）２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０５）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０７）２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１０８）（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）

－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１０９）（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１１）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１１２）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
１１３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール、
１１４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
１１５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オール、
１１６）（＋）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１１７）（－）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１１８）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、
１１９）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１２０）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１２１）４－クロロ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２２）４－（４－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２３）４－（３－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２４）４－（２－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４

－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２５）４－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２６）４－（４－ビフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２７）４－（４－プロピル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール、
１２８）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１２９）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１３２）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３３）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３６）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３７）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１３８）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１３９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダ

ゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４２）（＋）－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４３）（－）－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４４）（＋）－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４５）（－）－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン、
１４６）（＋）－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
１４７）（－）－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）ベンゾニトリル、
１４８）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１４９）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５０）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５１）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１５２）（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５３）（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５４）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５５）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール、
１５６）（＋）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１５７）（－）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２

，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１５８）（＋）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１５９）（－）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル、
１６０）｛４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝フェニル｝ジメチルアミン、
１６１）（Ｓ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６２）（Ｒ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６３）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６４）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１６５）（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾール、
１６６）（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾール、
１６７）（Ｓ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピン、
１６８）（Ｒ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピン、
１６９）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
１７０）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピン、
１７１）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、
１７２）（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダ

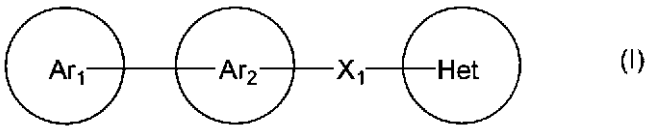
ゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７３）（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７４）（－）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７５）（＋）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７６）８－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７７）８－（２－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７８）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、
１７９）８－（３－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび
１８０）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン。

【００６４】

以下に本発明の一般式（Ｉ）の化合物の製造方法について説明する。

一般式（Ｉ）

【化３８】



(I)

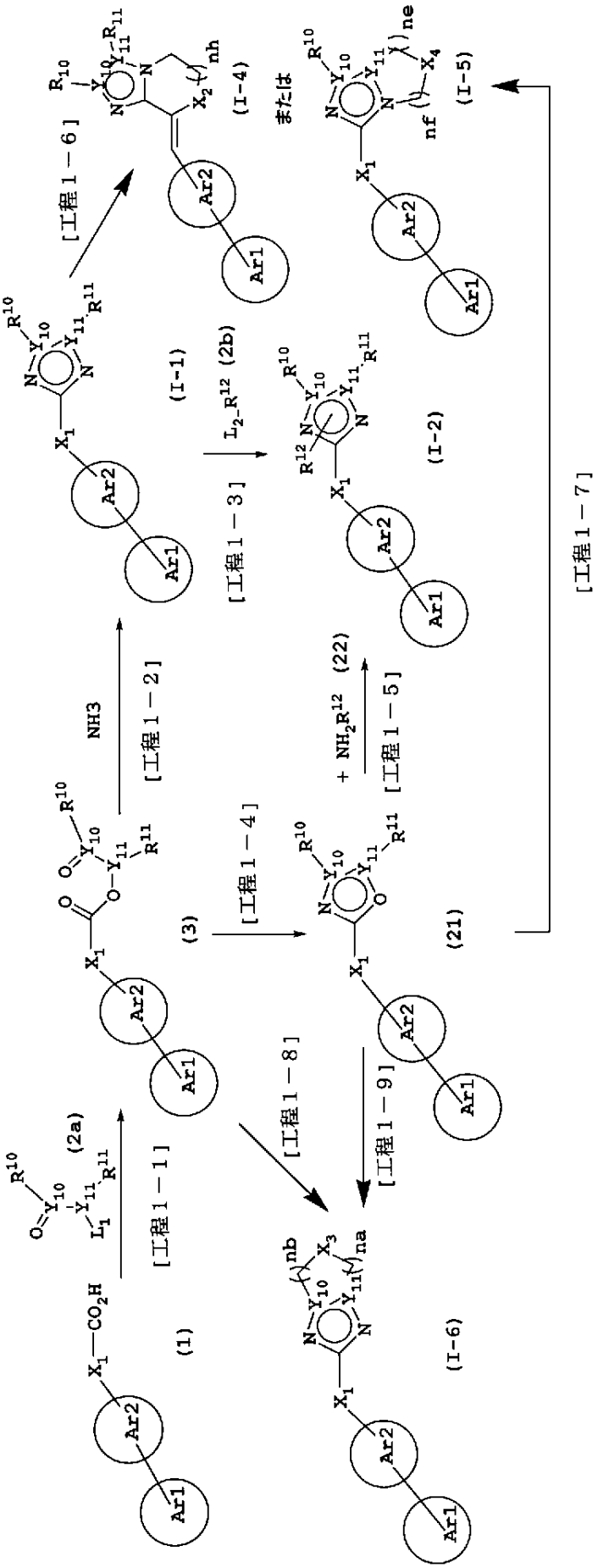
［式中、Ar_1、Ar_2、X_1およびＨｅｔは前記と同じ意味を示す。］で表される化合物は、例えば以下の一般的製造法１ないし一般的製造法８等の方法に従って合成される。

【００６５】

［一般的製造法１］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－１］について以下に説明する。

【化３９】


[工程１－６]
(I-4)
または
(I-5)
(I-1)
(2b)
[工程１－３]
(I-2)
[工程１－７]
NH3
[工程１－２]
(3)
[工程１－４]
(22)
[工程１－５]
(21)
(2a)
[工程１－１]
(1)
[工程１－８]
[工程１－９]
(I-6)

［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、na、nb、neおよびnfは前記と同じ意味を示し、Y_{10}およびY_{11}は、同一または異なって、炭素原子、窒素原子または硫黄原子を、R_{10}、R_{11}およびR_{12}は、同一または異なって、場合によっては一緒になって環を形成しても良い、前記置換基群Ａ４から選択される基を、L_1は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基、または水酸基を、L_2は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいは、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基、ボロン酸基またはボロン酸ピナコールエステル等のボロン酸エステル基を、X_2はメチレン基または酸素原子を、nhは０ないし２の整数を示す。］

【００６６】

上記［一般的製造法１］は、カルボン酸化合物（１）と化合物（２ａ）とを［工程１－１］で縮合し、エステル化合物（３）に変換後、［工程１－２］で、エステル化合物（３）と、アンモニア、アンモニウム塩またはホルムアミドとを反応することにより、一般式（Ｉ－１）の化合物を製造する方法、［工程１－３］で、一般式（Ｉ－１）と化合物（２ｂ）とを、反応し、一般式（Ｉ－２）の化合物を製造する方法、［工程１－４］で、エステル化合物（３）とアンモニア、アンモニウム塩またはホルムアミドとを、反応し、オキシアゾール化合物（２１）へ変換後、［工程１－５］で、オキシアゾール化合物（２１）とアミン化合物（２２）とを、反応することにより、一般式（Ｉ－２）の化合物を製造する方法、［工程１－６］で、一般式（Ｉ－１）から一般式（Ｉ－４）の化合物または一般式（Ｉ－５）の化合物を製造する方法、［工程１－７］で、オキシアゾール化合物（２１）から一般式（Ｉ－４）の化合物または一般式（Ｉ－５）の化合物を製造する方法、［工程１－８］で、エステル化合物（３）とアンモニア、アンモニウム塩またはホルムアミドから一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法、および［工程１－９］で、オキシアゾール化合物（２１）から一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法を含む。

【００６７】

［一般式（Ｉ－４）の化合物または一般式（Ｉ－５）の化合物の調整］

一般式［Ｉ－４］の化合物または一般式（Ｉ－５）の化合物は、一般式（Ｉ－１）の化合物を［工程１－６］に従い、分子内環化反応に附することにより調整できる。すなわち、［工程１－６］は、分子内環化反応として、Ｎ－アルキル化反応（例えば、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９７７年、４２巻、３９２５頁に記載）等多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。あるいは、オキシアゾール化合物（２１）を［工程１－７］に従い、分子内環化反応に附することにより調整できる。すなわち、［工程１－７］は、窒素原子源存在、非存在下、トリアゾール環またはイミダゾール環の形成と同時に第２の環を閉環する（例えば、Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．Ｉｍｉｄａｚｏｌｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，Ｐａｒｔ Ｉ，ｐ３３，Ｉｎｔｅｒｓ．Ｐｕｂｌｉｓｈ．１９５３に記載）手法を用いることができる。

【００６８】

［工程１－６］は、好ましくは、例えば、一般式（Ｉ－１）（ここにおいて、X_1は－CR^3＝CR^4－であり、R^4はハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルキル基またはハロゲン原子で置換された１－６アルコキシ基、または、R^{11}はＣ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルキルアミノ基で置換されている）を示す。）の化合物を、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０－１０．０当量の塩基存在下、溶媒中で攪拌する方法が挙げられる。使用される塩基は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウムまたは水素化リチウム等）、アルカリ金属塩（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシドある

いはターシャリブチルカリウム等）または、有機金属塩（リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等）等である。使用する溶媒は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエンまたはベンゼン等の非極性溶媒、およびその混合物である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８℃から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００６９】

［工程１－７］は、好ましくは、例えば、オキシアゾール化合物（２１）（ここにおいて、X_1は－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－であり、Ｒ^{4}はハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルキル基またはハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルコキシ基、またはＲ^{11}はＣ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたＣ１－６アルキルアミノ基で置換されている）を示す。）を、オキシアゾール化合物（２１）に対して、１．０～１００．０当量のアンモニアあるいは酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、溶媒中攪拌する方法が挙げられる。あるいは、オキシアゾール化合物（２１）（ここにおいて、X_1は－ＣＲ^3＝ＣＲ^4－であり、Ｒ^{4}はアミノ基で置換されたＣ１－６アルキル基またはアミノ基で置換されたＣ１－６アルコキシ基、またはＲ^{11}はＣ１－６アルキル基（該Ｃ１－６アルキル基は、アミノ基、アミノ基で置換されたＣ１－６アルコキシ基またはアミノ基で置換されたＣ１－６アルキルアミノ基で置換されている）を示す。）を、溶媒中攪拌する方法が挙げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トルエンまたはベンゼン等の無極性溶媒、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、あるいは酢酸等の有機酸あるいは水等、およびその混合物である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７０】

［一般式（Ｉ－６）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－６）の化合物は、エステル化合物（３）を［工程１－８］に従い、窒素源として、例えば、アンモニア、アンモニウム塩あるいはホルムアミド等を用いることにより調製することができる。または、オキサゾール化合物（２１）を、［工程１－９］に従い、窒素源として、例えば、アンモニア、アンモニウム塩あるいはホルムアミド等を用いることにより調製することができる。すなわち、［工程１－８］および［工程１－９］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えば、Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．Ｉｍｉｄａｚｏｌｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，Ｐａｒｔ Ｉ，ｐ３３，Ｉｎｔｅｒｓ．Ｐｕｂｌｉｓｈ．１９５３に記載）。好ましくは、例えば、エステル化合物（３）またはオキサゾール化合物（２１）を、エステル化合物（３）またはオキサゾール化合物（２１）に対して、１．０～１００．０当量のアンモニアあるいは酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、溶媒中攪拌する方法が挙げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程

度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トルエンまたはベンゼン等の無極性溶媒、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、あるいは酢酸等の有機酸あるいは水等、およびその混合物である。また、場合によっては、ホルムアミドを窒素原子源および溶媒として使用することができる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２５０℃である。また、気密容器を用いて反応を行った場合に収率の向上が見られる場合もある。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７１】

［一般式（Ｉ－２）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物は、一般式（Ｉ－１）の化合物と［工程１－３］に従い、化合物（２ｂ）とを、反応することにより調製することができる。すなわち、［工程１－３］は、Ｎ－アルキル化反応（例えば、Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９７７年、４２巻、３９２５頁に記載）、あるいはＮ－アリール化反応（例えば、Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００１年、６６巻、７８９２頁、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９８１年、２４巻、１１３９頁、あるいはＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ＭｅｄｉｃｉｎａｌＣｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９１年、３９巻、２６７１頁に記載）等多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。

【００７２】

Ｎ－アルキル化反応の場合、好ましくは、例えば、一般式（Ｉ－１）の化合物を、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０－１０．０当量の塩基存在下、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２ｂ）（ここにおいて、$Ｌ_{2}$は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を溶媒中で攪拌する方法が挙げられる。使用される塩基は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウムまたは水素化リチウム等）、アルカリ金属塩（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等）または金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシドあるいはカリウムターシャリブトキシド等）等である。使用する溶媒は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエンまたはベンゼン等の非極性溶媒、およびその混合物である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、０℃から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７３】

Ｎ－アリール化反応の場合、ｉ）ウルマン反応、ｉｉ）アリールボロン酸誘導体の銅化合物を用いたカップリング反応、あるいはｉｉｉ）求核置換反応等が挙げられる。

【００７４】

ｉ）ウルマン反応の場合、反応条件は特に限定されないが、好ましくは、例えば、一般式（Ｉ－１）の化合物を、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、０．０１～１．０当量の銅、臭化銅、またはヨウ化銅等の銅試薬の存在下にて、一般式（Ｉ－１）の化合物に対し

て、１．０～１０．０当量の塩基を加え、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２ｂ）（ここにおいて、$Ｌ_2$は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を示す）を溶媒中で撹拌する方法が挙げられる。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、アルカリ金属塩（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムあるいは炭酸セシウム等）あるいは金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシドあるいはカリウムターシャリブトキシド等）等が用いられる。使用する溶媒としては、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、アミルアルコールまたはイソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼンまたはジクロロベンゼン等の非極性溶媒等、およびその混合物をである。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７５】

ｉｉ）アリールボロン酸誘導体の銅化合物を用いたカップリング反応の場合、好ましくは、例えば、一般式（Ｉ－１）の化合物を、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、０．０１～１．０当量の銅、臭化銅またはヨウ化銅等の銅試薬の存在下、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０～１０．０当量の塩基を加え、一般式（Ｉ－１）の化合物に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２ｂ）（ここにおいて、$Ｌ_2$はボロン酸基、あるいはボロン酸ピナコールエステル等のボロン酸エステル基等を示す）を溶媒中で撹拌する方法が挙げられる。使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたはテトラメチルエチレンジアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等のアルカリ金属塩、あるいはナトリウムメトキシドあるいはカリウムターシャリブトキシド等の金属アルコキシド等である。使用する銅試薬としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、酢酸銅またはジ－ミュー－ヒドロキソ－ビス［（Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン）銅（ＩＩ）］クロライド等である。使用する溶媒としては、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、あるいは、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロルベンゼン等の非極性溶媒、およびその混合物である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。また、本反応は、酸素雰囲気下もしくは空気気流中にて行うと、反応時間の短縮、収率の向上等、良好な結果が得られる。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７６】

ｉｉｉ）求核置換反応の場合、好ましくは、例えば、一般式（１－１）の化合物を、一般式（１－１）の化合物に対して、１．０～５．０当量の塩基存在下あるいは非存在下、

一般式（１－１）の化合物に対して、２．０～５．０当量の化合物（２ｂ）（ここにおいて、L_2は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいは、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基等を示す）を溶媒中攪拌する。使用する塩基としては、出発原料によって異なり、特に限定されないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリジン等が挙げられる。任意に、塩基を溶媒として使用してもよい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７７】

また、一般式（Ｉ－２）の化合物は、［工程１－５］に従い、オキシアゾール化合物（２１）とアミン化合物（２２）とを反応することにより調製できる。すなわち、［工程１－５］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えば、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌ．５，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．１９５０，ｐ２１４に記載）。好ましくは、例えば、オキシアゾール化合物（２１）を、オキシアゾール化合物（２１）に対して、１．０～１００．０当量のアミン化合物（２２）を溶媒中で攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、アミルアルコールまたはイソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、トルエン、ベンゼンまたはジクロルベンゼン等の非極性溶媒、酢酸等の有機酸、あるいは水等、およびその混合物である。また、反応するアミン化合物（２２）を溶媒として用いる場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７８】

［一般式（Ｉ－１）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－１）の化合物は、エステル化合物（３）を［工程１－２］に従い、窒素原子源として、例えば、アンモニア、アンモニウム塩あるいはホルムアミド等を用いることにより調製することができる。すなわち、［工程１－２］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えば、Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．Ｉｍｉｄａｚｏｌｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，Ｐａｒｔ Ｉ，ｐ３３，Ｉｎｔｅｒｓ．Ｐｕｂｌｉｓｈ．１９５３に記載）。好ましくは、例えば、エステル化合物（３）を、エステル化合物（３）に対して、１．０～１００．０当量のアンモニアあるいは酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、溶媒中攪拌する方法が挙げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トルエンまたはベンゼン等の無

極性溶媒、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、あるいは酢酸等の有機酸あるいは水等、およびその混合物である。また、場合によっては、ホルムアミドを窒素原子源および溶媒として使用することができる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２５０℃である。また、気密容器を用いて反応を行った場合に収率の向上が見られる場合もある。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００７９】

［エステル化合物（３）の調製］

エステル化合物（３）は、［工程１－１］に従い、カルボン酸化合物（１）と化合物（２ａ）との縮合反応により調製される。すなわち、［工程１－１］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。好ましくは、例えば、ｉ）カルボン酸化合物（１）と化合物（２ａ）（ここにおいて、L_1は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいは、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基等を示す）との求核置換反応（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＩＶ］」、丸善株式会社、１９９２年１１月、ｐ．４９－５０に記載）、あるいは、ｉｉ）カルボン酸化合物（１）と化合物（２ａ）（ここにおいて、L_1は水酸基を示す）との脱水縮合反応（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＩＶ］」、丸善株式会社、１９９２年１１月、ｐ．４３－４７に記載）が挙げられる。

【００８０】

ｉ）求核置換反応の場合、好ましくは、例えば、カルボン酸化合物（１）を、カルボン酸化合物（１）に対して、１．０～１０．０当量の塩基存在下、カルボン酸化合物（１）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２ａ）を溶媒中で撹拌する方法が挙げられる。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシドまたはカリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ピリジンまたはジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウムまたはリチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ニトロメタン、アセトニトリル、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたは１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等の無極性溶媒、エタノールまたはメタノール等のアルコール系溶媒、クロロホルムまたは塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００８１】

ｉｉ）の脱水縮合反応の場合、好ましくは、例えば、カルボン酸化合物（１）を、カルボン酸化合物（１）に対して、０．１～１０．０当量の縮合剤の存在下、カルボン酸化合物（１）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２ａ）を溶媒中で撹拌する方法が挙

げられる。使用する縮合剤としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、塩酸または硫酸等の無機酸、パラトルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸等有機酸、あるいは１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩、ジエチルシアノホスホネート、ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジン）ホスホニッククロライド、ジフェニルホスホリルアジド等である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはジメチルアミノピリジン等を１．０～５．０当量添加してもよい。使用する溶媒としては、出発原料、使用する縮合剤により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、クロロフォルム、塩化メチレンまたは１，２－ジクロロエタン等のハロゲン溶媒、テトラヒドロフランまたはＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、それらの混合溶媒等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、氷冷～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００８２】

［オキシアゾール化合物（２１）の調製］

オキシアゾール化合物（２１）は、エステル化合物（３）を、［工程１－４］に従い、窒素原子源として、例えばアンモニア、アンモニウム塩あるいはホルムアミド等とを反応することにより調製することができる。すなわち、［工程１－４］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えば、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、１９９８年、９巻、１２９８頁に記載）。好ましくは、例えば、エステル化合物（３）を、エステル化合物（３）に対して、１．０～１００．０当量のアンモニアあるいは酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩を用い、溶媒中で攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トルエンまたはベンゼン等の無極性溶媒、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、酢酸等の有機酸、あるいは水等、およびその混合物である。また、場合によっては、ホルムアミドを窒素原子源および溶媒として使用することができる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２５０℃である。また、気密容器を用いて反応を行った場合に収率の向上が見られる場合もある。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００８３】

［化合物（２ｂ）の調製］

化合物（２ｂ）は市販されているか、当業者に公知の手法（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年９月、ｐ．３６３－４８２、「日本化学会編新実験化学講座（第２４巻）有機合成［ＶＩ］」、丸善株式会社、１９９２年６月、ｐ．６１－９０に記載）により調製することができる。

【００８４】

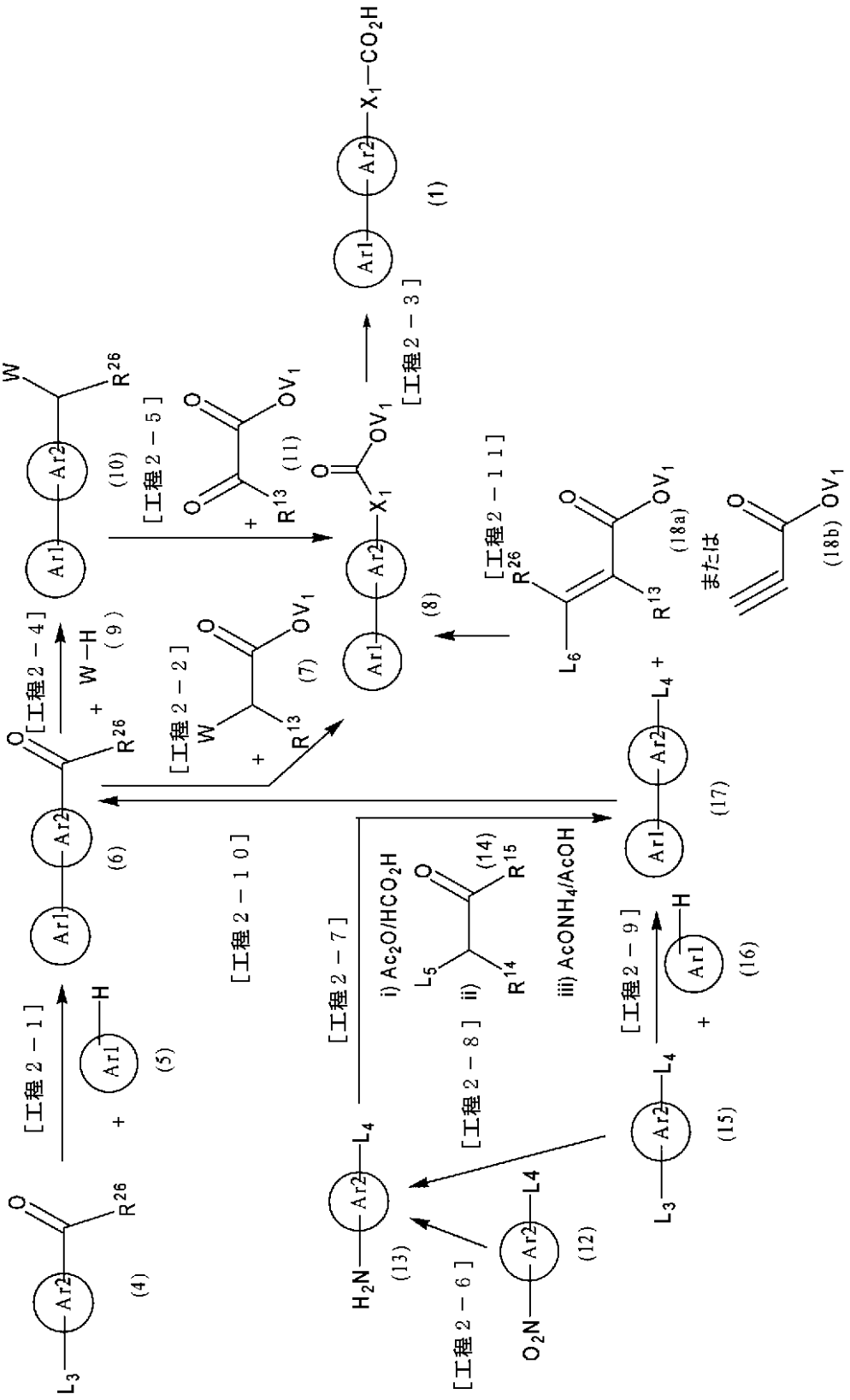
［化合物（２２）の調製］

化合物（２２）は市販されているか、当業者に公知の手法（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第２０巻）有機合成［ＩＩ］」、丸善株式会社、１９９２年７月、ｐ．２７９－３７２に記載）により調製することができる。

【００８５】

［化合物（２ａ）の調製］
化合物（２ａ）は市販されているか、当業者に公知の手法（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年9月、ｐ．３６３－４８２、「日本化学会編新実験化学講座（第２０巻）有機合成［ＩＩ］」、丸善株式会社、１９９２年７月、ｐ．１－１１０に記載）により調製することができる。
【００８６】
［カルボン酸化合物（１）の調製］

【化４０】



［式中、Ar_1、Ar_2、およびX_1は前記の意味を、V_1は、メチル基、エチル基、ベンジル基、アリル基、トリフェニルメチル基、ターシャリーブチル基またはターシャリーブチルジメチルシリル基等のカルボキシル基の保護基を、L_3およびL_6は、水素原子またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、または、トリフル

オロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、または、トリアルキルすず基、またはボロン酸もしくはボロン酸エステル基等の脱離基を、L_4は、ホルミル基、または、アセチル基等のアルカノイル基、または、メチルエステル基等のアルコキシカルボニル基、または、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、または、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、または、トリアルキルすず基、またはボロン酸もしくはボロン酸エステル基を、L_5は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、または、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を、Wは、ジエチルホスホニル基、ジフェニルホスホニル基またはビス（２，２，２－トリフルオロエチル）ホスホニル基等のリン酸エステル基、あるいはトリフェニルホスホニウムブロミド等のホスホニウム塩、あるいはトリメチルシリル基等のシリル基を、R_{26}、R_{13}、R_{14}およびR_{15}は、前記置換基群Ａ３から選択される基を示す。］

【００８７】

カルボン酸化合物（１）は、［工程２－３］に従い、エステル化合物（８）を加水分解することにより調製される。すなわち、［工程２－３］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＩＶ］」、丸善株式会社、１９９２年１１月、ｐ．６－１１に記載）を用いることができる。好ましくは、例えば、エステル化合物（８）を、エステル化合物（８）に対し、１．０～１００．０当量の塩基あるいは酸存在下、溶媒中で撹拌する。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム等である。使用する酸としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸、あるいはトリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸、あるいは三塩化ホウ素等のルイス酸等である。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、メタノール、エタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水、それらの混合溶媒等である。また、酸加水分解の場合、酢酸、ギ酸等の有機酸を溶媒として用いることもできる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００８８】

［エステル化合物（８）の調製］

エステル化合物（８）は、上記反応式に示すように調製できるが、これに限定されるものではない。すなわち、エステル化合物（８）は、例えば［工程２－１］で化合物（４）と化合物（５）とを反応させ、カルボニル化合物（６）を得た後、該カルボニル化合物（６）を［工程２－２］のＨｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応、Ｗｉｔｔｉｇ反応、あるいはＰｅｔｅｒｓｏｎ反応等の縮合反応に付すことによりエステル化合物（８）を調製することができる。あるいは、カルボニル化合物（６）より［工程２－４］より化合物（１０）を経て、化合物（１０）と化合物（１１）とを［工程２－５］のＨｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応、Ｗｉｔｔｉｇ反応、あるいはＰｅｔｅｒｓｏｎ反応等の縮合反応に付すことによりエステル化合物（８）を調製することもできる。あるいは、エステル化合物（８）は、アミノ化合物（１３）を出発原料として、［工程２－７］の三段階の反応を経て化合物（１７）のAr_1を構築後、［工程２－１１］に従い、化合物（１７）と化合物（１８ａ）もしくは化合物（１８ｂ）とを共にカップリング反応に付し、調製することもできる。エステル化合物（８）は、化合物（１５）を出発原料として、［工程２－９］に従い化合物（１７）へ変換後、［工程２－１１］で調製することも可能である。

【００８９】
［カルボニル化合物（６）からエステル化合物（８）への変換、および化合物（１０）からエステル化合物（８）への変換］
カルボニル化合物（６）からエステル化合物（８）への変換および化合物（１０）からエステル化合物（８）への変換は、当業者に公知の手法を用いることができる。例えば、エステル化合物（８）は、［工程２－２］に従い、カルボニル化合物（６）と化合物（７）から調製することができる。あるいは、例えば、［工程２－５］に従い、化合物（１０）と化合物（１１）から調製することができる。すなわち、［工程２－２］あるいは［工程２－５］のカップリング反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができ、Ｗｉｔｔｉｇ反応、Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応、Ｐｅｔｅｒｓｏｎ反応（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年６月、ｐ．５７－８５に記載）等が好ましい。
【００９０】
Ｗｉｔｔｉｇ反応の場合、好ましくは、例えば、化合物（７）あるいは化合物（１０）（ここにおいて、Ｗはホスホニウム塩を示す。）を、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（６）あるいは（１１）とを溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（７）あるいは化合物（１０）とを塩基をまず処理し、リンイリドを形成させた後、カルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）を加える方法、あるいは、化合物（７）あるいは化合物（１０）とカルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ニトロメタン、アセトニトリル、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等が挙げられる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。
【００９１】
Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応の場合、好ましくは、例えば、化合物（７）あるいは化合物（１０）（ここにおいて、Ｗは亜リン酸エステル基を示す。）を、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）を溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（７）あるいは化合物（１０）と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル体（６）あるいは（１１）を加える方法あるいは、化合物（７）あるいは化合物（１０）とカルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の

観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいは、これらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００９２】

Ｐｅｔｅｒｓｏｎ反応は、好ましくは、例えば、化合物（７）あるいは化合物（１０）（ここにおいて、Ｗはシリル基を示す。）を、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（７）あるいは化合物（１０）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）を溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（７）あるいは化合物（１０）と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）を加える方法、あるいは、化合物（７）あるいは化合物（１０）とカルボニル化合物（６）あるいは化合物（１１）の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００９３】

［化合物（１７）からエステル化合物（８）への変換］

化合物（１７）からエステル化合物（８）への変換は、当業者に公知の手法を用いることができる。例えばエステル化合物（８）は、化合物（１７）を、化合物（１８ａ）または化合物（１８ｂ）と共に［工程２－１１］に従い調製することができる。すなわち、［

工程２－１１］のカップリング反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができ、溝呂木－Ｈｅｃｋ反応（例えばＲ．Ｆ．Ｈｅｃｋ、「Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．」、１９８２年、２７巻、ｐ．３４５を参照）、鈴木－宮浦反応（例えばＡ．Ｓｕｚｕｋｉ、「Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．」、１９９５年、９５巻、ｐ．２４５７を参照）、園頭反応（例えばＫ．Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ、「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、１９９１年、３巻、ｐ．５２１を参照）、Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応（例えばＪ．Ｋ．Ｓｔｉｌｌｅ、「Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．」、１９８６年、２５巻、ｐ．５０８を参照）等が好ましい。

【００９４】

溝呂木－Ｈｅｃｋ反応は、好ましくは、例えば、ハロゲン化合物、トリフレート化合物である化合物（１７）（ここにおいて、$Ｌ_4$は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す。）を、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量のアルケン化合物（１８ａ；$Ｌ_6$は水素原子）とを、化合物（１７）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下でカップリング反応を行う。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。遷移金属触媒としては、好ましくは例えばパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。また、効率よく反応が進行するのに、燐配位子（好ましくは、例えばトリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル等）等を適宜添加することも好ましい。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン、テトラブチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

【００９５】

鈴木－宮浦反応は、好ましくは、例えば、ハロゲン化合物、トリフルオロメタンスルホン酸エステル化合物である化合物（１７）（ここにおいて、$Ｌ_4$は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す。）を、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量の、例えばボロン酸化合物、ボロン酸エステル化合物である化合物（１８ａ；$Ｌ_6$はボロン酸またはボロン酸エステル基）とを、化合物（１７）に対し、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下でカップリング反応を行う。本反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等または水とそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～２００℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で

行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒としては好ましくは公知のパラジウム錯体、より好ましく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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。また、効率よく反応が進行するのに、燐配位子（好ましくは例えばトリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン等）等を適宜添加してもよい。また効率よく反応が進行するのに、４級アンモニウム塩、好ましくは、例えば塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等を適宜添加してもよい。本反応は塩基の存在下において好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等が挙げられる。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。また、本反応は、化合物（１８ａ）が例えばハロゲン化物またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル化合物（ここにおいて、L_6は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）で化合物（１７）が例えばボロン酸化合物またはボロン酸エステル化合物（ここにおいて、L_4はボロン酸またはボロン酸エステル基を示す）等であっても、効率よく所望のエステル化合物（８）を得ることもできる。

【００９６】

園頭反応の反応条件は、出発原料、溶媒および遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、例えば、化合物（１７）（ここにおいて、L_4は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す。）を、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量のアルキン化合物（１８ｂ）とを溶媒中攪拌する。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、より好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素もしくはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒としては、好ましくは、化合物（１７）に対して、０．０１～０．５当量の、例えば公知のパラジウム錯体、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。効率よく反応が進行するために、例えば燐配位子（好ましくは、例えばトリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィンまたはトリ－ターシャリーブチルホスフィン等）等を適宜添加してもよい。また、本反応は、ハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等、好ましくは、例えばヨウ化銅（Ｉ）、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀（Ｉ）等を添加してもよい。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン等の塩基性溶媒が挙げられる。

【００９７】

Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応は、好ましくは、例えば、トリアルキルすず化合物であ

る化合物（１７）（ここにおいて、L_4はアルキルすず基を示す。）を、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量のハロゲン化物またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル化合物である化合物（１８ａ）（ここにおいて、L_6は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）とを、化合物（１７）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下、溶媒中攪拌する。また、効率よく反応を進行させるのに、０．１～５．０当量のハロゲン化銅（Ｉ）または／および塩化リチウムを適宜用いることも好ましい。本反応に用いる好ましい溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～１５０℃である。好ましい遷移金属触媒はパラジウム錯体であり、好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体が挙げられ、より好ましくは、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等が挙げられる。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

【００９８】

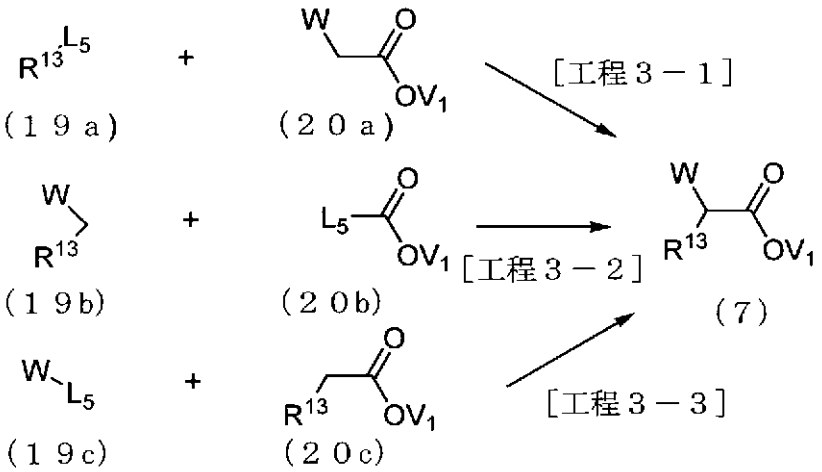
［カルボニル化合物（６）の調製］

カルボニル化合物（６）は、例えば化合物（４）を出発原料として、［工程２－１］に従い、調製することができる。すなわち、［工程２－１］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。例えば、化合物（４）と、化合物（４）に対して、１．０～５．０当量の化合物（５）とを、化合物（４）に対して、１．０～５．０当量の塩基存在下あるいは非存在下、溶媒中攪拌する（例えばＤ．Ｄ．Ｄａｖｅｙら、「Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．」、１９９１年、３９巻、ｐ．２６７１－２６７７を参照）。使用する塩基としては、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン等である。任意に、塩基を溶媒として用いてもよい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【００９９】

また、カルボニル化合物（６）は、例えば化合物（１７）を出発原料とし、［工程２－１０］に従い、調製することができる。すなわち、［工程２－１０］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。例えば、化合物（１７）（ここにおいて、L_4が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量のビニルすず化合物を用いたＳｔｉｌｌｅカップリング反応でビニル化合物へと変換後、該カルボン酸をオゾン酸化反応に付する二段階の手法（例えばＳ．Ｓ．Ｃｈａｎｄｒａｎら、「Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．」、２００１年、１１巻、ｐ．１４９３－１４９６を参照）を用いることもできる。あるいは遷移金属触媒を用いた一酸化炭素挿入反応（例えばＴ．Ｏｋａｎｏら、「Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．」、１９９４年、６７巻、ｐ．２３２９－２３

３２を参照）も用いることもできる。
【０１００】
［化合物（４）の調製］
化合物（４）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物（４）（ここにおいて、L_3はフッ素原子、塩素原子または臭素原子を示す）は、対応するアルコール体を当業者に公知の酸化反応で得ることもできるし、エステル体を公知の還元反応に付しカルボニル化合物を得ることもできる。
【０１０１】
［化合物（５）の調製］
本工程で用いる化合物（５）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。（例えばM．Ｋｏｍｏｔｏら、「Ａｇｒ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．」、１９６８年、３２巻、ｐ．９８３－９８７またはＪ．Ｍ．Ｋｏｋｏｓａら、「Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．」、１９８３年、４８巻、ｐ．３６０５－３６０７を参照）。
【０１０２】
［化合物（７）の調製］
【化４１】



［式中、R^{13}、W、L_5およびV_1は、前記と同じ意味を示す。］
【０１０３】
上記反応式はホスホン酸エステル化合物（７）の調製法の一例を示すものである。すなわち、ホスホン酸エステル化合物（７）は市販されているかまたは上記［工程３－１］～［工程３－３］に示す当業者に公知の方法で得ることができる（例えばＣ．Ｐａｔｏｉｓら、「Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．」、１９９１年、２２巻、ｐ．２３９１またはＪ．Ａ．Ｊａｃｋｓｏｎら、「Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．」、１９８９年、２０巻、ｐ．５５５６を参照）。例えば、［工程３－１］は、ホスホン酸エステル化合物（２０ａ）を、ホスホン酸エステル化合物（２０ａ）に対して、１．０～１．５当量の塩基存在下で、ホスホン酸エステル化合物（２０ａ）に対して、１．０～２．０当量のハロゲン化アルキル化合物（１９ａ）とを溶媒中攪拌し、R_{13}の導入をすることで所望のホスホン酸エステル化合物（７）を得る工程である。［工程３－２］は、ホスホン酸エステル化合物（１９ｂ）を、ホスホン酸エステル化合物（１９ｂ）に対して、１．０～１．５当量の塩基存在下、ホスホン酸エステル化合物（１９ｂ）に対して１．０～２．０当量のハロゲン化ギ酸エステル化合物（２０ｂ）とを溶媒中攪拌し、所望のホスホン酸エステル化合物（７）を得る工程である。［工程３－３］は、ホスホン酸ハロゲン化物（１９ｃ）を、ホスホン酸ハロゲン化物（１９ｃ）に対して、１．０～１．５当量の塩基存在下、ホスホン酸ハロゲン化合物（１９ｃ）に対して１．０～２．０当量のエステル化合物（２０ｃ）とを溶媒中攪拌し、所望のホスホン酸エステル化合物（７）を得る工程である。使用する塩基としては、出

発原料により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ビス（トリメチルシリル）アミドリチウム、ビス（トリメチルシリル）アミドナトリウム等である。使用する溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、あるいはヘキサメチルりん酸トリアミド、あるいはその混合溶媒等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは－７８℃～１００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、ホスホン酸エステル化合物（７）は、当業者に公知の技術でR_{13}の修飾することで所望のホスホン酸エステル化合物（７）を効率よく得ることもできる。

【０１０４】

本工程で使用するハロゲン化アルキル化合物（１９ａ）、ホスホン酸エステル化合物（１９ｂ）、ホスホン酸ハロゲン化合物（１９ｃ）、ホスホン酸エステル化合物（２０ａ）、ハロゲン化ギ酸エステル化合物（２０ｂ）およびエステル化合物（２０ｃ）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１０５】

［化合物（１０）の調製］

化合物（１０）は、［工程２－４］に従い、化合物（６）と化合物（９）とから調製できる。すなわち、［工程２－４］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、当業者公知の方法（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９６１年、８３巻、１７３頁に記載）を用いることができる。好ましくは、例えば、化合物（６）を、化合物（６）に対して、１．０～１０．０当量の塩基存在下、化合物（６）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（９）を溶媒中で攪拌する。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基、あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属塩等である。使用する溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、あるいはヘキサメチルりん酸トリアミド、あるいはその混合溶媒等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは－７８℃～１００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１０６】

［化合物（９）の調製］

本工程で用いる化合物（９）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１０７】

［化合物（１１）の調製］

本工程で用いる化合物（１１）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１０８】

［アミン化合物（１３）の調製］

アミン化合物（１３）は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えば、ニトロ化合物（１２）を出発原料として、［工程２－６］に

従い調製することができる。すなわち、［工程２－６］の還元反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１４巻）有機化合物の合成と反応［ＩＩＩ］」、丸善株式会社、１９７８年２月、ｐ．１３３３－１３４１に記載）。好ましくは、例えば、金属触媒を使用した接触還元法、または金属を用いた還元法である。接触還元法は、常圧～１００気圧の水素雰囲気下で行うことが好ましい。本反応で使用する金属触媒としては、好ましくは、例えば、白金、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、パラジウム－炭素等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等が挙げられる。効率よく反応を進行させるために、酢酸または塩酸等の酸性物質を適宜添加してもよい。また、金属を用いた還元法は、例えば亜鉛、鉄、すず等を用いることが好ましく、好ましくは、例えば、塩酸、酢酸、塩化アンモニウム等の酸性条件下で行うことが好ましい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール等が挙げられる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～１００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１０９】

また、好ましいアミン化合物（１３）は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる化合物（１５）を出発原料として、［工程２－８］のカップリング反応に従い調製することもできる。すなわち、［工程２－８］のカップリング反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、例えば、遷移金属触媒を用いたベンゾフェノンイミンのカップリング反応後、公知の脱ベンゾフェノン反応処理をする二段階の手法を用いることができる（例えばＳ．Ｌ．Ｂｕｃｈｗａｌｄら、「Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．」、１９９７年、３８巻、ｐ．６３６７－６３７０またはＪ．Ｆ．Ｈａｒｔｗｉｇら、「Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．」、１９９８年、１２０巻、ｐ．８２７－８２８を参照）。ベンゾフェノンイミンのカップリング反応は、化合物（１５）を、化合物（１５）に対して、０．０１～０．２当量の触媒下、化合物（１５）に対して、１．０から１０．０当量のベンゾフェノンイミンとを溶媒中攪拌する。使用する触媒としては、好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体、（１，５－シクロオクタジエン）ニッケル（０）等の公知のニッケル触媒等を用いることができる。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタンまたは１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等の燐配位子を適宜添加することもある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ナトリウムターシャリーブトキシド等である。使用する溶媒は、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン

、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１００℃である。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。第二段階の後処理は当業者に公知の手法を用いることができる（例えばＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ．Ｉｎｃ．、１９８１年を参照）。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１１０】

また、好ましいアミン化合物（１３）は、当業者に公知の手法でL_4の修飾を行うことができ、好ましくはL_4が水素原子からハロゲン置換基への変換が可能である（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１４巻）有機化合物の合成と反応［Ｉ］」、丸善株式会社、１９７７年１１月、ｐ．３５４－３６０に記載）。

【０１１１】

［ニトロ化合物（１２）の調製］

ニトロ化合物（１２）は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物（１２）（ここにおいて、L_4がフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素を示す）は、対応する前駆体を当業者に公知のニトロ化反応で効率よく得ることができる（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１４巻）有機化合物の合成と反応［ＩＩＩ］」、丸善株式会社、１９７８年2月、ｐ．１２６１－１３００に記載）。

【０１１２】

［化合物（１７）の調製］

化合物（１７）は、当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えば、ｉ）化合物（１５）を出発原料として［工程２－９］を経て調製するか、またはｉｉ）アミン化合物（１３）を出発原料として［工程２－７］に従い調製することもできる。

【０１１３】

ｉ）の場合、［工程２－９］は、前述の［工程２－１］と同様の方法が挙げられる。

ｉｉ）の場合、例えば［工程２－７］は、第一段階で無水酢酸とギ酸の混合溶媒で処理後、第二段階で塩基性条件下、化合物（１４）と縮合させ、第三段階で酢酸アンモニウムと酢酸で加熱処理することで効率よく化合物（１７）に変換できる。第一段階は、化合物（１３）を、化合物（１３）に対して、２．０～１０．０当量の無水酢酸および化合物（１３）に対して、１０．０～２０．０当量のギ酸の混合溶媒で、氷冷～５０℃の温度で攪拌する。第二段階で使用する塩基は、化合物（１３）に対して１．０～５．０当量を用いることが好ましく、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ビス（トリメチルシリル）アミドリチウム、ビス（トリメチルシリル）アミドナトリウム等である。本反応に用いる溶媒は、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を添加する場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１００℃である。第三段階は、化合物（１３）に対して５．０～１０．０当量の酢酸アンモニウムおよび１０．０～２０．０当量の酢酸の混合物中で、５０～１００℃の温度で処理することが好ましい。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１１４】

本工程の第二段階で使用する化合物（１４）は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物（１４）は、対応するカルボニル化合物を当業者に公知のハロゲン化反応で得ることもできる（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年６月、ｐ．３６３－４８２に記載）。

【０１１５】

また、化合物（１７）の$Ｌ_4$は当業者に公知の技術で修飾することが可能であり、好ましくは、例えば、ヨウ素基（例えば、Ｓ．Ｌ．Ｂｕｃｈｗａｌｄら、「Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．」、２００２年、１２４巻、ｐ．１４８４４－１４８４５を参照）、低級アルキルすず基（例えばＪ．Ｍａｒｔｉら、「Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．」、２０００年、３０巻、ｐ．３０２３－３０３０を参照）、ホウ素基（例えばＮ．Ｍｉｙａｕｒａら、「Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．」、１９９５年、６０巻、ｐ．７５０８－７５１０を参照）等への変換が可能である。化合物（１８ａ）および（１８ｂ）は、市販されているか、または、当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１１６】

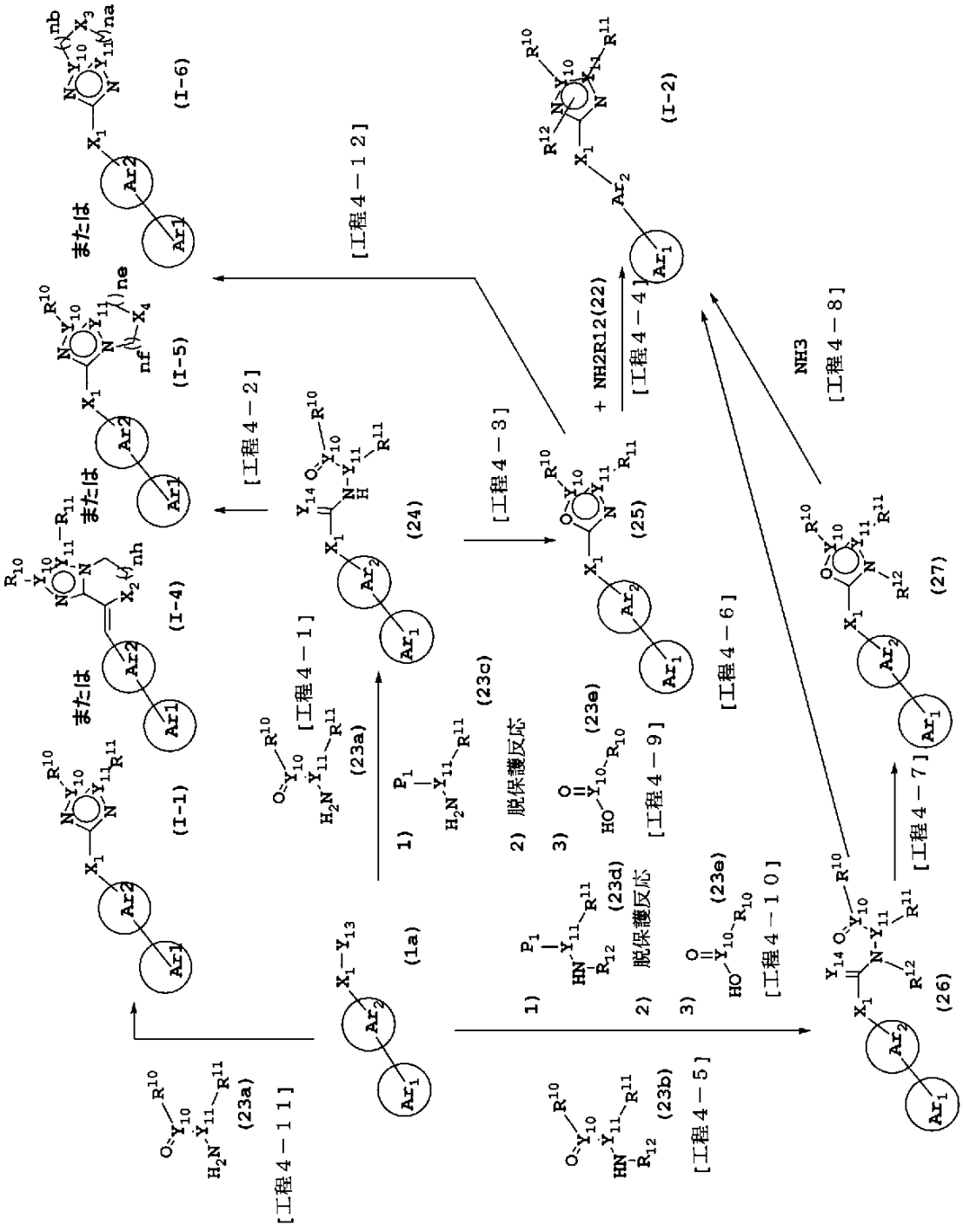
$Ｒ^{１０}$、$Ｒ^{１１}$１および$Ｒ^{１２}$の内２つが環を形成している一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－２）および一般式（Ｉ－４）の化合物は、出発原料として、化合物（２ａ）（ここにおいて、$Ｒ^{１０}$および$Ｒ^{１１}$は環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。また、出発原料として、化合物（２ａ）（ここにおいて、$Ｒ^{１０}$または$Ｒ^{１１}$は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が置換されたアルキル基を示す。）を用いて、上記と同様の方法を行った場合、［工程１－２］、［工程１－５］、［工程１－６］あるいは［工程１－７］で、$Ｒ^{１０}$、$Ｒ^{１１}$１および$Ｒ^{１２}$の内２つが環を形成し、$Ｒ^{１０}$、$Ｒ^{１１}$１および$Ｒ^{１２}$の内２つが環を形成している一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－２）および一般式（Ｉ－４）の化合物を調整することもできる。

【０１１７】

［一般的製造法２］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－２］について以下に説明する。

【化４２】



［式中、Ａｒ１、Ａｒ２、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｙ１０、Ｙ１１、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、ｎａ、ｎｂ、ｎｈ、ｎｆ、およびｎｅは前記と同じ意味を、Ｙ１３はカルボキシル基、エステル基、チオエステル基、ジチオエステル基、ニトリル基、チオイミノエーテル基、およびイミノエーテル基を、Ｙ１４は酸素原子、窒素原子、あるいは硫黄原子を、Ｐ１はメチルカルバメート、ベンジルカルバメート、ターシャリーブチルカルバメート、アリル基、アセチル基、ホルミル基等のアミノ基の保護基を示す。］

【０１１８】

上記［一般的製造法２］は、［工程４－１］あるいは［工程４－５］に従い、化合物（１ａ）を、アミン化合物（２３ａ）あるいはアミン化合物（２３ｂ）と反応し、化合物（

２４）あるいは化合物（２６）へ変換し、または、脱保護を含む３段階反応である［工程４－９］あるいは［工程４－１０］に従い、化合物（１ａ）を、化合物（２４）あるいは化合物（２６）へ変換し、さらに、得られた化合物（２４）あるいは化合物（２６）を、［工程４－２］あるいは［工程４－６］で、アンモニア、アンモニウム塩、あるいはホルムアミド等と反応することにより、一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法、化合物（２４）あるいは化合物（２６）を［工程４－３］あるいは［工程４－７］で脱水反応に付し、一旦オキシアゾール化合物（２５）あるいは化合物（２７）に導いた後、［工程４－４］、［工程４－８］あるいは［工程４－１２］で、アンモニア、アンモニウム塩、ホルムアミド、あるいはアミン化合物（２２）等と反応することにより、一般一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法、および［工程４－１１］に従い、化合物（１ａ）を、アミン化合物（２３ａ）と反応し、一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法を含む。

【０１１９】

［一般式（Ｉ－２）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物は、ｉ）化合物（２６）を［工程４－６］に従い、酸あるいは塩基の存在下、場合によってはアンモニア、アンモニウム塩、ホルムアミド等存在下反応することにより調製できる。また、ｉｉ）化合物（２５）あるいは化合物（２７）を［工程４－４］あるいは［工程４－８］に従い、アミン化合物（２２）、アンモニア、アンモニウム塩、あるいはホルムアミド等と反応することにより調製できる。

【０１２０】

ｉ）の場合、すなわち、［工程４－６］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌ．５，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．１９５７，ｐ５０３、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９８２年、１９巻、１９３頁に記載）を用いることができる。好ましくは、例えば、化合物（２６）（ここにおいて、Y_{14}は酸素原子あるいは硫黄原子を示す。）を、化合物（２６）に対して、１．０～１００．０当量のアンモニア、酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウム等のアンモニウム塩、あるいはホルムアミド等存在下溶媒中で攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、アミルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロロベンゼン等の非極性溶媒、あるいは、酢酸等の有機酸、あるいは水、およびその混合物である。また、ホルムアミドを溶媒として用いる場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１２１】

また、化合物（２６）（ここにおいて、Y_4は窒素原子を示す。）を、化合物（２６）に対して、０．１～１０．０当量の酸、塩基または有機塩の存在下あるいは非存在下、溶媒中で攪拌する。使用する酸、塩基または有機塩としては、好ましくは、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸、あるいはパラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸、あるいはピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、あるはピリジニウム　パラトルエンスルホン酸、テトラブチルアンモニウムヒドロキサイド等の有機塩等である。使用する

溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、アミルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロルベンゼン等の非極性溶媒、あるいは水、およびその混合物を用いることができる。また、前記の酸、塩基、有機塩を溶媒として用いる場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１２２】

ｉｉ）の場合、すなわち、［工程４－４］および［工程４－８］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌ．５，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．１９５０，ｐ２１４、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９６２年、２７巻、３２４０頁に記載）を用いることができる。例えば、オキシアゾール化合物（２５）あるいは化合物（２７）を、化合物（２５）あるいは化合物（２７）に対して、１．０～１００．０当量のアミン化合物（２２）、あるいはアンモニア、あるいは酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウム等のアンモニウム塩、あるいはホルムアミドと溶媒中攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、アミルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロロベンゼン等の非極性溶媒、あるいは、酢酸等の有機酸、あるいは水等、およびその混合物等である。また、反応するアミン源を溶媒として用いる場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。本工程で使用されるアミン化合物（２２）は市販されているか、または、当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１２３】

［一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）、および一般式（Ｉ－６）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）、および一般式（Ｉ－６）の化合物は、ｉ）化合物（２４）あるいは化合物（２５）を［工程４－２］あるいは［工程４－１２］に従い、アンモニア、アンモニウム塩、ホルムアミド等存在下反応することにより調製できる。また、ｉｉ）化合物（１ａ）を［工程４－１１］に従い、アミン化合物（２３ａ）と反応することによっても調製することが出来る。

【０１２４】

ｉ）の場合、すなわち、［工程４－２］および［工程４－１２］は、前記［工程４－６］と同様の方法である。

【０１２５】

ｉｉ）の場合、すなわち、［工程４－１１］は、出発原料によって異なるが、本反応様

の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、１９６２年、５１４９頁、およびＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９８３年、２６巻、１１８７頁に記載）を用いることができる。例えば、化合物（１ａ）（ここにおいて、Y^{13}はニトリル基、チオイミノエーテル基またはイミノエーテル基を示す）、化合物（１ａ）に対して、１．０～５．０当量のアミン化合物（２３ａ）と溶媒中攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、ブタノール、アミルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロロベンゼン等の非極性溶媒、あるいは、酢酸等の有機酸、あるいは水等、およびその混合物等である。また、化合物（１ａ）に対して１．０－１０．０当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン等の有機アミン、あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属塩存在下反応する収率が向上する場合がある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から７２時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１２６】

［化合物（２４）および化合物（２６）の調製］

化合物（２４）あるいは化合物（２６）は、化合物（１ａ）を［工程４－１］あるいは［工程４－５］に従い、アミン化合物（２３ａ）あるいはアミン化合物（２３ｂ）と反応することにより調製できる。すなわち、［工程４－１］および［工程４－５］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＩＶ］」、丸善株式会社、１９９２年１１月、ｐ．１３７－１６３、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、１９４１年、Ｉ、５頁に記載）を用いることができる。例えば、化合物（１ａ）（ここにおいて、Y_{13}はカルボキシル基を示す。）を、化合物（１ａ）に対して、０．１～１０．０当量の縮合剤の存在下、化合物（１ａ）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（２３ａ）あるいは化合物（２３ｂ）と溶媒中で撹拌する。使用する縮合剤としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸、あるいは、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等有機酸、あるいは１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩、ジエチルシアノホスホネート、ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホニッククロリド等である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはジメチルアミノピリジン等を、化合物（１ａ）に対して、１．０～５．０当量添加する場合もある。使用する溶媒としては、出発原料、使用する縮合剤により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン溶媒、テトラヒドロフラン、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド等の極性溶媒である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、氷冷～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１２７】
また、例えば、化合物（１ａ）（ここにおいて、Y_{13}はシアノ基、イミノエーテル基、あるいはチオイミノエーテル基を示す。）を、化合物（１ａ）に対して、１．０～１００．０当量のアミン化合物（２３ａ）あるいはアミン化合物（２３ｂ）とを、溶媒中攪拌する。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロロベンゼン等の非極性溶媒、あるいは、酢酸等の有機酸、ピリジン等の有機塩基、あるいは水等、およびその混合物である。また、アミン化合物（２３ａ）あるいはアミン化合物（２４ｂ）を溶媒として用いる場合もある。また、塩酸等の無機酸、トリフルオロボーレート等のルイス酸、あるいはパラトルエンスルホン酸等の有機酸を、化合物（１ａ）に対して、０．１～１．０当量用いると、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を、化合物（１ａ）に対して、１．０～１０．０当量用いると、収率が向上する場合がある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、０～２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。
【０１２８】
化合物（２４）または化合物（２６）は、化合物（１ａ）から、［工程４－９］あるいは［工程４－１０］に従って調整することもできる。すなわち、［工程４－９］あるいは［工程４－１０］は、脱保護工程を含む３段階反応からなる。第一段階として、化合物（１ａ）を化合物（２３ｃ）または化合物（２３ｄ）と脱水縮合に付し、第２段階として、保護基の脱保護を行い、第３段階として、化合物（２３e）との縮合反応を行う。
【０１２９】
第一段階の縮合反応は、［工程４－１］と同様の方法を用いることができる。第２段階の脱保護反応は、出発原料により異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えばＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ．Ｉｎｃ．、１９９９年、ｐ６１５－６２６に記載）。好ましくは、例えば、第一段階での縮合化合物（ここにおいて、Ｐ１はターシャリブチルカルバメート基を示す。）を、この化合物に対して、１．０から１００．０当量の酸存在下溶媒中攪拌する。使用する酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸等である。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、酢酸エチル、メタノール、エタノール、１，４－ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、０～１００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。
【０１３０】
第３段階の縮合反応は、［工程４－１］と同様の方法を用いることができる。
【０１３１】
［化合物（１ａ）の調製］
化合物（１ａ）は、化合物（４）あるいは化合物（１７）から、前記の［工程２－１］

あるいは［工程２－１０］と同様の方法により調製することができる。

【０１３２】

［化合物（２５）および化合物（２７）の調製］

化合物（２５）あるいは化合物（２７）は、化合物（２４）あるいは化合物（２６）を［工程４－３］あるいは［工程４－７］に従い、脱水反応に付すことにより調製することができる。すなわち、［工程４－３］および［工程４－７］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、４５；Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、１９８６年、１頁に記載）を用いることができる。例えば、化合物（２４）あるいは化合物（２６）を、化合物（２４）あるいは化合物（２６）に対して、１．０～１００．０当量の脱水試薬存在下、溶媒中で攪拌する。使用する脱水試薬としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフェニルホスフィン－四塩化炭素、トリフェニルホスフィン－四臭化炭素等である。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロロベンゼン等の非極性溶媒等、およびその混合物等である。また、脱水試薬を溶媒として用いる場合もある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、０～２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１３３】

［化合物（２３ａ）、化合物（２３ｂ）、化合物（２３ｃ）、化合物（２３ｄ）および化合物（２３ｅ）の調製］

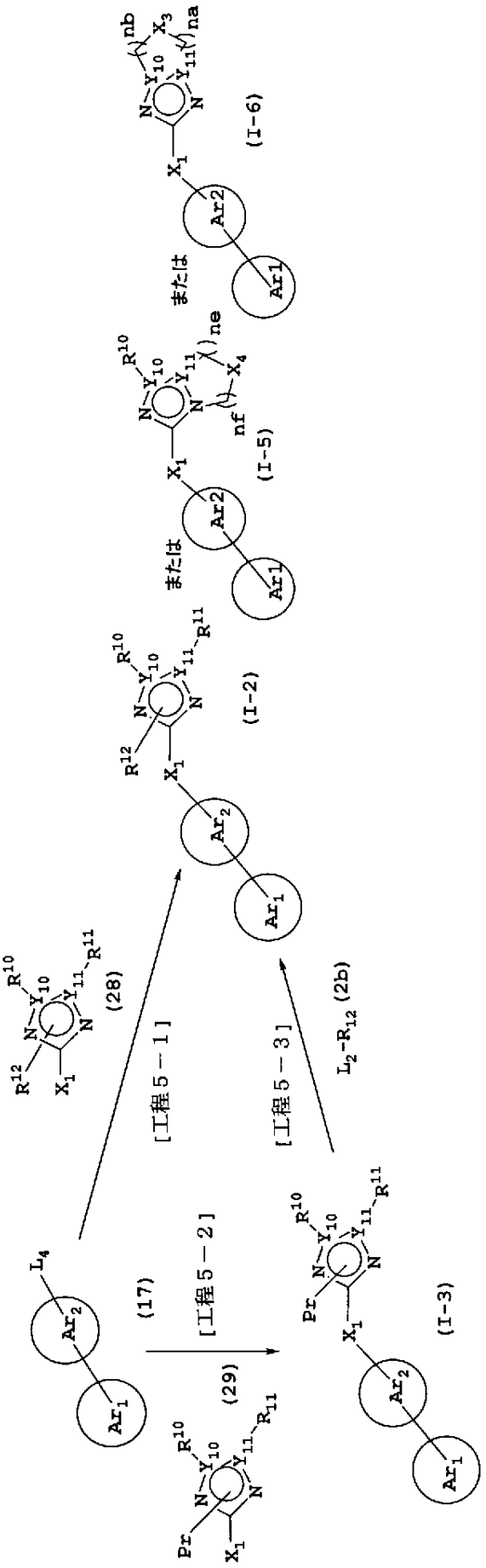
化合物（２３ａ）、化合物（２３ｂ）、化合物（２３ｃ）、化合物（２３ｄ）および化合物（２３ｅ）は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。

【０１３４】

［一般的製造法３］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－３］について以下に説明する。

【化４３】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、L_2、L_4、ｎａ、ｎｂ、ｎｆ、およびｎｅは前記と同じ意味を、Ｐｒはトリチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、メタンスルホン酸基等のヘテロ環窒素原子の保護基を示す。］

【０１３５】

上記［一般的製造法３］は、化合物（１７）を［工程５－１］でヘテロ環化合物（２８）と反応することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法および化合物（１７）を［工程５－２］で保護基を有するヘテロ環化合物（２９）と反応し、一旦保護基を有する一般式（Ｉ－３）に導いた後、［工程５－３］で、脱保護後、化合物（２ｂ）と反応することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法を含む。

【０１３６】

［一般式（Ｉ－２）および（Ｉ－３）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）および（Ｉ－３）の化合物は、ｉ）化合物（１７）を［工程５－１］あるいは［工程５－２］に従い、化合物（２８）あるいは化合物（２９）と反応することにより調製できる。また、ｉｉ）一般式（Ｉ－２）の化合物は、一般式（Ｉ－３）の化合物を［工程５－３］に従い、脱保護後、化合物（２ｂ）と反応することにより調製できる。

【０１３７】

ｉ）の場合、すなわち、［工程５－１］あるいは「工程５－２」は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法、例えば、溝呂木－Ｈｅｃｋ反応（例えばＲ．Ｆ．Ｈｅｃｋ、「Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．」、１９８２年、２７巻、ｐ．３４５を参照）、あるいは、園頭反応（例えばＫ．Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ、「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、１９９１年、３巻、ｐ．５２１を参照）等を用いることができる。

【０１３８】

溝呂木－Ｈｅｃｋ反応の場合、例えば、化合物（１７）（ここにおいて、L_4は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（１７）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、１．０～５．０当量の化合物（２８）あるいは化合物（２９）（ここにおいて、X_1はアルケニル基を示す）と溶媒中攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル等の燐配位子等を添加する場合もある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン、テトラブチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は、好ましくは、不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラ

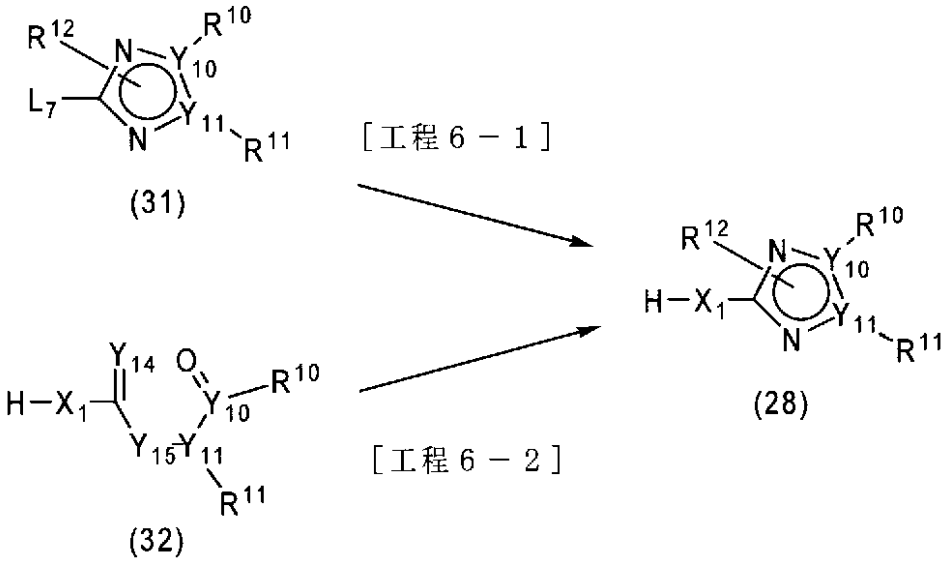
フィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。
【０１３９】
園頭反応の場合、例えば、化合物（１７）（ここにおいて、L_4は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（１７）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、化合物（１７）に対して、１．０～５．０当量の化合物（２８）あるいは（２９）（ここにおいて、X_1はアルキニル基を示す）と溶媒中攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、公知のパラジウム錯体、より好ましくは、例えば、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィンまたはトリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合もある。また、本反応は、ハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等、好ましくは、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀（Ｉ）等を添加すると良い結果を与える場合がある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与える場合もある。この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン等である。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等であり、より好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。
【０１４０】
ｉｉ）の場合、すなわち、［工程５－３］は、第一段階の脱保護反応と第二段階の化合物（２ｂ）との反応からなる。第一段階の脱保護反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる（例えばＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ．Ｉｎｃ．、１９９９年、ｐ６１５－６２６に記載）。好ましくは、例えば、一般式（Ｉ－３）の化合物を、一般式（Ｉ－３）の化合物に対して、１．０－１００．０当量の酸あるは塩基存在下、溶媒中攪拌する。使用する酸としては、好ましくは、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸である。使用する塩基としては、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、アンモニア、メチルアミン等の有機アミンである。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、塩化メチレン、水、これらの混合溶媒等である。また、酸あるいは塩基を溶媒として使用する場合もある。反応温度は脱保護反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公

知の技術で除くことができる。第二段階の化合物（Ｉ－３）と化合物（２ｂ）との反応は、［工程１－３］と同様の方法を用いることができる。

【０１４１】

［化合物（２８）の調製］

【化４４】



(31)　(32)　(28)

［式中、X_1、Y_{10}、Y_{11}、Y_{14}、R^{10}、R^{11}およびR^{12}は前記と同じ意味を、L_7は水素原子または塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、または、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、または、トリアルキルすず基、またはボロン酸もしくはボロン酸エステル基等の脱離基を、Y_{15}は酸素原子、あるいは前記置換基群Ａ４から選択される置換基で置換されてもよい窒素原子を示す。］

【０１４２】

化合物（２８）は、ｉ）化合物（３１）を［工程６－１］に従い、アルケンあるいはアルキン化合物と縮合することにより調製できる。また、ｉｉ）化合物（３２）を［工程６－２］に従い、閉環することにより調製できる。

【０１４３】

ｉ）の場合、すなわち、［工程６－１］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法、溝呂木－Ｈｅｃｋ反応（例えばＲ．Ｆ．Ｈｅｃｋ、「Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．」、１９８２年、２７巻、ｐ．３４５を参照）、鈴木－宮浦反応（例えばＡ．Ｓｕｚｕｋｉ、「Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．」、１９９５年、９５巻、ｐ．２４５７を参照）、園頭反応（例えばＫ．Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ、「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、１９９１年、３巻、ｐ．５２１を参照）、Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応（例えばＪ．Ｋ．Ｓｔｉｌｌｅ、「Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．」、１９８６年、２５巻、ｐ．５０８を参照）等を用いることができる。

【０１４４】

溝呂木－Ｈｅｃｋ反応の場合、例えば、化合物（３１）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３１）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３１）に対して、１．０～５．０当量のアルケン化合物（当該アルケン化合物とは、その分子内に二重結合を有する化合物をいう）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル等の燐配位子を添加する場合もある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン、テトラブチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１４５】

鈴木－宮浦反応の場合、例えば、化合物（３１）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３１）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３１）に対して、１．０～５．０当量のアルケンあるいはアルキンボロン酸化合物、ボロン酸エステル化合物（当該ボロン酸化合物あるいはボロン酸エステル化合物とは、二重結合あるいは３重結合と直接結合したボロン酸あるいはボロン酸エステル化合物をいう）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合もある。また、効率よく反応を進行させるために、４級アンモニウム塩、好ましくは、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等を添加する場合もある。本反応は塩基の存在下において好ましい結果を得ることがあり、この際、使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等または水とそれらの混合溶媒等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２００℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、ボロン酸化合物、あるいはボロン酸エステル化合物（３１）（ここにおいて、L_7はボロン酸基

、ボロン酸エステル基を示す。）とハロゲン化アルケン化合物、あるいはトリフルオロメタンスルホン酸エノールエステル化合物との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の化合物（２８）を得ることができる。

【０１４６】

園頭反応の場合、例えば、化合物（３１）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３１）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３１）に対して、１．０～５．０当量のアルキン化合物（アルキン化合物とは、その分子内に、ＨＣ≡Ｃ－を有する化合物をいう）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィンまたはトリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合もある。また、本反応は、ハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等、好ましくは、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀（Ｉ）等を添加することにより、良い結果を与える場合がある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン等である。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等であり、より好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素もしくはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１４７】

Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応の場合、例えば、化合物（３１）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３１）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３１）に対して、１．０当量以上のトリアルキルすず化合物（該トリアルキルすず化合物とは、２重結合あるいは３重結合と直接結合したアルキルすず化合物をいう）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、０．１～５．０当量のハロゲン化銅（Ｉ）または／および塩化リチウムを添加する場合もある。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくな

い副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、すず化合物（３１）（ここにおいて、L_7はトリアルキルすず基を示す。）とハロゲン化アルケン化合物、あるいはトリフルオロメタンスルホン酸エノールエステル化合物との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の化合物（２８）を得ることができる。ハロゲン化アルケン化合物とは、分子内の二重結合に結合する水素原子がハロゲン原子により置換された化合物をいい、トリフルオロメタンスルホン酸エノールエステル化合物とは、分子内のエノールエステル基の水素原子が、トリフルオロメタンスルホニル基で置換された化合物をいう。

【０１４８】

ｉｉ）の場合、すなわち、［工程６－２］は、［工程４－２］あるいは［工程４－６］と同様の方法を用いることができる。

【０１４９】

［化合物（３１）の調製］

化合物（３１）は、市販されているか、当業者公知の手法により調製される。市販されていない場合は、例えば、L_7がボロン酸基あるいはボロン酸エステル基である化合物（３１）は、出発原料によって異なるが、当業者公知の方法（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＶＩ］」、丸善株式会社、１９９２年９月、ｐ．６１－９０に記載）によって調製される。L_7がトリアルキルすず基である化合物（３１）は、出発原料によって異なるが、当業者公知の方法（例えば、日本化学会編新実験化学講座（第２２巻）有機合成［ＶＩ］」、丸善株式会社、１９９２年９月、ｐ．１７９－２０１に記載）によって調製される。

【０１５０】

［化合物（３２）の調製］

化合物（３２）は、市販されているか、当業者公知の手法により調製される。市販されていない場合は、例えば、［工程１－１］および［工程４－１］と同様の方法により調製できる。

【０１５１】

［化合物（２９）の調製］

化合物（２９）は、市販されているか、あるいは、市販されていない場合は、化合物（２８）と同様の方法により調製できる。

【０１５２】

一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物は、出発原料として、化合物（２８）および化合物（２９）（ここにおいて、R^{10}、R^{11}、 R^{12}の内二つは環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。

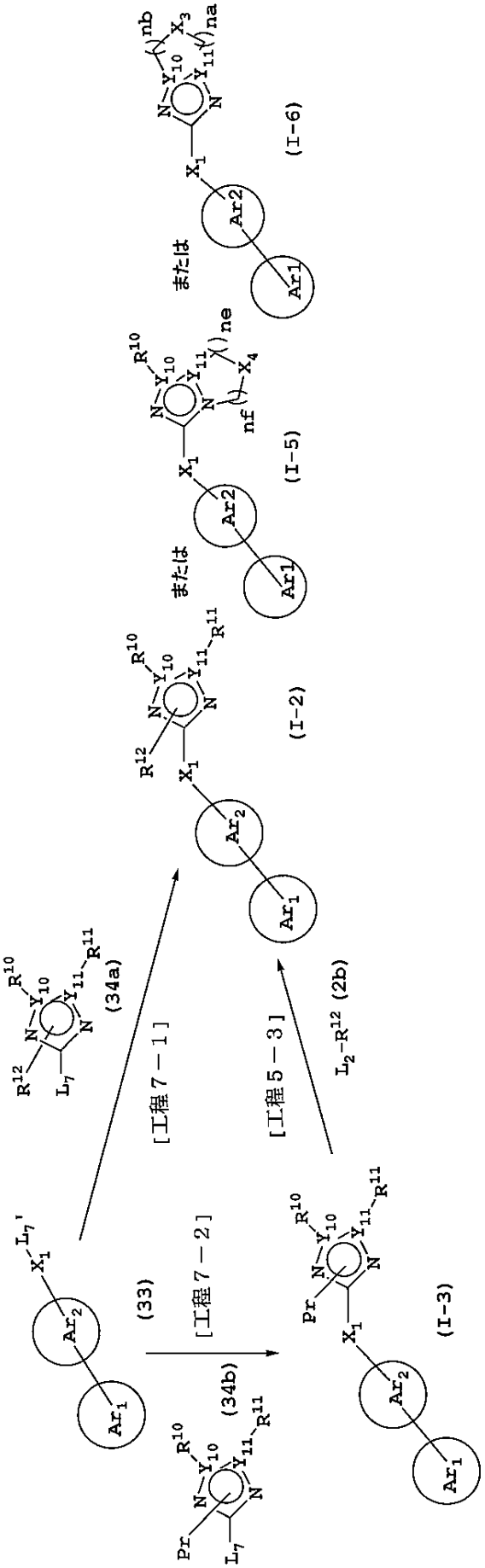
【０１５３】

［一般的製造法４］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－４］について以下に説明する。

【０１５４】

【化４５】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、L_2、L_7、Ｐｒ、ｎａ、ｎｂ、ｎｆ、およびｎｅは前記と同じ意味を示し、L_7’は、水素原子、塩素、臭素、沃素等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルフォネート基、トリアルキルスズ基等のスルフォネート基、あるいはボロン酸、ボロネート基等の脱離基などを示す。］

【０１５５】

上記［一般的製造法４］は、［工程７－１］で、化合物（３３）とヘテロ環化合物（３４ａ）と縮合し、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法および［工程７－２］で、化合物（３３）と保護基を有するヘテロ環化合物（３４ｂ）とを縮合し、保護基を有する一般式（Ｉ－３）の化合物に導いた後、［工程５－３］で、脱保護とそれに続く化合物（２ｂ）との反応すにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法を含む。

【０１５６】

［一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物は、化合物（３３）を［工程７－１］あるいは［工程７－２］に従い、化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）と反応することにより調製できる。すなわち、［工程７－１］あるいは［工程７－２］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができ、溝呂木－Ｈｅｃｋ反応（例えばＲ．Ｆ．Ｈｅｃｋ、「Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．」、１９８２年、２７巻、ｐ．３４５を参照）、鈴木－宮浦反応（例えばＡ．Ｓｕｚｕｋｉ、「Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．」、１９９５年、９５巻、ｐ．２４５７を参照）、園頭反応（例えばＫ．Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ、「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、１９９１年、３巻、ｐ．５２１を参照）、Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応（例えばＪ．Ｋ．Ｓｔｉｌｌｅ、「Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．」、１９８６年、２５巻、ｐ．５０８を参照）等が好ましい。

【０１５７】

溝呂木－Ｈｅｃｋ反応の場合、例えば、化合物（３３）（ここにおいて、L_7’は水素原子を、X_1はアルケニル基を示す）を、化合物（３３）に対して、０．０１～１．０当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３３）に対して、０．５～５．０当量の化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル等の燐配位子等を添加する場合がある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン、テトラブチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応

条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１５８】

鈴木－宮浦反応の場合、例えば、化合物（３３）（ここにおいて、L_7’は、ボロン酸またはボロン酸エステル基を示す）を、化合物（３３）に対して、０．０１～１．０当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３３）に対して、０．５～５．０当量の化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合がある。また、４級アンモニウム塩、好ましくは、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等を適宜添加すると、良好な結果を与える場合がある。本反応は塩基の存在下において好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等または水とそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２００℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、化合物（３３）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）と化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）（ここにおいて、L_7はボロン酸またはボロン酸エステル基を示す）との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の一般式（Ｉ－２）および一般式（Ｉ－３）の化合物を得ることができる。

【０１５９】

園頭反応の場合、例えば、アルキン化合物（３３）（アルキン化合物（３３）とは、式（３３）において、L_7’は水素原子を、X_1はアルキニル基を示す）を、化合物（３３）に対して、０．０１から１．０当量の遷移金属の存在下、化合物（３３）に対して、０．５～５．０当量の化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィンまたはトリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合がある。また、本反応は、

好ましくは、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀（Ｉ）等のハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等を添加すると良好な結果を与える場合がある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン等である。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはその混合物等が挙げられ、より好ましくは、例えばテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素もしくはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１６０】

Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応の場合、例えば、化合物（３３）（ここにおいて、L_7’は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３３）に対して、０．０１～１．０当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３３）に対して、０．５～５．０当量の化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）（ここにおいて、L_4はアルキルすず基を示す）とを溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒は、好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等である。また、効率よく反応を進行させるために、０．１～５．０当量のハロゲン化銅（Ｉ）または／および塩化リチウムを適宜用いること場合もある。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等、あるいはその混合物等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、化合物（３３）（ここにおいて、L_7はトリアルキルすず基を示す）と化合物（３４ａ）あるいは化合物（３５ｂ）（ここにおいて、L_3は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物を得ることができる。

【０１６１】

［化合物（３４ａ）および化合物（３４ｂ）の調製］

化合物（３４ａ）あるいは化合物（３４ｂ）は、化合物（３１）と同様の方法により調製できる。

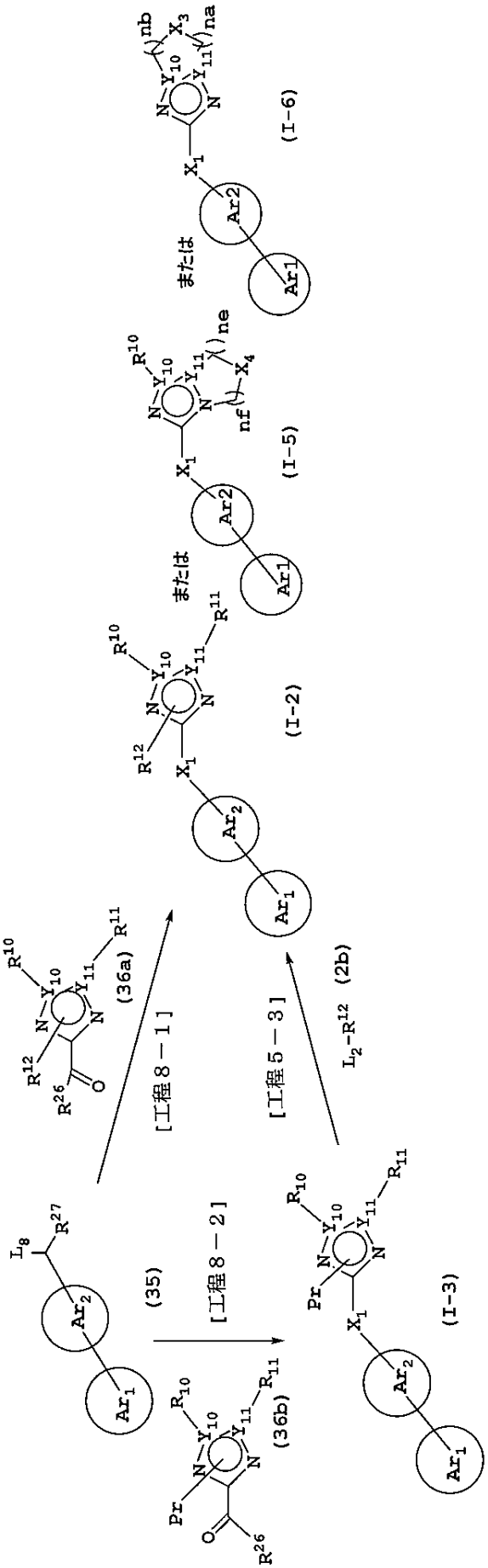
【０１６２】

［化合物（３３）の調製］

化合物（３３）は、化合物（１３）あるいは化合物（１５）から、［工程２－７］あるいは［工程２－９］と同様の方法により調製することができる。

【０１６３】
一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物は、出発原料として、化合物（３４ａ）および化合物（３４ｂ）（ここにおいて、R^{10}、R^{11}、R^{12}の内二つは環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。
【０１６４】
［一般的製造法５］
本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－５］について以下に説明する。

【化４６】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、R^{26}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、Ｐｒ、ｎａ、ｎｂ、ｎｆ、ｎｅ、およびL_2は前記と同じ意味を、L_8はジエチルホスホニル基等の亜リン酸エステル基、トリフェニルホスホニウムブロミド等のホスホニウム塩、トリメチルシリル基等のシリル基、またはカルボキシル基を示し、R^{27}は前期置換基群Ａ３から選択される基を示す。］

【０１６５】

上記［一般的製造法５］は、化合物（３５）を［工程８－１］でヘテロ環化合物（３６ａ）と縮合することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法、あるいは、化合物（３５）を［工程８－２］で保護基を有するヘテロ環化合物（３６ｂ）と反応し、一旦保護基を有する一般式（Ｉ－３）の化合物に導いた後、［工程５－３］で、脱保護とそれに続く化合物（２ｂ）との反応により、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法の一例である。

【０１６６】

［一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物は、化合物（３５）を［工程８－１］あるいは［工程８－２］に従い、化合物（３６ａ）あるいは（３６ｂ）と反応することにより調製できる。すなわち、［工程８－１］および［工程８－２］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｗｉｔｔｉｇ反応、Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応、またはＰｅｔｅｒｓｏｎ反応等（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年６月、ｐ．５７－８５に記載）を用いることができる。

【０１６７】

Ｗｉｔｔｉｇ反応の場合、例えば、化合物（３５）（ここにおいて、L_8はホスホニウム塩を示す）を、化合物（３５）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（３５）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）と溶媒中で攪拌する。本反応では、化合物（３５）と塩基をまず反応させ、リンイリドを形成させた後、カルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）を加える方法、あるいは、化合物（３５）とカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ニトロメタン、アセトニトリル、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒等が用いられる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１６８】

Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応の場合、例えば、化合物（３５）（ここにおいて、Ｌ$_8$は亜リン酸エステル基を示す）を、化合物（３５）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（３５）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）と溶媒中で反応させる。本反応では、化合物（３５）と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル体（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）を加える方法あるいは、化合物（３５）とカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１６９】

Ｐｅｔｅｒｓｏｎ反応の場合、例えば、化合物（３５）（ここにおいて、Ｌ$_8$はシリル基）を、化合物（３５）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、化合物（３５）に対して、０．５－２．０当量のカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）と溶媒中で反応させる。本反応では、化合物（３５）と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）を加える方法、あるいは、化合物（３５）とカルボニル化合物（３６ａ）あるいは化合物（３６ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいは、これらの混合溶媒等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことがで

きる。

【０１７０】

［化合物（３６ａ）および化合物（３６ｂ）の調製］

化合物（３６ａ）および化合物（３６ｂ）は市販されているか、または、当業者に公知の手法により調製できる。市販されていない場合は、例えば、化合物（３１）のアシル化（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第２１巻）有機合成［ＩＩＩ］」、丸善株式会社、１９９１年2月、ｐ．１８４－１９４に記載）により調製することができる。

【０１７１】

［化合物（３５）の調製］

化合物（３５）は、化合物（６）または化合物（１７）を出発原料として、多くの文献に記載されている公知の方法を用いることができる。好ましくは、例えば、ｉ）Ｗｉｔｔｉｇ試薬である化合物（３５）（ここにおいて、$Ｌ_{8}$はホスホニウム塩を示す）は、対応するアルコール体を当業者公知の方法（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年6月、ｐ．４３０－４３８に記載）でハロゲン化後、トリフェニルフォスフィン等の有機りん化合物と反応することにより（例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ，１９６５年，１４巻，２７０頁を参照）調製することができる。ｉｉ）Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ試薬である化合物（３５）（ここにおいて、$Ｌ_{8}$は亜リン酸エステルを示す）は、対応するアルコール体を当業者に公知の方法（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年6月、ｐ．４３０－４３８に記載）でハロゲン化後、アルキルホスフィナイトを用いたＡｒｂｕｚｏｖ反応（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ，１９８１年，８１巻，４１５頁を参照）あるいは金属ホスホナイトを用いたＢｅｃｋｅｒ反応（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９４５年，６７巻，１１８０頁を参照）等で調製することができる。または、塩基の存在下、対応するカルボニル化合物とクロロホスフェイトから調製することもできる（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９８９年，５４巻，４７５０頁を参照）。ｉｉｉ）Ｐｅｔｅｒｓｏｎ試薬である化合物（３５）（ここにおいて、$Ｌ_{9}$はシリル基を示す）は、塩基の存在下、対応するハロゲン化合物とトリアルキルシリルクロリドから調製することができる（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９８３年，２４８巻，５１頁を参照）。

【０１７２】

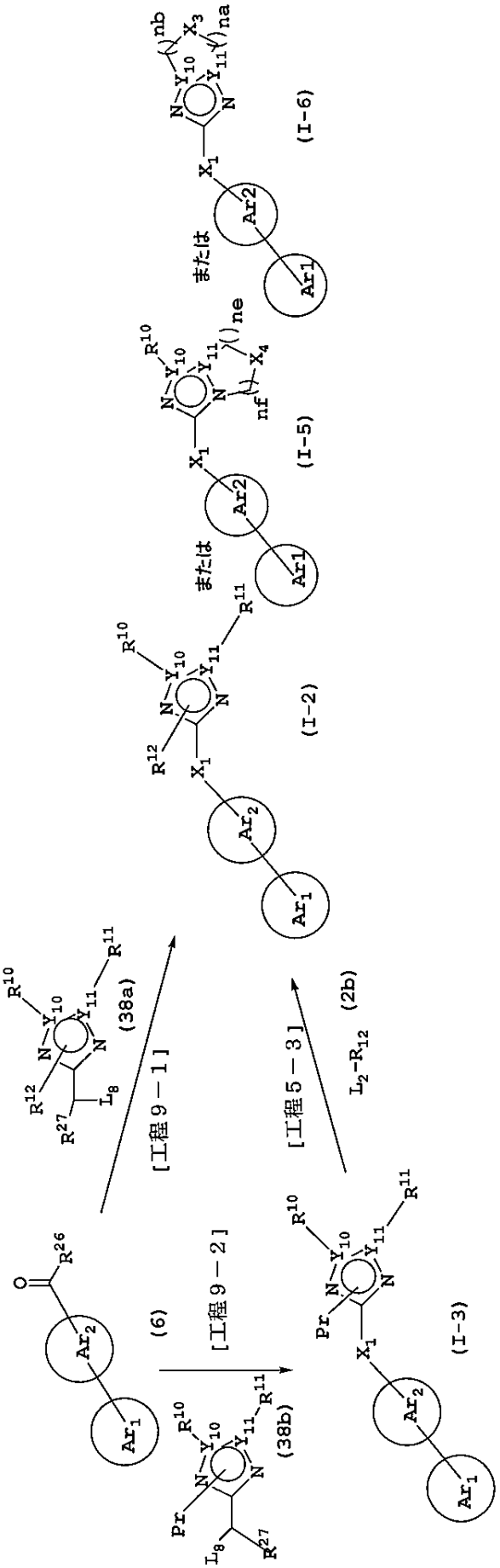
一般式（Ｉ－５）の化合物あるいは一般式（Ｉ－６）の化合物は、出発原料として、化合物（３６ａ）および化合物（３６ｂ）（ここにおいて、$Ｒ^{１０}$、$Ｒ^{１１}$、$Ｒ^{１２}$の内二つは環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。

【０１７３】

［一般的製造法６］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－６］について以下に説明する。

【化４７】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、L_2、L_8、R^{26}、R^{27}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、Ｐｒ、ｎａ、ｎｂ、ｎｆ、およびｎｅは前記と同じ意味を示す。］

【０１７４】

上記［一般的製造法６］は、化合物（６）を［工程９－１］でヘテロ環化合物（３８ａ）と縮合することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）、一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法、あるいは、化合物（６）を［工程９－２］で保護基を有するヘテロ環化合物（３８ｂ）縮合し、保護基を有する一般式（Ｉ－３）の化合物に導いた後、［工程５－３］で、脱保護とそれに続く化合物（２ｂ）との反応により、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）、一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法の一例である。

【０１７５】

［一般式（Ｉ－２）の化合物および一般式（Ｉ－３）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）および（Ｉ－３）の化合物は、化合物（６）を［工程９－１］あるいは［工程９－２］に従い、化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）と反応することにより調製できる。すなわち、［工程９－１］および［工程９－２］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法（例えば、Ｗｉｔｔｉｇ反応、Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応、またはＰｅｔｅｒｓｏｎ反応等（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年６月、ｐ．５７－８５に記載）を用いることができる。

【０１７６】

Ｗｉｔｔｉｇ反応の場合、例えば、カルボニル化合物（６）を、カルボニル化合物（６）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、カルボニル化合物（６）に対して、０．５－２．０当量の化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_8はホスホニウム塩を示す）と溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）と塩基とをまず反応させ、リンイリドを形成させた後、カルボニル化合物（６）を加える方法、あるいは、カルボニル化合物（６）と化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ニトロメタン、アセトニトリル、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒等が用いられる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１７７】

Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応の場合、例えば、カルボニル化合物（６）を、カルボニル化合物（６）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、カルボニル化合物（６）に対して、０．５－２．０当量の化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_8は亜リン酸エステル基を示す）と溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（３８

ａ）あるいは化合物（３８ｂ）と塩基とをまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル化合物（６）を加える方法あるいは、カルボニル化合物（６）と化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１７８】

Ｐｅｔｅｒｓｏｎ反応の場合、例えば、カルボニル化合物（６）を、カルボニル化合物（６）に対して、１．０－５．０当量の塩基存在下、カルボニル化合物（６）に対して、０．５－２．０当量の化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_8はシリル基を示す）とを溶媒中攪拌する。本反応では、化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル化合物（６）を加える方法、あるいは、カルボニル化合物（６）と化合物（３８ａ）あるいは化合物（３８ｂ）の共存下、塩基を加える方法がある。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なり特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、あるいは、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、あるいは、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、あるいは、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、あるいは、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、あるいは、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、あるいは、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいは水等、あるいは、これらの混合溶媒等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、－７８～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１７９】

［化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）の調製］

化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）は、市販されているか、あるいは当業者に公

知の手法により調製される。市販されていない場合は、例えば、ｉ）Ｗｉｔｔｉｇ試薬である化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_8はホスホニウム塩を示す）は、対応するアルコール体を当業者公知の方法（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年6月、ｐ．４３０－４３８に記載）でハロゲン化後、トリフェニルフォスフィン等の有機りん化合物と反応することにより（例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ，１９６５年，１４巻，２７０頁を参照）調製することができる。ｉｉ）Ｈｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ試薬である化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_8は亜リン酸エステルを示す）は、対応するアルコール体を当業者公知の方法（例えば、「日本化学会編新実験化学講座（第１９巻）有機合成［Ｉ］」、丸善株式会社、１９９２年6月、ｐ．４３０－４３８に記載）でハロゲン化後、アルキルホスフィナイトを用いたＡｒｂｕｚｏｖ反応（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ，１９８１年，８１巻，４１５頁を参照）あるいは金属ホスホナイトを用いたＢｅｃｋｅｒ反応（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９４５年，６７巻，１１８０頁を参照）等で調製することができる。または、塩基存在下、対応するカルボニル化合物とクロロホスフェイトから調製することもできる（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９８９年，５４巻，４７５０頁を参照）。ｉｉｉ）Ｐｅｔｅｒｓｏｎ試薬である化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）（ここにおいて、L_9はシリル基を示す）は、塩基存在下、対応するハロゲン化合物とトリアルキルシリルクロリドから調製することができる（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９８３年，２４８巻，５１頁を参照）。

【０１８０】

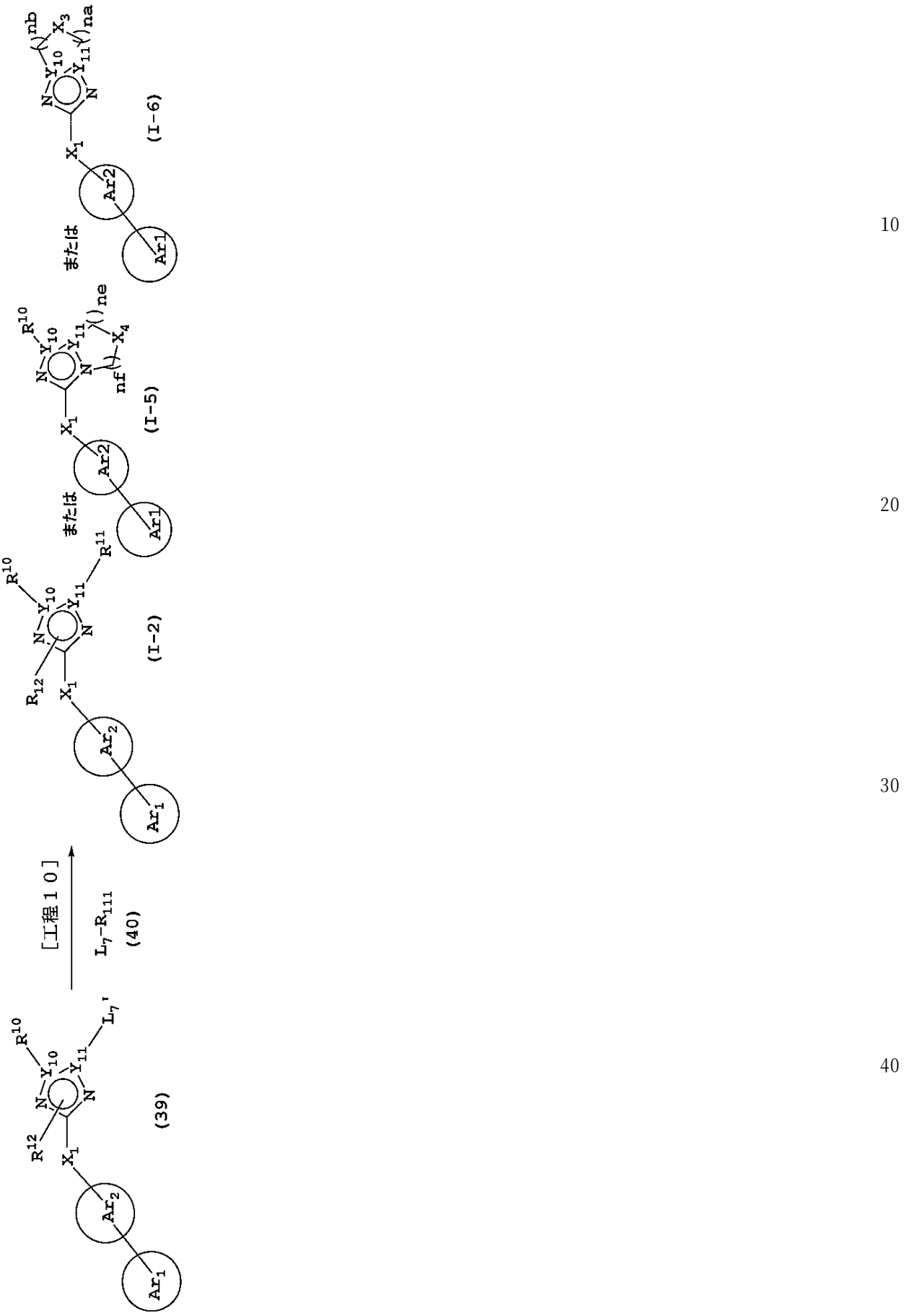
一般式（Ｉ－５）の化合物あるいは一般式（Ｉ－６）の化合物は、出発原料として、化合物（３８ａ）および化合物（３８ｂ）（ここにおいて、R^{10}、R^{11}、R^{12}の内二つは環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。

【０１８１】

［一般的製造法７］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－７］について以下に説明する。

【化４８】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、L_7、L_7’、na、nb、nf、およびneは前記と同じ意味を、R^{111}は前記置換基群Ａ４から選択される基を示す。］

【０１８２】

上記［一般的製造法７］は、化合物（３９）を［工程１０］で化合物（４０）と縮合することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法の一例である。

【０１８３】

［一般式（Ｉ－２）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物は、化合物（３９）を［工程１０］に従い、化合物（４０）と反応することにより調製できる。すなわち、［工程１０］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法、例えば、溝呂木－Ｈｅｃｋ反応（例えばＲ．Ｆ．Ｈｅｃｋ、「Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．」、１９８２年、２７巻、ｐ．３４５を参照）、鈴木－宮浦反応（例えばＡ．Ｓｕｚｕｋｉ、「Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．」、１９９５年、９５巻、ｐ．２４５７を参照）、園頭反応（例えばＫ．Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ、「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、１９９１年、３巻、ｐ．５２１を参照）、Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応（例えばＪ．Ｋ．Ｓｔｉｌｌｅ、「Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．」、１９８６年、２５巻、ｐ．５０８を参照）等を用いることができる。

【０１８４】

溝呂木－Ｈｅｃｋ反応の場合、例えば、化合物（３９）（ここにおいて、L_7’は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３９）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３９）に対して、１．０～５．０当量のアルケン化合物（４０）（ここにおいて、L_7は水素原子を、R^{111}は、前記置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルケニル基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリールホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン、２－（ジ－ターシャリーブチルホスフィノ）ビフェニル等の燐配位子を添加する場合もある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン、テトラブチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１８５】

鈴木－宮浦反応の場合、例えば、化合物（３９）（ここにおいて、L_7’は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エ

ステル基を示す）を、化合物（３９）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３９）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（４０）（ここにおいて、L_7はボロン酸基、あるいはボロン酸エステル基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合もある。また、効率よく反応を進行させるために、４級アンモニウム塩、好ましくは、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等を添加する場合もある。本反応は塩基の存在下において好ましい結果を得ることがあり、この際、使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等である。使用する溶媒としては、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等または水とそれらの混合溶媒等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～２００℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、化合物（３９）（ここにおいて、L_7はボロン酸基、ボロン酸エステル基を示す。）と化合物（４０）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の一般式（Ｉ－２）の化合物を得ることができる。

【０１８６】

園頭反応の場合、例えば、化合物（３９）（ここにおいて、L_7’は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３９）に対して、０．０１～０．５当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３９）に対して、１．０～１０．０当量のアルキン化合物（４０）（ここにおいて、L_7は水素原子を、R^{111}は、前記置換基群Ａ４から選択される１ないし３の置換基で置換されてもよいＣ１－６アルキニル基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィンまたはトリ－ターシャリーブチルホスフィン等の燐配位子等を添加する場合もある。また、本反応は、ハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等、好ましくは、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀（Ｉ）等を添加することにより、良い結果を与える場合がある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン等である。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、１，

４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等であり、より好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１－メチル－２－ピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素もしくはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１８７】

Ｓｔｉｌｌｅカップリング反応の場合、例えば、化合物（３９）（ここにおいて、L_7は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）を、化合物（３９）に対して、０．０１～０．２当量の遷移金属触媒存在下、化合物（３９）に対して、１．０当量以上の化合物（４０）（ここにおいてL_7はトリアルキルすず基を示す）と溶媒中で攪拌する。使用する遷移金属触媒としては、好ましくは、例えば、パラジウム錯体であり、より好ましくは、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）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等の公知のパラジウム錯体である。また、効率よく反応を進行させるために、０．１～５．０当量のハロゲン化銅（Ｉ）または／および塩化リチウムを添加する場合もある。使用する溶媒としては、好ましくは、例えば、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは、例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。また、化合物（３９）（ここにおいて、L_7はトリアルキルすず基を示す）と化合物（４０）（ここにおいて、L_7'は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基を示す）との組み合わせにおいても、前記と同様の方法により、所望の一般式（Ｉ－２）の化合物を得ることができる。化合物（４０）は、市販されているか、または、当業者に公知の手法により調製できる。

【０１８８】

［化合物（３９）の調製］

化合物（３９）は、前記の一般的製造法１から６の方法を用いることにより調製することができる。

【０１８９】

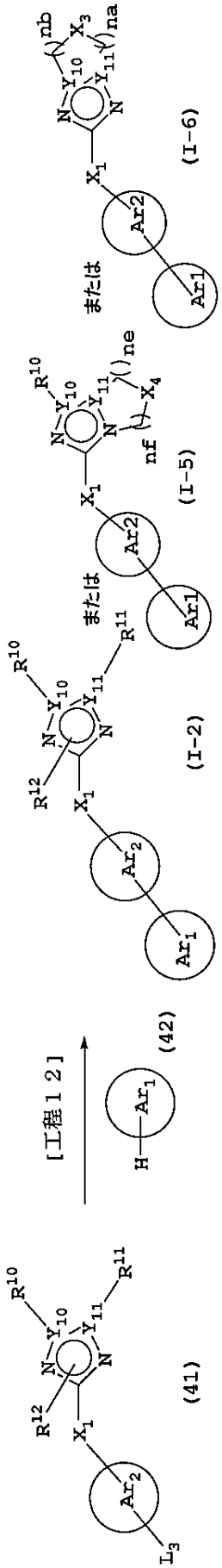
一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物は、化合物（４０）を用いる代わりに、出発原料として、化合物（３９）（ここにおいて、R^{10}、R^{12}はアルケニル基、アルキニル基が置換したアルキル基、あるいはハロゲン原子が置換したアルケニル基、アルキニル基、アルキル基を、L_7'は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基、あるいはトリアルキルすず基を示す）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。

【０１９０】

［一般的製造法８］

本発明に係る一般式（Ｉ）の化合物の代表的な［一般的製造法－８］について以下に説明する。

【化４９】



［式中、Ar_1、Ar_2、X_1、X_3、X_4、Y_{10}、Y_{11}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、L_3、na、nb、nf、およびneは前記と同じ意味を示す。］

【０１９１】

上記［一般的製造法８］は、化合物（４１）を［工程１２］で化合物（４２）と縮合することにより、一般式（Ｉ－２）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物を製造する方法の一例である。

【０１９２】

［一般式（Ｉ－２）の化合物の調製］

一般式（Ｉ－２）の化合物は、化合物（４１）を［工程１２］に従い、化合物（４２）と縮合することにより調製できる。すなわち、［工程１２］は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法、例えば、アリールボロン酸誘導体の銅を用いたカップリング反応（例えば、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００１年、６６巻、７８９２頁に記載）、ウルマン反応（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９８１年、２４巻、１１３９頁に記載）、あるいは求核置換反応（例えばＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ ＭｅｄｉｃｉｎａｌＣｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９１年、３９巻、ｐ．２６７１－２６７７に記載）が挙げられる。

【０１９３】

アリールボロン酸誘導体の銅化合物を用いたカップリング反応の場合、例えば、化合物（４１）（ここにおいて、L_3はボロン酸基、あるいはボロン酸エステル基を示す）を、化合物（４１）に対して、０．０１～１．０当量の銅、臭化銅、ヨウ化銅等の銅試薬の存在下、化合物（４１）に対して、１．０～１０．０当量の塩基を加え、化合物（４１）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（４２）とを溶媒中で撹拌する方法が挙げられる。使用する塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等の有機塩基、あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムあるいは炭酸セシウム等のアルカリ金属塩、あるいはナトリウムメトキシドあるいはカリウムターシャリブトキシド等の金属アルコキシド等である。使用する銅試薬としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、酢酸銅、ジ－ミュー－ヒドロキソ－ビス［（Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン）銅（ＩＩ）］クロライド等である。使用する溶媒としては、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、あるいは、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロルベンゼン等の非極性溶媒、およびその混合物等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。また、本反応は、酸素雰囲気下もしくは空気気流中にて行うと、反応時間の短縮、収率の向上等、良好な結果が得られる場合がある。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１９４】

ウルマン反応場合、例えば、化合物（４１）（ここにおいて、L_3は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す）を、化合物（４１）に対して、０．０１～１．０当量の銅、臭化銅、ヨウ化銅等の銅試薬の存在下、化合物（４１）に対して、１．０～１０．０当量の塩基を加え、化合物（４１）に対して、１．０～１０．０当量の化合物（４２）とを溶媒中で撹拌する。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定さ

れるものではないが、好ましくは、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムあるいは炭酸セシウム等のアルカリ金属塩、あるいはナトリウムメトキシドあるいはカリウムターシャリブトキシド等の金属アルコキシド等である。使用する溶媒としては、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンまたはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、アミルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、あるいは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはＮ－メチルピロリドン等の極性溶媒、あるいはトルエン、ベンゼン、ジクロルベンゼン等の非極性溶媒、およびその混合物等を用いることができる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温から２００℃である。好ましい反応条件では、この反応は１時間から２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１９５】

求核置換反応の場合、例えば、化合物（４１）（ここにおいて、L_3は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいは、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す）と、化合物（４１）に対して、１．０～５．０当量の塩基存在下あるいは非存在下、化合物（４１）に対して、２．０～５．０当量の化合物（４２）とを溶媒中攪拌する。使用する塩基としては、出発原料によって異なり、特に限定されないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等である。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン等である。任意に、塩基を溶媒として用いてもよい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温～１５０℃である。好ましい反応条件では、この反応は１～２４時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

【０１９６】

［化合物（４１）の調製］

化合物（４１）は、前記の一般的製造法１～７と同様の手法により調製される。

【０１９７】

［化合物（４２）の調製］

化合物（４２）は、市販されているか、当業者公知の手法により調製される。

【０１９８】

一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）の化合物は、出発原料として、化合物（４１）（ここにおいて、R^{10}、R^{11}、R^{12}の内二つは環を形成している。）を用いて、上記と同様の方法により調整することができる。

【０１９９】

以上に詳細に説明した本発明の化合物の一般的製造法１ないし８は、一般式（Ｉ）においてＨｅｔが、Ｈｅｔの定義中の一部を示す、一般式（Ｉ－１）、一般式（Ｉ－２）、、一般式（Ｉ－３）、一般式（Ｉ－４）、一般式（Ｉ－５）および一般式（Ｉ－６）で表される化合物についての製造法であるが、Ｈｅｔが他の定義を示す一般式（Ｉ）の化合物についても、上記した一般的製造法１ないし８とほぼ同様にして製造することができ、また当業者にとってそれ自体周知の他の方法によっても製造することができる。これらの製造

法については、後に記載される実施例が参考となり、これらの実施例に基づいて、当業者にとってそれ自体周知の方法によって一般式（Ｉ）の化合物を容易に製造することができる。

【０２００】

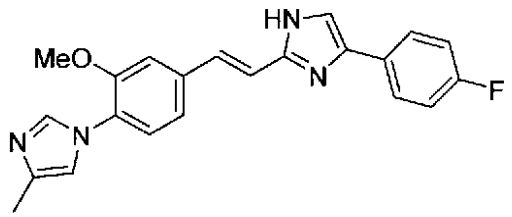
本発明の式（Ｉ）の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、Ａβに起因する疾患の予防または治療剤は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等が挙げられる。製剤化には、通常用いられる例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えばミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えばセトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；例えばシリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；例えばヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えばエタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えばグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；グルコース、ショ糖等の糖；例えば無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等が挙げられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

【０２０１】

例えば経口製剤は、有効成分である化合物もしくはその塩またはこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、例えば糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤や注射用製剤等の場合は、例えばｐＨ調製剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、必要に応じ、ｐＨ調製剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、例えば血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

【０２０２】
本発明にかかる治療剤・予防剤の投与量は、例えば症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は１日あたり経口投与で、式（Ｉ）の化合物またはその薬理学的に許容される塩を約３０μｇないし１０ｇ、好ましくは１００μｇないし５ｇ、さらに好ましくは１００μｇないし１００ｍｇを、注射投与で約３０μｇないし１ｇ、好ましくは１００μｇないし５００ｍｇ、さらに好ましくは１００μｇないし３０ｍｇ、それぞれ１回または数回に分けて投与する。
【発明を実施するための最良の形態】
【０２０３】
以下に、実施例をあげて、本発明をより詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本発明にかかるＡβに起因する疾患の予防剤または治療剤は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下の参考例および実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。
【０２０４】
以下の実施例においては下記の略号を使用する。
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＬＡＨ：リチウムアルミナムヒドリド
ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン
ＤＣＣ：１，３－ジサイクロヘキシルカルボジイミド
ＤＭＡＰ：４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＴＥＡ：トリエチルアミン
ＤＰＰＡ：ジフェニルホスホリルアジド
ＣＤＩ：カルボニルジイミダゾール
ＴＢＡＦ：テトラブチルアンモニウムフルオリド
ＰＹＢＯＰ：ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ピリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスホン酸エステル
ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン
ｔ：ターシャリー
ＢＯＰＣｌ：ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホニッククロリド
ＤＩＢＡＬ－Ｈ：ジイソブチルアルミニウムヒドリド
ＤＡＳＴ：ジエチルアミノスルファー　トリフルオリド
クロマトグラフィーに関して、特に記載のない場合は、担体として富士シリシア製ＢＷ－３００を用いた。
ＬＣ－ＭＳ：マススペクトルを用いて目的化合物を分取する高圧液体クロマトグラフィー。溶出溶媒として、０．１％トリフルオロ酢酸含有水と０．１％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリルの１０％から９９％のリニアグラジエントシステムを用いた。
【０２０５】
実施例１
４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化５０】



（１）３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒドの合成

【０２０６】

（１－１）３－メトキシ－４－ニトロ安息香酸　メチルエステルの合成

３－ヒドロキシ－４－ニトロ安息香酸（１９９ｇ）と炭酸カリウム（４５０ｇ）のＤＭＦ（１Ｌ）混合物に、ヨウ化メチル（４６３ｇ）を室温で滴下した。その反応液を室温で終夜撹拌した後、反応液にヨウ化メチル（２３０ｇ）を追加し、さらに、反応液を６時間室温で撹拌した。反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を５０℃で終夜乾燥することにより、表題化合物を１７８ｇ得た。物性値は報告値（ＣＡＳ＃５０８１－３７－８）と一致した。

【０２０７】

（１－２）４－アミノ－３－メトキシ安息香酸　メチルエステルの合成

３－メトキシ－４－ニトロ安息香酸　メチルエステル（１５０ｇ）のメタノール（６００ｍＬ）とＴＨＦ（３００ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム－炭素（５０％含水品１５ｇ）を加え、その反応液を０．９ＭＰａの水素圧力下５０℃～６４℃で６．５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液をセライト上で濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を１３４ｇ得た。物性値は報告値（ＣＡＳ＃４１６０８－６４－４）と一致した。

【０２０８】

（１－３）４－ホルミルアミノ－３－メトキシ安息香酸　メチルエステルの合成

ギ酸（４０１ｍＬ）に無水酢酸（２６８ｍＬ）を室温で滴下し、その反応液を室温で４０分間撹拌した。この反応液に、４－アミノ－３－メトキシ安息香酸　メチルエステル（１３４ｇ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）溶液を室温で滴下し、反応液を１時間撹拌した。反応液に氷水３．８Ｌを加え、析出した固体を濾取し、さらに水（２Ｌ）で洗浄した。得られた固体を５０℃で終夜乾燥することにより、表題化合物を１１１ｇ得た。物性値は報告値（ＣＡＳ＃７００８３４－１８－０）と一致した。

【０２０９】

（１－４）４－［ホルミル－（２－オキソプロピル）アミノ］－３－メトキシ安息香酸メチルエステルの合成

４－ホルミルアミノ－３－メトキシ安息香酸　メチルエステル（１１１ｇ）と炭酸セシウム（３４６ｇ）およびヨウ化カリウム（８．７８ｇ）のＤＭＦ（４９７ｍＬ）混合物に、クロロアセトン（８４．５ｍＬ）を室温で滴下し、その反応液を３時間撹拌した。反応液に炭酸セシウム（１７３ｇ）およびクロロアセトン（４２．０ｍＬ）を追加し、その反応液を室温で２時間撹拌した。反応液に氷水及び酢酸エチルを加え、有機層を分配した。水層に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を合わせて、水および飽和食塩水の順で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、その溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣にターシャリーブチルメチルエーテルとヘプタンを加え、析出した固体を濾取し、５０％ターシャリーブチルメチルエーテルのヘプタン溶液で洗浄した。得られた固体を終夜風乾することにより、表題化合物を１１８ｇ得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１９（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ）．

【０２１０】

（１－５）３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステルの合成

４－［ホルミル－（２－オキソプロピル）アミノ］－３－メトキシ安息香酸　メチルエステル（１１８ｇ）と酢酸アンモニウム（１７２ｇ）の酢酸（２５５ｍＬ）溶液を１４０℃で１時間加熱撹拌した。反応完結後、反応液を氷冷下アンモニア水で中和した。その反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルパッド上で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にターシャリーブチルメチルエーテルとヘプタンを加え、析出した固体を濾取し、５０％ターシャリーブチルメチルエーテルのヘプタン溶液で洗浄した。得られた固体を終夜風乾することにより、表題化合物を６８．４ｇ得た。更に、結晶化母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物２２．３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２１１】

（１－６）３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒドの合成

ナトリウム水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウム（６５％　トルエン溶液、５６ｍＬ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、－５℃以下でピロリジン（１８ｍＬ）のＴＨＦ（４５ｍＬ）溶液を１５分間で滴下した。反応液を室温で１時間撹拌後、反応液にターシャリーブトキシド（２．１０ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）懸濁液を室温で滴下し、その反応液を１５分間撹拌した。３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸　メチルエステル（２０ｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、前述の反応液を氷冷下で３０分間かけて滴下した。その反応液を室温で２時間撹拌した後、反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）を滴下した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッド上で濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、析出した固体を濾取した。得られた個体を終夜風乾することにより、表題化合物７．１０ｇを得た。更に、結晶化母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル－２－プロパノール系）で精製し、表題化合物２．６５ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），７．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．００（ｓ，１Ｈ）．

【０２１２】

（２）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸の合成

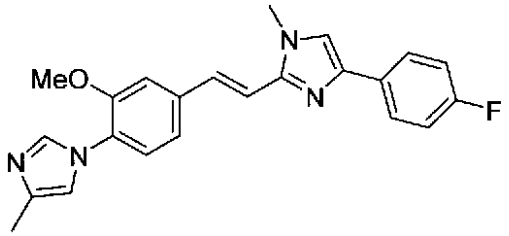
３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（５．０ｇ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）とエタノール（５ｍＬ）混合溶液に、ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル（５．７ｇ）および水酸化リチウム一水和物（１．３ｇ）を順次加え、反応液を室温で９時間攪拌した。その反応液に２規定水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１２時間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、反応液に２規定塩酸を（２０ｍＬ）を加え、その結果析出した沈殿物を濾取した。得られた沈殿物

を水および酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を５．１ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：２．１５（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ）．
【０２１３】
（３）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチルエステルの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２００ｍｇ）と４－フルオロフェナシルブロミド（１８５ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで懸濁し、固体を濾取することにより、標題化合物を２３０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３４（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．
【０２１４】
（４）４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチルエステル（２３０ｍｇ）と酢酸アンモニウム（８９９ｍｇ）の酢酸（３ｍＬ）溶液を５時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製した。得られた固形物を酢酸エチル－ジエチルエーテルで懸濁し、濾取することにより、標題化合物を１０４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３２（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ）．
【０２１５】
実施例２
４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－３－メチル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化５１】



５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール（５０ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ホウ素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液にヨウ化メチル（２３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物を１５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

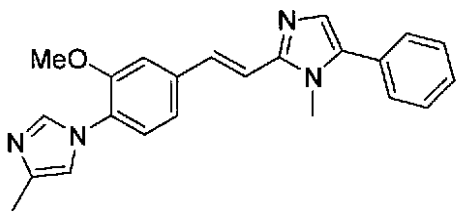
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３８９［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３２（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２１６】

実施例３

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化５２】



（１）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）アクリル酸アミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２００ｍｇ）とトリエチルアミン（０．２２ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、０℃下ジエチルシアノホスホネート（０．１２ｍＬ）を加えた。反応液を０℃で３０分間攪拌した後、その反応液にアルファ－アミノアセトフェノン　塩酸塩（１３３ｍｇ）を３０分間かけて少量ずつ加えた。反応液を０℃で２．５時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を２００ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｂｒｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２１７】

（２）２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾールの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）アクリル酸アミド（１００ｍｇ）のキシレン（１０ｍＬ）溶液に、メチルアミン（２Ｍメタノール溶液、２．７ｍＬ）の酢酸（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液をメタノールを留去しながら３．５時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を１１ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

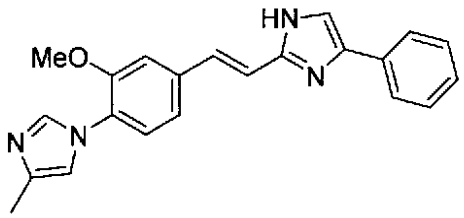
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７１［Ｍ$^+$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７，７１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２１８】

実施例４

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化５３】



（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）アクリル酸アミド（１００ｍｇ）と酢酸アンモニウム（４１０ｍｇ）の酢酸（５ｍＬ）溶液を１０時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を３４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３５７［Ｍ$^+$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，

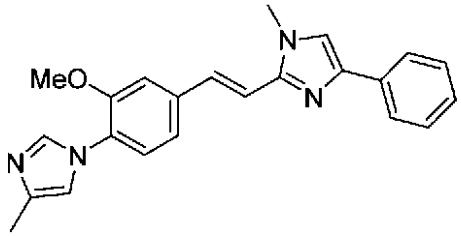
Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２１９】

実施例５

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化５４】



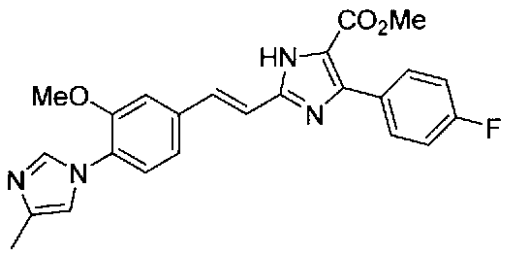
実施例２と同様の方法により、２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール（３０ｍｇ）から標題化合物を２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７１［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）７．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２２０】

実施例６

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステルの合成

【化５５】



（１）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　２－（４－フルオロフェニル）－１－メトキシカルボニル－２－オキソエチルエステルの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１ｇ）と２－クロロ－３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピオン酸　メチルエステル（ＣＡＳ＃１６０７２７－９６－８、１．１ｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（３ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を７９２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．３２（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１６－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２２１】

（２）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステルの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　２－（４－フルオロフェニル）－１－メトキシカルボニル－２－オキソエチルエステル（７９２ｍｇ）と酢酸アンモニウム（２．７ｇ）の酢酸（１０ｍＬ）溶液を１０時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製した。得られた固形物をジエチルエーテルで懸濁し、濾取することにより、標題化合物を４１７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

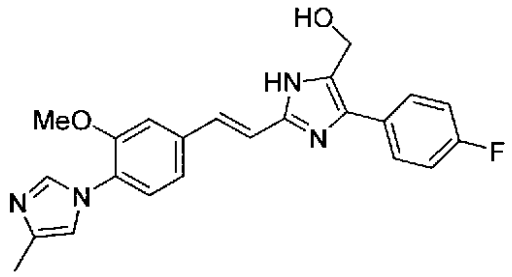
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：２．３２（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｂｒｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｂｒｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．８５（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２２２】

実施例７

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノールの合成

【化５６】



５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステル（５０ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液にＬＡＨ（１８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタ

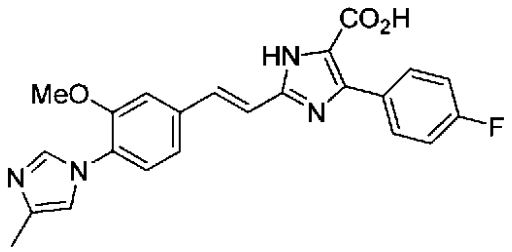
ノール　５：１）で精製した。得られた固形物をジエチルエーテルで懸濁し、濾取することにより、標題化合物を３６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．２７（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２２３】

実施例８

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸の合成

【化５７】



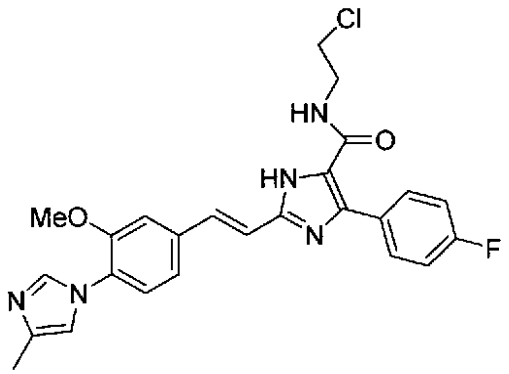
５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　メチルエステル（１４３ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に、２規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１．５時間攪拌し、さらに８０℃で１７時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に２規定塩酸（１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌した。反応液から析出した固体を濾取することにより、標題化合物を１３９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．１８（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６９（ｂｒｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００－８．１０（ｍ，３Ｈ）．

【０２２４】

実施例９

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２－クロロエチル）アミドの合成

【化５８】



５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１００ｍｇ）と２－クロロエチルアミン塩酸塩（５６ｍｇ）およびＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（６５ｍｇ）およびＥＤＣ（９２ｍｇ）を順次加えた。反応液を室温で２時間攪拌した後、この反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM} ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール ５：１）で精製し、標題化合物を１９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

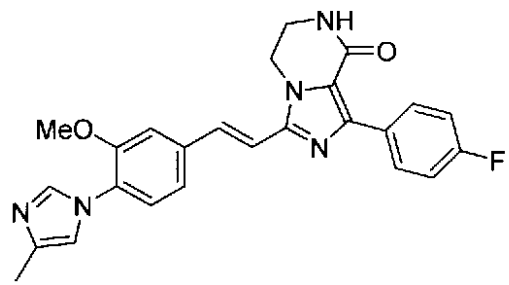
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４８０［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－７．０６（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２２５】

実施例１０

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オンの合成

【化５９】



５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２－クロロエチル）アミド（１５ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、室温下水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌した。この反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得

られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を１０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

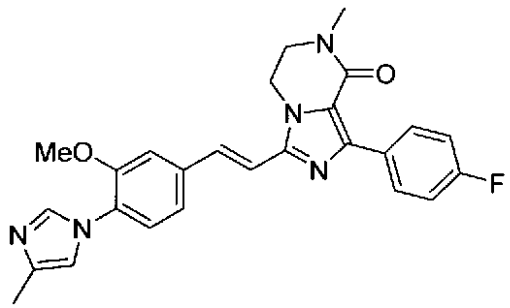
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２２６】

実施例１１

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オンの合成

【化６０】



１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－オン（４２ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で２０分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル（２０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を１０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

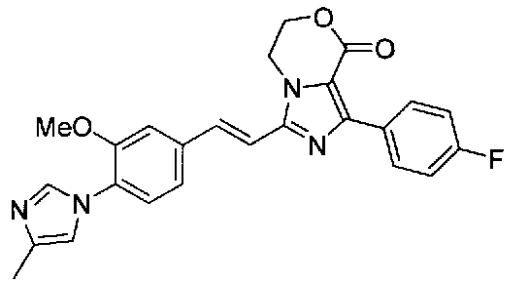
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３６（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１４－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２２７】

実施例１２

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オンの合成

【化６１】



（１）５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　２－ブロモエチルエステルの合成

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（８０ｍｇ）と２－ブロモエタノール（０．２７ｍＬ）およびＤＭＡＰ（５ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＤＣＣ（４７ｍｇ）を加え、反応液を室温で１５時間攪拌した後、この反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を２７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２８（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８６－７．９５（ｍ，２Ｈ）．

【０２２８】

（２）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オンの合成

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸　２－ブロモエチルエステル（２７ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を２７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

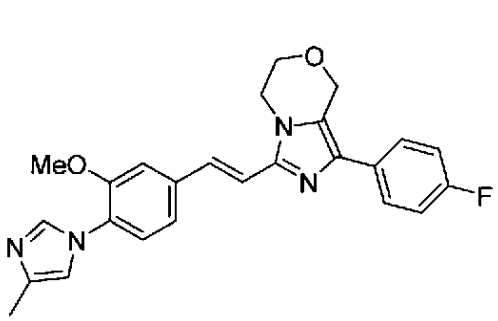
【０２２９】

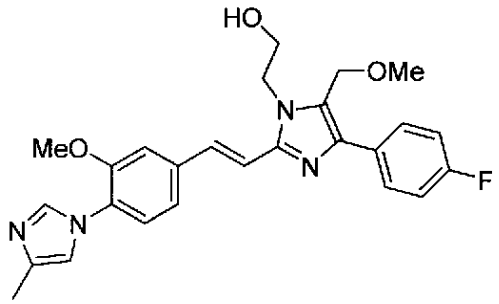
実施例１３および実施例１４

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル

－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－メトキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノールの合成

【化６２】





１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オン（５ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、ＬＡＨ（１ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌した。反応液に、水（０．０１ｍＬ）および５規定水酸化ナトリウム水溶液（０．０１ｍＬ）および水（０．０３ｍＬ）さらにメタノール（５ｍＬ）を順次加え、その懸濁液をセライト上で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣のトルエン（５ｍＬ）とＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、パラトルエンスルホン酸１水和物（６ｍｇ）を加え、その反応液を１２０℃で２．５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンを１ｍｇおよび２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－メトキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノールを２ｍｇ得た。

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３１［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．４１（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，４Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２３０】

２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－メトキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３８（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４

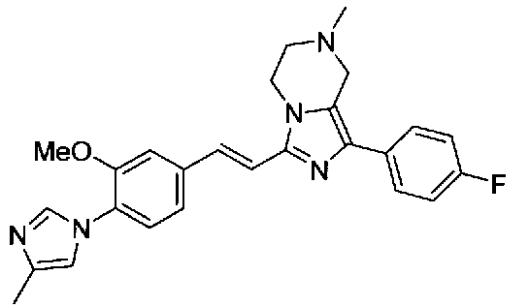
（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｂｒｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ）７．７９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２３１】

実施例１５

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジンの合成

【化６３】



（１）２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノールの合成

１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロイミダゾ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－オン（５６ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液にＬＡＨ（１０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で４０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、標題の組成生物５９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４９［M^{+}＋Ｈ］．

【０２３２】

（２）１－（４－フルオロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジンの合成

２－｛４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシメチル－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝イミダゾール－１－イル｝エタノール（５９ｍｇ）の塩化メチレン（３ｍＬ）溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（２８０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１．５時間攪拌した。反応液に１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層に、メチルアミン（２Ｍメタノール溶液、０．７ｍＬ）と酢酸（０．０８ｍＬ）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２８０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を１ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３７（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ

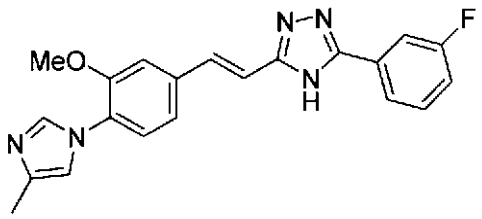
），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２３３】

実施例１６

３－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化６４】



（１）Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジンカルボン酸　ターシャリブチルエステルの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（５３０ｍｇ）とターシャリブチルカルバゼート（２７１ｍｇ）およびＩＰＥＡ（０．７１ｍＬ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（４２０ｍｇ）およびＥＤＣ（５９０ｍｇ）を順次加え、その反応溶液を室温で１５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた固形物を酢酸エチルとエタノールの混合液で再結晶することにより、標題化合物６６８ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５１（ｓ，９Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２３４】

（２）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド　二塩酸塩の合成

Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジンカルボン酸　ターシャリブチルエステル（６６８ｍｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）とメタノール（１ｍＬ）の溶液に、４規定塩酸の酢酸エチル溶液（３ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液中に析出した固形物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標題化合物６５８ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２７３［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０２３５】

（３）３－フルオロ安息香酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フ

ェニル］アクリル酸　ヒドラジド　二塩酸塩（１２０ｍｇ）と３－フルオロ安息香酸（４９ｍｇ）およびＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ）のＤＭＦ溶液に、ＨＯＢＴ（７０ｍｇ）およびＥＤＣ（１００ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、析出した固形物を濾取することにより、標題化合物８６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３９５［M^{+}＋Ｈ］．

【０２３６】

（４）２－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

３－フルオロ安息香酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（８６ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）の溶液を１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に塩化メチレンと１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物を６５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７７［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．９５（ｍ，１Ｈ）．

【０２３７】

（５）　３－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

２－（３－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（５０ｍｇ）と酢酸アンモニウム（２０５ｍｇ）の酢酸（３ｍＬ）溶液を１５０℃で１．５時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、標題化合物を２９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

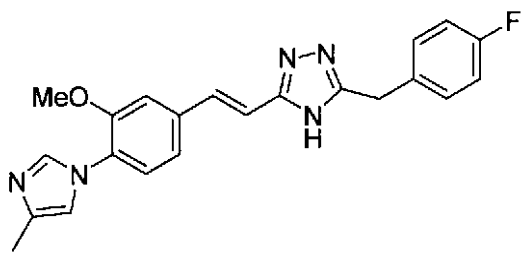
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７６［M^{+}＋Ｈ］．

【０２３８】

実施例１７

３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化６５】



（１）２－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド２塩酸塩（１００ｍｇ）と４－フルオロフェニル酢酸（４５ｍｇ）から標題化合物６５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２３９】

（２）３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

２－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（６５ｍｇ）と酢酸アンモニウム（２５６ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１５０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製した。得られた固形物をジエチルエーテルで懸濁し、濾取することにより、標題化合物を４０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

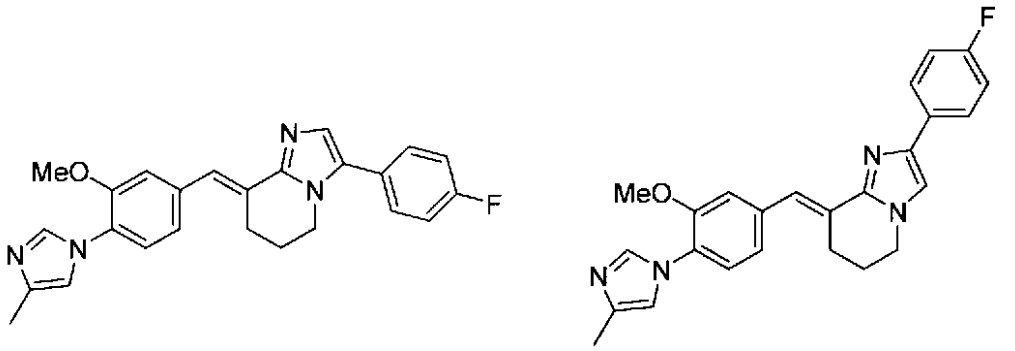
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３９０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２４０】

実施例１８および実施例１９

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの合成

【化６６】



（１）５－クロロ－２－（ジエトキシホスホリル）吉草酸ターシャリブチルエステルの合成

水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、１７．４ｇ）をヘキサン（１００ｍＬ）で３回洗浄し、油性物質を取り除いた。この水素化ナトリウムのＴＨＦ（５００ｍＬ）懸濁液に、０℃下ジエチルホスホノ酢酸ターシャリブチルエステル（１００ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を３０分かけて滴下した。その後、反応液を室温まで昇温し、さらに１時間攪拌した。この反応溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（１２５ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を３０分かけて滴下した。滴下終了後、反応液を１５時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで放冷し、酢酸エチル（１Ｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１Ｌ）を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、表題化合物を１１３．４ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３１－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．７９－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．７３－２．９１（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．１９（ｍ，４Ｈ）．

【０２４１】

（２）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル－（Ｅ）－メチリデン］吉草酸ターシャリブチルエステルの合成

３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（５０ｇ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）およびエタノール（２００ｍＬ）の溶液に、５－クロロ－２－（ジエトキシホスホリル）吉草酸ターシャリブチルエステル（８３．５ｇ）および水酸化リチウム一水和物（２９．１ｇ）を順次加え、その反応液を室温で一晩攪拌した。原料の消失を確認後、反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル＝１：１）で精製し、得られた固形物を酢酸エチルとヘキサンの混合液から再結晶することにより、表題化合物を５４．９ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５５（ｓ，９Ｈ），１．９９－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．７１（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），６．９３（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｍ，１Ｈ）．

【０２４２】

（３）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩の合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル－（Ｅ）－メチリデン］吉草酸ターシャリブチルエステル（５ｇ）の塩

化メチレン（２０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下濃縮し、得られた固形物を濾取し、さらに酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を５．７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．６６（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），７．６６（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｍ，１Ｈ）．

【０２４３】

（４）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチルエステルの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩（１１０ｍｇ）と４－フルオロフェナシルブロミド（８５ｍｇ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、ＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物を４７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０９－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．８５（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２４４】

（５）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチルエステル（４７ｍｇ）と酢酸アンモニウム（１５４ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１２０℃で６時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製することにより、３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを１４ｍｇおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを２ｍｇ得た。

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テト

ラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１５［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０９－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．９９（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２４５】

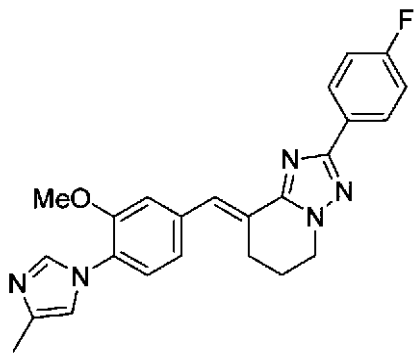
２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１５［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．９０－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７７（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２４６】

実施例２０

２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化６７】



（１）Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジンカルボン酸　ターシャリブチルエステルの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩（３００ｍｇ）とターシャリブチルカルバゼート（７１ｍｇ）およびＩＰＥＡ（０．３８ｍＬ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（１０８ｍｇ）およびＥＤＣ（１５３ｍｇ）を順次加え、その反応溶液を室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物を２２２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４９［M^+＋Ｈ］．

【０２４７】
（２）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　ヒドラジド　二塩酸塩の合成
Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジンカルボン酸　ターシャリブチルエステル（２２２ｍｇ）の酢酸エチル（１ｍＬ）の溶液に、４規定塩酸の酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、標題化合物を２０８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．９８－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．８０（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．
【０２４８】
（３）４－フルオロ安息香酸　Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸｝ヒドラジドの合成
５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　ヒドラジド　二塩酸塩（２０８ｍｇ）と４－フルオロ安息香酸クロリド（０．０７ｍＬ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、０℃下５規定水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液から有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を８４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７１［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９９－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．８０（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．
【０２４９】
（４）２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロフェニル）－［１，３，４］オキサジアゾールの合成
４－フルオロ安息香酸　Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸｝ヒドラジド（８４ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１００℃で３０分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムと１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、標題化合物を８５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２２－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），７．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．

０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．２０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２５０】

（５）２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロフェニル）－［１，３，４］オキサジアゾール（８５ｍｇ）と酢酸アンモニウム（２９０ｍｇ）の酢酸（３ｍＬ）溶液を１０時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に塩化メチレンと１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックス^{TM} ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物を３４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

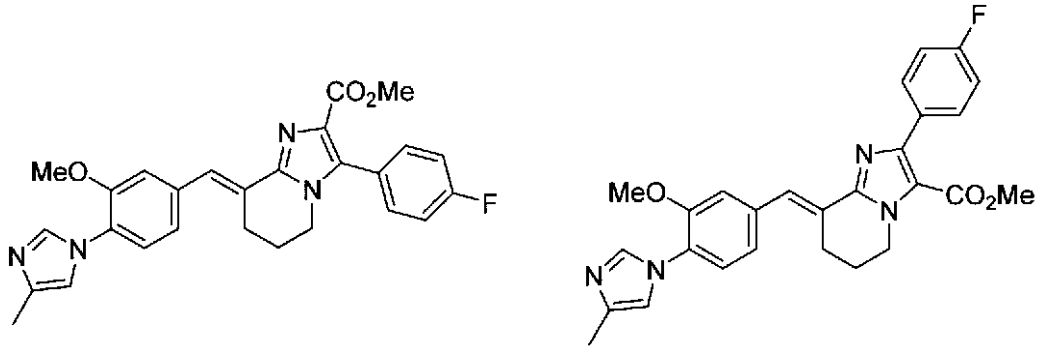
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１７－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．９６－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０４－７．１６（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２５１】

実施例２１および実施例２２

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステルおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステルの合成

【化６８】



（１）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２－（４－フルオロフェニル）－１－メトキシカルボニル－２－オキソエチルエステルの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩（１．５３ｇ）と２－クロロ－３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピオン酸　メチルエステル（ＣＡＳ＃１６０７２７－９６－８、６２４ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（１．９ｍＬ）を加え、その反応液を室温で４時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよ

び飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物を８１７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２９［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２５２】

（２）３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステルおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステルの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２－（４－フルオロフェニル）－１－メトキシカルボニル－２－オキソエチルエステル（８１７ｍｇ）と酢酸アンモニウム（２．３７ｇ）の酢酸（５ｍＬ）溶液を１２０℃で１１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール９：１）で精製することにより、３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステルを２５８ｍｇおよび２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステルを１９３ｍｇ得た。

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０８－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５－７．１２（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８５（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２５３】

２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．９５－３．０２（ｍ，

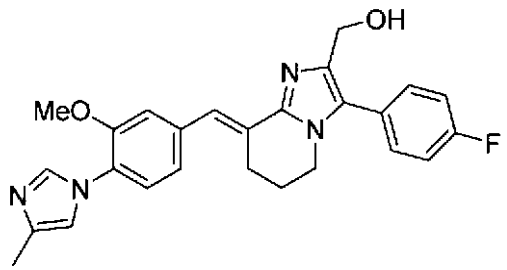
２Ｈ），３．８０－３．９０（ｍ，８Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０９（ｂｒｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２５４】

実施例２３

｛３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル｝メタノールの合成

【化６９】



３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステル（８６ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液にＬＡＨ（７ｍｇ）を加え、その反応液を０℃で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を２５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

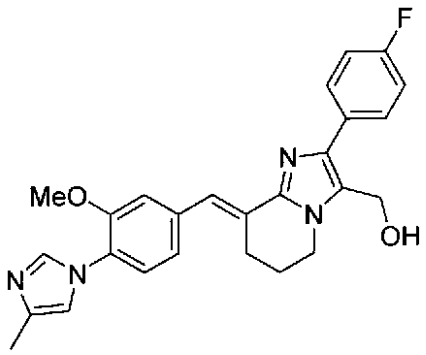
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１０－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．９９（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０４－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２５５】

実施例２４

｛２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル］メタノールの合成

【化７０】



実施例２３と同様の方法により、２－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸　メチルエステル（４４ｍｇ）から標題化合物を１５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

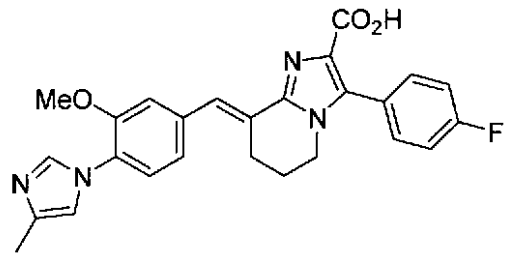
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０１－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．９４－３．００（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ、Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２５６】

実施例２５

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸の合成

【化７１】



３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルエステル（１７２ｍｇ）のメタノール（４ｍＬ）溶液に２規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、その反応液を９時間過熱還流した。反応液を室温まで放冷し、反応液に２規定塩酸（１ｍＬ）加えた。その反応液中に析出した固形物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標題化合物１６７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

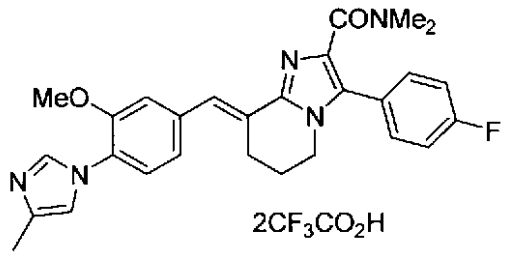
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５９［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０２５７】

実施例２６

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　ジメチルアミド　二トリフルオロ酢酸塩の合成

【化７２】



３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（２０ｍｇ）とジメチルアミン（２Ｍメタノール溶液、０．１ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（９ｍｇ）およびＥＤＣ（１３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で９時間攪拌した。反応液をＬＣ－ＭＳによって精製することにより、標題化合物を２５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

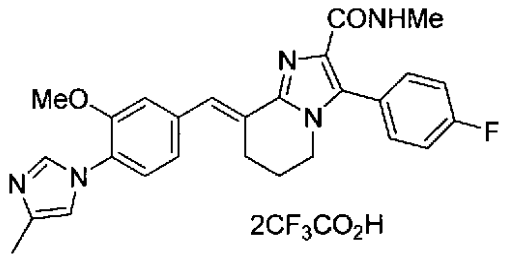
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８６［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０２５８】

実施例２７

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　メチルアミド　二トリフルオロ酢酸塩の合成

【化７３】



３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（８．７ｍｇ）とメチルアミン（２Ｍメタノール溶液、０．１ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（５ｍｇ）およびＥＤＣ（７ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１１時間攪拌した。反応液をＬＣ－ＭＳによって精製することにより、標題化合物を９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

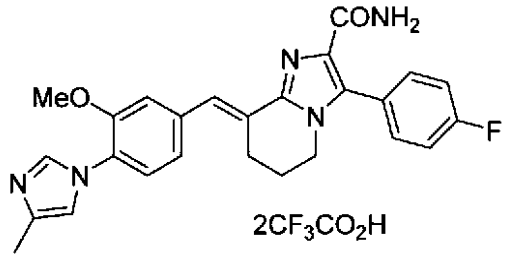
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７２［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０２５９】

実施例２８

３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸　アミド　二トリフルオロ酢酸塩の合成

【化７４】



３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（９ｍｇ）と濃アンモニア水（０．２ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（５ｍｇ）およびＥＤＣ（７ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１１時間攪拌した。反応液をＬＣ－ＭＳによって精製することにより、標題化合物を４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

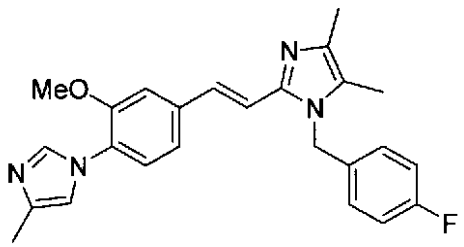
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５８［M^+＋Ｈ］．

【０２６０】

実施例２９

１－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル］－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化７５】



（１）（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　１－メチル－２－オキソプロピルエステルの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１ｇ）と３－クロロ－２－ブタノン（０．３９ｍＬ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（２．１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１９時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を１．３ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３２９［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），５．２４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ

＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．６，Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２６１】

（２）１－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル］－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾールの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　１－メチル－２－オキソプロピルエステル（１．３１ｇ）と酢酸アンモニウム（６．１ｇ）の酢酸（１０ｍＬ）溶液を１２０℃で６時間攪拌し、さらに１５０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル］－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾールの粗生成物を２５６ｍｇ得た。この粗生成物のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、３３ｍｇ）を加え、この反応液を室温で２０分間攪拌した。この反応液に４－フルオロベンジルブロミド（０．１ｍＬ）を加え、この反応液を室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、標題化合物を４９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

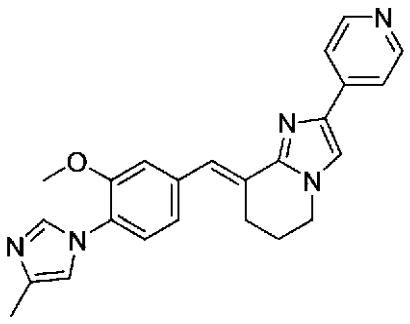
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０９（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７－７．０４（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２６２】

実施例３０

８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－ピリジン－４－イル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの合成

【化７６】



（１）５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２，２－ジメトキシ－２－ピリ

ジン－４－イルエチルの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩（１ｇ）と既知化合物（ＣＡＳ＃１６７８９７－３６－１）であるβ，β－ジメトキシ－４－ピリジンエタンアミン二塩酸塩（７４０ｍｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（１．２８ｇ）およびＨＯＢＴ（９０２ｍｇ）およびＩＰＥＡ（２．３３ｍＬ）を順次加え、その反応溶液を室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒ヘプタン：酢酸エチル１：２）で精製することにより、標題化合物を８２２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７０－１．７８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．５９（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｓ，６Ｈ），３．４５－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），５．５９（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．９４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２６３】

（２）１－（２，２－ジメトキシ－２－ピリジン－４－イルエチル）－３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ピペリジン－２－オンの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　２，２－ジメトキシ－２－ピリジン－４－イルエチル（８００ｍｇ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、その反応液に水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、９６ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。この反応液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル１：２）で精製することにより表題化合物を５８６．９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３－１．６７（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．６５（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，６Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），６．９０－６．９６（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２６４】

（３）３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－１－（２－オキソ－２－ピリジン－４－イルエチル）ピペリジン－２－オンの合成

１－（２，２－ジメトキシ－２－ピリジン－４－イルエチル）－３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ピペリジン－２－オン（５８０ｍｇ）に濃塩酸（１０ｍＬ）を加え、５０℃で４時間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：２）で精製することにより、標題化合物３４６．２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９８－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．９３（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．５６（ｍ，２Ｈ），３

．８７（ｓ，３Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２６５】

（４）８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－ピリジン－４－イル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの合成

３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－１－（２－オキソ－２－ピリジン－４－イルエチル）ピペリジン－２－オン（１５０ｍｇ）と酢酸アンモニウム（５５５ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１２０度で５時間還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系→酢酸エチル－２－プロパノール）で精製することにより、表題化合物１２１．５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

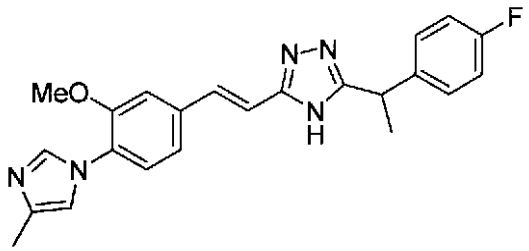
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３９８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．９９（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．１７（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），７．０８－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２６６】

実施例３１

３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化７７】



（１）２－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド２塩酸塩（１００ｍｇ）と４－フルオロ－アルファ－メチルフェニル酢酸（３３ｍｇ）から標題化合物２３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０５［M^{+}＋Ｈ］．

【０２６７】

（２）３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［

１，２，４］トリアゾールの合成

２－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（２３ｍｇ）と酢酸アンモニウム（８８ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１５０℃で１０時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、標題化合物を８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

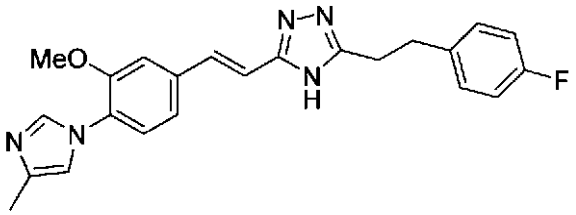
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２６８】

実施例３２

３－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化７８】



（１）２－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド２塩酸塩（１００ｍｇ）と３－（４－フルオロフェニル）プロピオン酸（３３ｍｇ）から標題化合物３３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０５［M^{+}＋Ｈ］．

【０２６９】

（２）３－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

２－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（３３ｍｇ）と酢酸アンモニウム（１２６ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１５０℃で１０時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、標題化合物を８ｍｇ

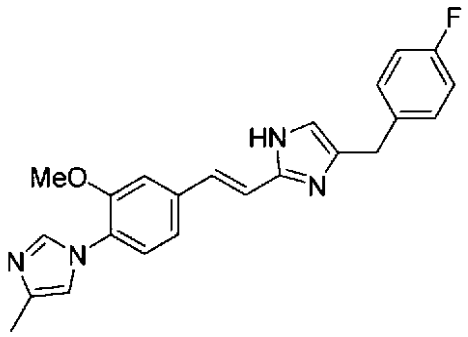
得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｓ，４Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７０】

実施例３３

４－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化７９】



（１）（Ｅ）－Ｎ－［３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソプロピル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２００ｍｇ）とトリエチルアミン（０．５４ｍＬ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ジエチルシアノホスホネート（０．１２ｍＬ）を加え、反応液を０℃で３０分間攪拌した。その反応液に、１－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）プロパン－２－オン　塩酸塩（ＣＡＳ＃９３１０２－９８－８、１５８ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を２０分かけて滴下し、反応液を０℃で１．５時間攪拌した。反応液に、酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、標題化合物を４３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３５（ｂｒｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１５－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７１】

（２）４－（４－フルオロベンジル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

（Ｅ）－Ｎ－［３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソプロピル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（４３ｍｇ）と酢酸アンモニウム（１６３ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）とキシレン（５ｍＬ）

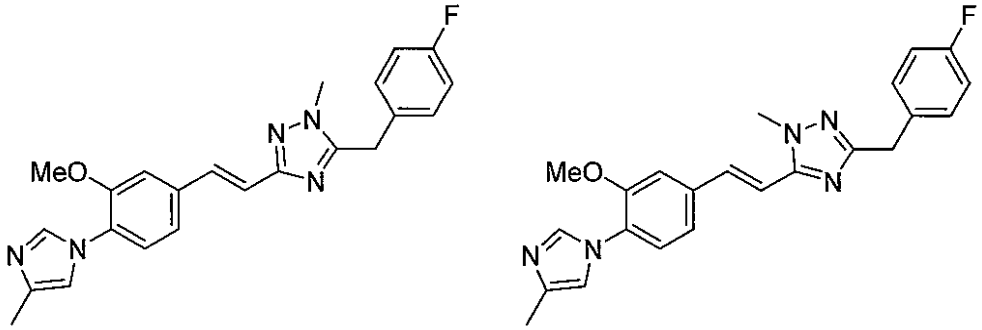
溶液を１６時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM} ＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、標題化合物を１３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ３８９［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２８（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），６．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ）．

【０２７２】

実施例３４および実施例３５

５－（４－フルオロベンジル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８０】



３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（１８ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％ミネラルオイル含有、６ｍｇ）を加え、反応液を室温で３０分間攪拌した。その反応液に、ヨードメタン（２０ｍｇ）を加え、反応液を室温で１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：エタノール９：１）で精製することにより、５－（４－フルオロベンジル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを６ｍｇと３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを２ｍｇ得た。

５－（４－フルオロベンジル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ

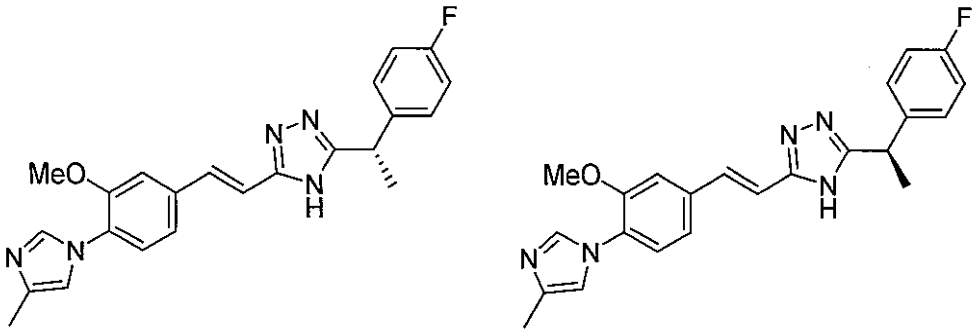
，１Ｈ）．
３－（４－フルオロベンジル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７３】

実施例３６および実施例３７

（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８１】



実施例３１の方法により合成したラセミ体の３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（７２ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール８：２）にて分取し、保持時間１１分の表題光学活性化合物（２５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１４分の表題光学活性化合物（２６ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。
保持時間１１分の表題光学活性化合物（実施例３６）の物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．
保持時間１４分の表題光学活性化合物（実施例３７）の物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ

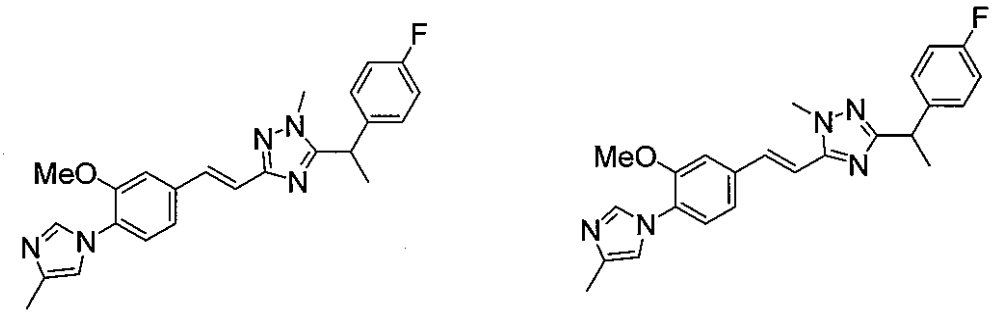
）．

【０２７４】

実施例３８および実施例３９

５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８２】



実施例３４および実施例３５と同様の方法により、実施例３６で得られた（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（２５ｍｇ）から、５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを４ｍｇおよび３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを２ｍｇ得た。

５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

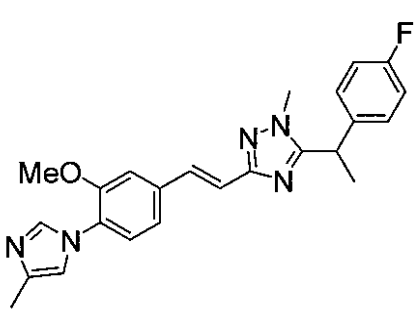
【０２７５】

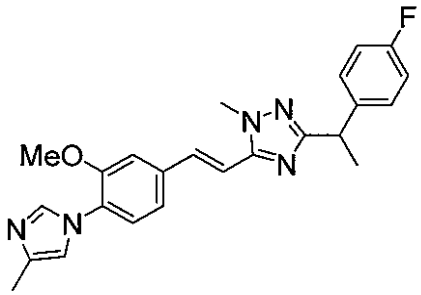
実施例４０および実施例４１

５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４

－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８３】





実施例３４および実施例３５と同様の方法により、実施例３７で得られた（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（２６ｍｇ）から、５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを６ｍｇおよび３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを２ｍｇ得た。

５－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

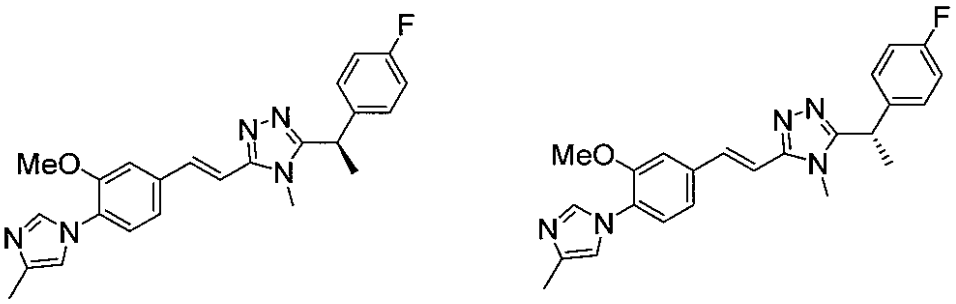
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７６】

実施例４２および実施例４３

（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾー

ルの合成
【化８４】



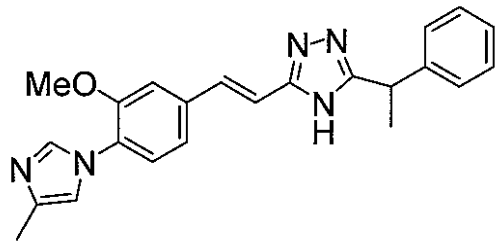
実施例３１の方法で合成した２－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（８５ｍｇ）のキシレン（２０ｍＬ）溶液に、４０％メチルアミンの酢酸溶液（１ｍＬ）を加え、その反応液をディーンスタークで水抜きをしながら１２時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をＬＣ－ＭＳで精製することにより、標題化合物のラセミ体のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られた標題化合物のラセミ体のトリフルオロ酢酸塩を酢酸エチルで希釈し、この溶液に飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM} ＯＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール８：２）にて分取し、保持時間１３分の表題光学活性化合物（１３ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１９分の表題光学活性化合物（１１ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－３－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７７】
実施例４４
３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８５】



実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド２塩酸塩（２００ｍｇ）と２－フェニルプロピオン酸（８７ｍｇ）から標題化合物８０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

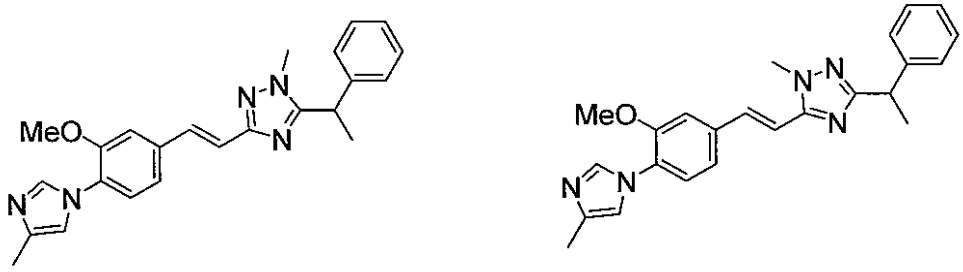
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２７８】

実施例４５および実施例４６

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールおよび５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－３－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８６】



実施例３４および実施例３５と同様の方法により、実施例４４で得られた３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（８０ｍｇ）から、３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを５ｍｇおよび５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－３－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールを１０ｍｇ得た。

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－５－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ

＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－メチル－３－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの物性値は以下の通りである。

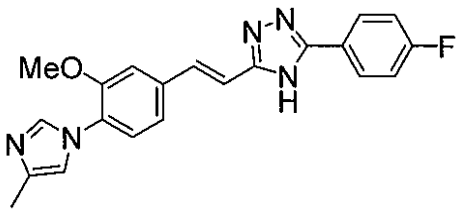
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２７９】

実施例４７

３－（４－フルオロフェニル）－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８７】



実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸　ヒドラジド２塩酸塩（５８ｍｇ）と４－フルオロ安息香酸（３５ｍｇ）から標題化合物７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

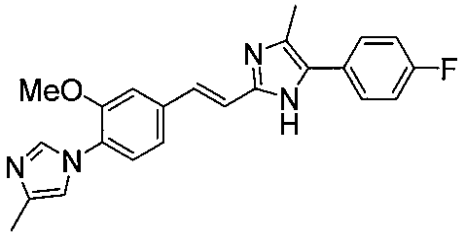
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７６［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．２８（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－８．０８（ｍ，２Ｈ）．

【０２８０】

実施例４８

５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４－メチル－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化８８】



実施例６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）とα－ブロモプロピオフェノン（９８ｍｇ）から表題化合物１６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

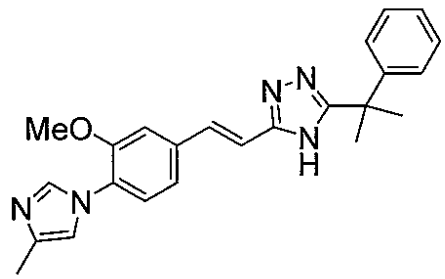
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２８１】

実施例４９

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（１－メチル－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化８９】



実施例１６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（６６ｍｇ）とα，α－ジメチルフェニル酢酸（４７ｍｇ）から表題化合物１６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

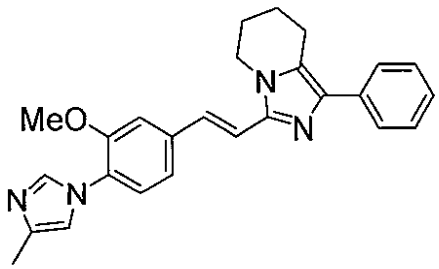
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４００［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８５（ｓ，６Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２８２】

実施例５０

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５

－ａ］ピリジンの合成
【化９０】



（Ｅ）－１－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］プロペノンの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）とフェニルピペリジン－２－イルメタノール（ＣＡＳ Ｎｏ．２３７０２－９８－９、７４ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．２ｍＬ）、ＨＯＢＴ（７８ｍｇ）およびＥＤＣ（１１１ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１４時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、標題化合物を１２６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３２［M^+＋Ｈ］．
【０２８３】
（Ｅ）－１－［２－ベンゾイルピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］プロペノンの合成

（Ｅ）－１－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］プロペノン（１２６ｍｇ）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（２４８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：ヘプタン１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、標題化合物を９０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．９２（ｍ，５Ｈ），２．２１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．９７－４．０５（ｍ，１Ｈ），６．２２（ｂｒｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．
【０２８４】
３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－１－［２－ベンゾイルピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］プロペノン（９０ｍｇ）と酢酸アンモニウム（３２４ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１５０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

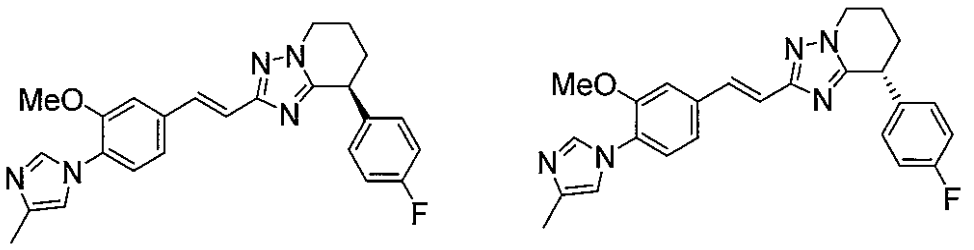
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、標題化合物を５２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１１［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８６－１．９４（ｍ，２Ｈ），２．０４－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２８５】

実施例５１および実施例５２

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９１】



Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２００３年、４４巻、３６５頁記載の方法に従って合成した５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸（４９０ｍｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（４２０ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（２．２２ｍＬ）、ＨＯＢＴ（５７３ｍｇ）およびＥＤＣ（８１３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと１規定塩酸水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン→ヘプタン：酢酸エチル１：１）で精製し、標題化合物を５１７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３６７［Ｍ$^{+}$＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４４（ｓ，９Ｈ），１．６１－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．３２（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．５７（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２８６】

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　ヒドラジド　塩酸塩の合成

Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（５１７ｍｇ）の酢酸エチル（２ｍＬ）溶液に、４規

定塩酸の酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加え、その反応液を室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を３４２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．６４－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６０（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２８７】

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　ヒドラジド　塩酸塩（３４２ｍｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（３１５ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（１．２８ｍＬ）、ＨＯＢＴ（３３０ｍｇ）およびＥＤＣ（４６８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１４時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製し、標題化合物を４２７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８５［M^{+}＋Ｈ］．

【０２８８】

２－［４－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（３００ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、イミダゾール（２１１ｍｇ）、四臭化炭素（１．０ｇ）およびトリフェニルフォスフィン（２４４ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１４時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物を２６４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６７［M^{+}＋Ｈ］．

【０２８９】

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－［４－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（２６４ｍｇ）と酢酸アンモニウム（８７１ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１５０℃で５．５時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール４：１）で精製し、標題化合物のラセミ体１２０ｍｇ得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１４分の表題光学活性化合物（４３ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１７分の表題光学活性化合物（４１ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

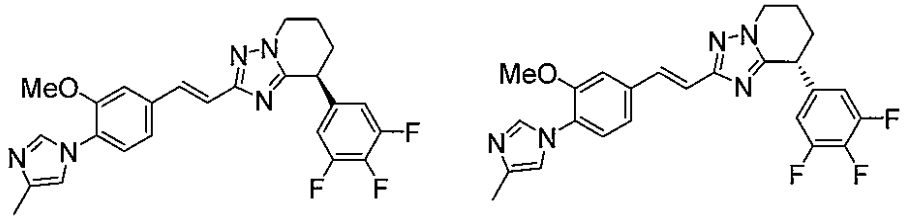
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２９０】

実施例５３および実施例５４

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９２】



Ｎ’－［５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルおよびＮ’－［５－（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２００３年、４４巻、３６５頁記載の方法に従って合成した５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸（８４０ｍｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（５００ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（１．７ｍＬ）、ＨＯＢＴ（８５１ｍｇ）およびＥＤＣ（１．２ｇ）を加え、その反応液を室温で２３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン→ヘプタン：酢酸エチル１：

１）で精製し、Ｎ’－［５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルを７１８ｍｇおよびＮ’－［５－（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルを４２０ｍｇ得た。

Ｎ’－［５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０３［M^+＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），１．６４－２．００（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．２６（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．６０（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ）．

Ｎ’－［５－（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８０［M^+＋Ｈ］．

【０２９１】

［２－オキソ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

Ｎ’－［５－（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（４２０ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ヨウ化ナトリウム（１３１ｍｇ）および水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、７０ｍｇ）を加え、その反応液を１００℃で１９時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン→酢酸エチル）で精製し、表題化合物１３４ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．５０（ｓ，９Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．２３（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．８０（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２９２】

１－アミノ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン　塩酸塩の合成

［２－オキソ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル］カルバミン酸　ターシャリーブチルエステル（１３４ｍｇ）のクロロホルム（１ｍＬ）溶液に、４規定塩酸の酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、表題化合物１０９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２４５［M^+＋Ｈ］．

【０２９３】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［２－オキソ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル］アクリルアミドの合成

１－アミノ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン　塩酸塩（１０９ｍｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．４１ｍＬ）、ＨＯＢＴ（１０５ｍｇ）およびＥＤＣ（１４９ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、表題化合物９５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８５［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．９４－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），９．８７（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２９４】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［２－オキソ－３－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル］アクリルアミド（９５ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）の溶液を１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（１ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（３０２ｍｇ）を加え、その反応液を１５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物のラセミ体５０ｍｇ得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１９分の表題光学活性化合物（２５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間３３分の表題光学活性化合物（２２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

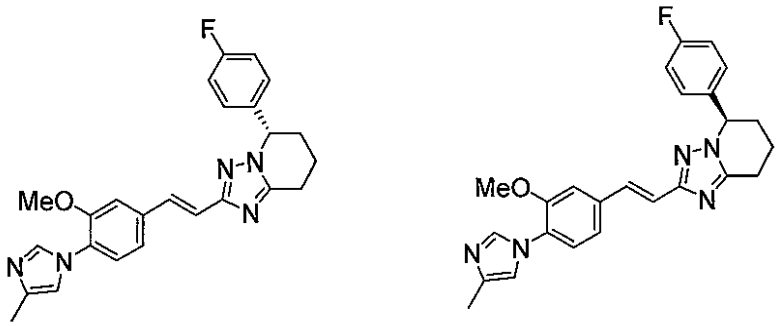
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２９５】

実施例５５および実施例５６

（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９３】



５－（Ｎ’－ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジノ）－５－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　メチルエステルの合成

５－（４－フルオロフェニル）－５－オキソペンタン酸　メチルエステル（ＣＡＳＮｏ．１４９４３７－６７－２、１１６ｍｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（７３ｍｇ）の２－プロパノール（３ｍＬ）溶液を６時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酸化白金（１０ｍｇ）を加え、その反応液を３．５気圧水素雰囲気下、室温で８時間攪拌した。反応液をセライト上で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル９：１→ヘプタン：酢酸エチル１：１）で精製し、標題化合物８１ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３６３［Ｍ$^{+}$＋Ｎａ］．

【０２９６】

［２－（４－フルオロフェニル）－６－オキソピペリジン－１－イル］カルバミン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

５－（Ｎ’－ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジノ）－５－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　メチルエステル（８１ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．６ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液に２規定塩酸水（０．３ｍＬ）を加え、その反応液を減圧下濃縮した。残渣のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（６４ｍｇ）およびＥＤＣ（９１ｍｇ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル９：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物５０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３３１［Ｍ$^{+}$＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（ｓ，９Ｈ），１．７８－１．９１（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．７０（ｍ，２Ｈ），４．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２９７】

（Ｅ）－Ｎ－［２－（４－フルオロフェニル）－６－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アク

リルアミドの合成

［２－（４－フルオロフェニル）－６－オキソピペリジン－１－イル］カルバミン酸ターシャリーブチルエステル（５０ｍｇ）のクロロホルム（１ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（４２ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）、ＨＯＢＴ（６５ｍｇ）およびＥＤＣ（９３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で５時間半攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製し、標題化合物４２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７５－２．００（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７７（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２９８】

（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－Ｎ－［２－（４－フルオロフェニル）－６－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（４２ｍｇ）のオキシ塩化リン（１ｍＬ）溶液を１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（１ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（１４４ｍｇ）を加え、その反応液を１５０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製し、標題化合物のラセミ体１４ｍｇ得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間２０分の表題光学活性化合物（４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２９分の表題光学活性化合物（４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８７－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．４９（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），５．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－７．０８（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

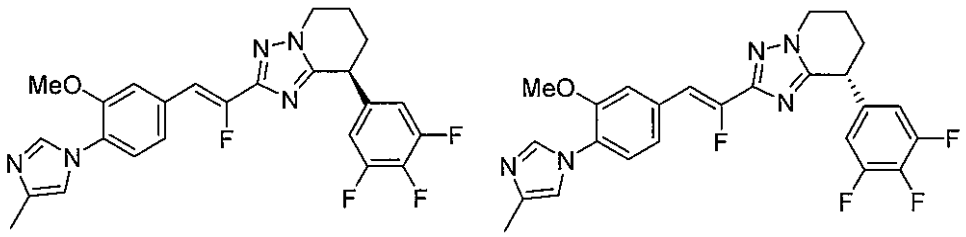
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８７－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．４９（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），５．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－７．０８（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０２９９】

実施例５７および実施例５８

（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９４】



【０３００】

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩の合成

Ｎ’－［５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（３００ｍｇ）の酢酸エチル（２ｍＬ）溶液に、４規定塩酸の酢酸溶液（２ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物２５０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２８１［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０３０１】

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｚ）－２－フルオロ－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩（８３ｍｇ）と（Ｚ）－２－フルオロ－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（ＣＡＳＮｏ．８７０８３８－７１－４、７２ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（１００ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢

酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物８４ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５３９［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．
【０３０２】
２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成
５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｚ）－２－フルオロ－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（８４ｍｇ）のオキシ塩化リン（１ｍＬ）溶液を１２０℃で７時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮することにより、表題化合物８１ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２１［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．
【０３０３】
（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成
２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（８１ｍｇ）と酢酸アンモニウム（３５８ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１２分の表題光学活性化合物（４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２０分の表題光学活性化合物（４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。
（＋）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９９－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．
（－）－２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９９－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝５．

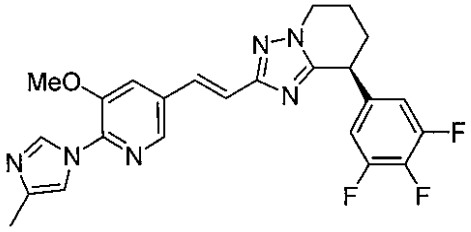
２Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

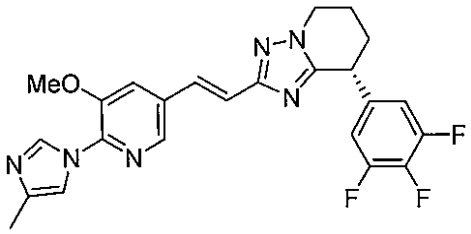
【０３０４】

実施例５９および実施例６０

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９５】





５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩（８３ｍｇ）と（Ｅ）－３－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］アクリル酸（ＣＡＳＮｏ．８７０８３７－７７－７、６８ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（１００ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１８時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物１１２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２２［M^{+}＋Ｈ］．

【０３０５】

５－｛（Ｅ）－２－｛５－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル｝ビニル｝－３－メトキシ－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジンの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］アクリロイル｝ヒドラジド（１１２ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１２０℃で３時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮することにより、表題化合物１０８ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５０４［M^{+}＋Ｈ］．

【０３０６】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル

）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

５－｛（Ｅ）－２－｛５－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル｝ビニル｝－３－メトキシ－２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン（１０８ｍｇ）と酢酸アンモニウム（４９５ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１５０℃で２５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間２０分の表題光学活性化合物（１１ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２５分の表題光学活性化合物（１２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

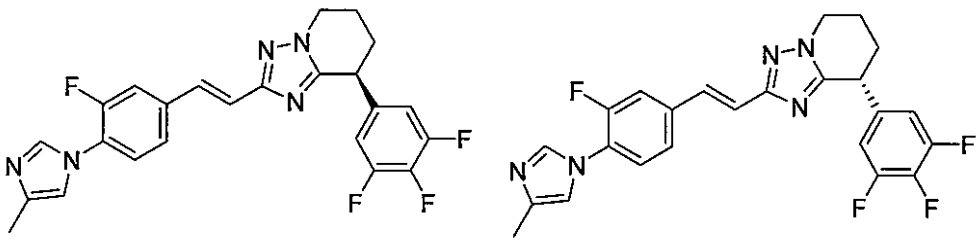
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３０７】

実施例６１および実施例６２

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９６】



５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩（８３ｍｇ）と（Ｅ）－３－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（ＣＡＳＮｏ．８７０８３９－６３－７、６５ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（１００ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１８時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物１０３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５０９［M^{+}＋Ｈ］．

【０３０８】

２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（１０３ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１２０℃で３時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮することにより、表題化合物９９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９１［M^{+}＋Ｈ］．

【０３０９】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（９９ｍｇ）と酢酸アンモニウム（４６７ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１５０℃で２５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１７分の表題光学活性化合物（１４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２４分の表題光学活性化合物（１１ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，

Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

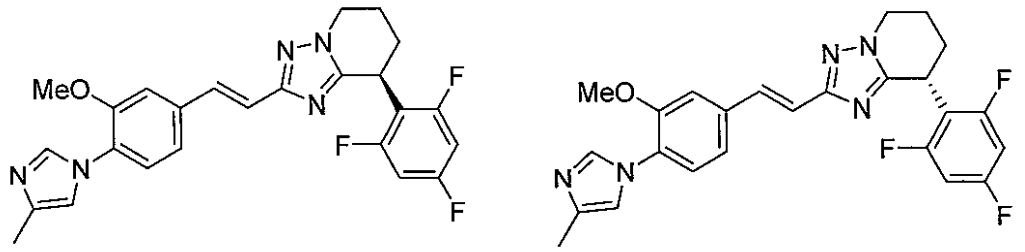
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３０（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３１０】

実施例６３および実施例６４

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化９７】



Ｎ’－［５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２００３年、４４巻、３６５頁記載の方法に従って合成した５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタン酸（５６０ｍｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（２７６ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（１．１ｍＬ）およびＢＯＰＣｌ（７９８ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと１規定塩酸水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン→ヘプタン：酢酸エチル１：１）で精製することにより、表題化合物を３３３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４０３［M^+＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），１．５９－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３１１】

５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩の合成

Ｎ’－［５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒド

ラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（３３３ｍｇ）の酢酸エチル（３ｍＬ）溶液に、４規定塩酸の酢酸溶液（３ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物２７７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２８１［M^+＋Ｈ］．

【０３１２】

５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩（２７７ｍｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２２５ｍｇ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（３３３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物２８６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２１［M^+＋Ｈ］．

【０３１３】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

５－クロロ－２－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（２８６ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１２０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（１．２７ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール９：１）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１４分の表題光学活性化合物（５７ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２４分の表題光学活性化合物（５０ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．３８（ｍ，５Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．１８－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

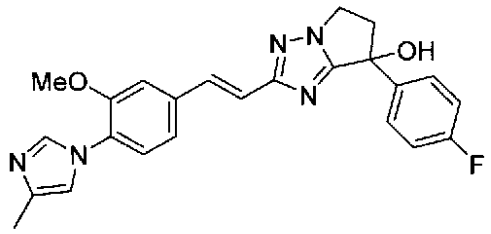
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．３８（ｍ，５Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．１８－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３１４】

実施例６５

７－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オールの合成

【化９８】



２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ酪酸ヒドラジドの合成

３－（４－フルオロフェニル）ジヒドロフラン－２－オン（３９３ｍｇ）とヒドラジン（６９９ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に酢酸（１ｍＬ）を加え、その反応液を２時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと濃アンモニア水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、析出した固形物を濾取することにより、表題化合物１４７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２１３［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．８７－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．２８（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．６６（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．０４（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３９（ｍ，２Ｈ）．

【０３１５】

２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ酪酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

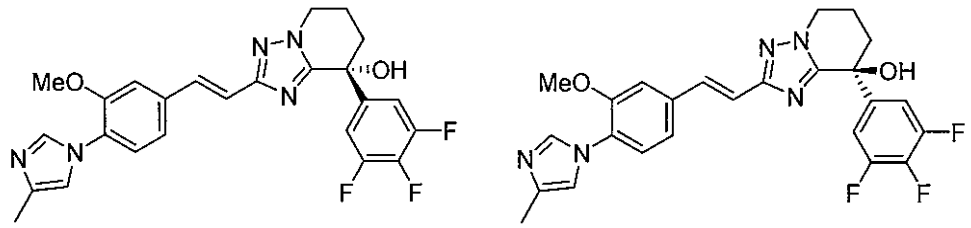
２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ酪酸ヒドラジド（１０５ｍｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１５３ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ）、ＨＯＢＴ（１３４ｍｇ）およびＥＤＣ（１９０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１４時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物２２４ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［M^+＋Ｈ］．

【０３１６】
２－［３－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成
２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ酪酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（２２４ｍｇ）のオキシ塩化リン（１ｍＬ）溶液を１２０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール３：１）で精製することにより、表題化合物を８７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．
【０３１７】
３－（４－フルオロフェニル）－３－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝プロパン－１－オールの合成
２－［３－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（８７ｍｇ）と酢酸アンモニウム（４４４ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）溶液を１５０℃で１７時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のメタノール（１ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（１００ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物８３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３４［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．
【０３１８】
３－［３－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成
３－（４－フルオロフェニル）－３－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝プロパン－１－オール（８３ｍｇ）のオキシ塩化リン（１ｍＬ）溶液を１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物８６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５２［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．
【０３１９】
７－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オールの合成
３－［３－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール（８６ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、１５ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：酢酸エチ）で精製することにより、表題化合物を３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２７（ｓ，３Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．４３（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．８１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３２０】
実施例６６および実施例６７
（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成
【化９９】



実施例５３および実施例５４の方法により得られた２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１２ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃下、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、３ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液にｍｃｐｂａ（５ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール９：１）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１２分の表題光学活性化合物（１．８ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１５分の表題光学活性化合物（１．８ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２，３７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．６１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），４

．１７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

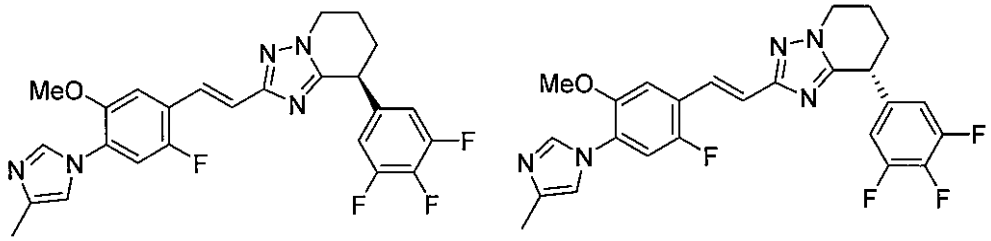
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２，３７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．６１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），４．１７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３２１】

実施例６８および実施例６９

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１００】



（Ｅ）－３－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸の合成

２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１イル）ベンズアルデヒド（ＣＡＳＮｏ．８７０８５１－５２－８、１．０３ｇ）とトリエチルホスホノアセテート（１．０９ｇ）のＴＨＦ（４ｍＬ）とエタノール（１ｍＬ）の混合溶液に、水酸化リチウム一水和物（２４０ｍｇ）を加え、その反応液に室温で５時間攪拌した。反応液に２規定水酸化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）を加え、その反応液を１７時間攪拌した。反応液に２規定塩酸水（４ｍＬ）を加え、その反応液を室温で３０分間攪拌後、析出した固形物を濾取し、水とエーテルで洗浄した。得られた固体を風乾することにより、表題化合物１．０３ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２７７［M^+＋Ｈ］．

【０３２２】

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル

）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩（１１４ｍｇ）と（Ｅ）－３－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（９９ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．３１ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（１１９ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物２００ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５３９［M^{+}＋Ｈ］．

【０３２３】

２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（２００ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１２０℃で５時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物１８０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２１［M^{+}＋Ｈ］．

【０３２４】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－［４－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（１８０ｍｇ）と酢酸アンモニウム（５３３ｍｇ）の酢酸（２ｍＬ）溶液を１５０℃で２４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール４：１）で精製し、標題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１２分の表題光学活性化合物（１９ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２６分の表題光学活性化合物（１７ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

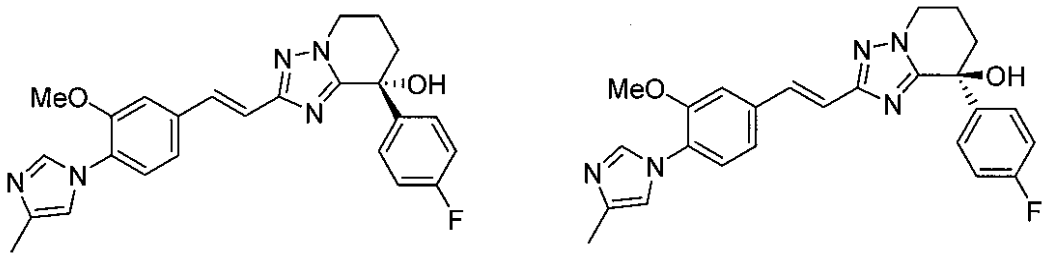
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８４［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３２５】

実施例７０および実施例７１

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１０１】



実施例５１の方法で合成した（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１１５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、２１ｍｇ）を加え、その反応液を、酸素バブリング下、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、その反応液を室温で１０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１５分の表題光学活性化合物（３５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２５分の表題光学活性化合物（３５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４４（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．３１（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４－７．０６（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（

４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

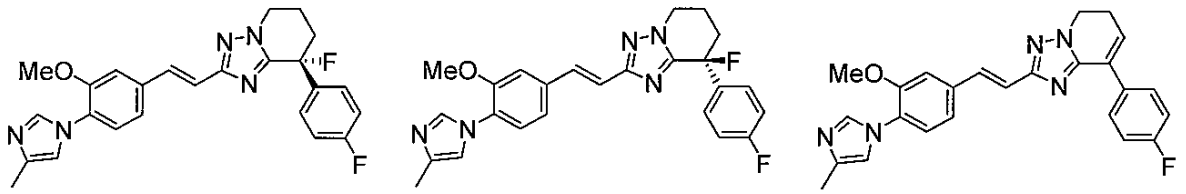
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４４（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．３１（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４－７．０６（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３２６】

実施例７２および実施例７３および実施例７４

（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１０２】



実施例５１の方法で合成した（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（５１ｍｇ）の塩化メチレン（２ｍＬ）に、０℃下、ＤＡＳＴ（０．０４ｍＬ）を加え、その反応液を０℃で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１１分の（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（６ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１２分の（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１４分の８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（２ｍｇ）を得た。

（＋）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１２－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２５

－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．６４（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．５０（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

（－）－８－フルオロ－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１２－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．６４（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．５０（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

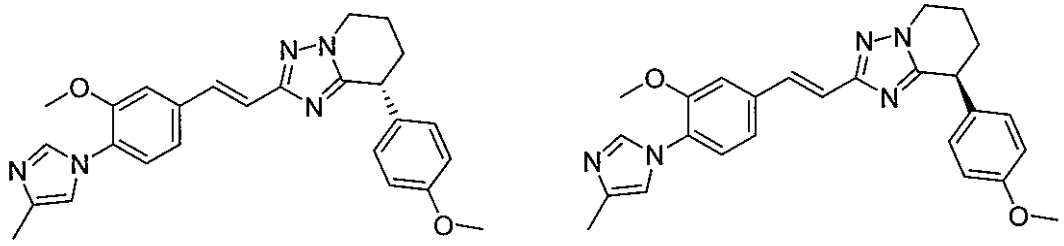
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．９５（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３２７】

実施例７５および実施例７６

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１０３】



実施例５１および実施例５２と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－メトキシフェニル）ペンタン酸（９７０ｍｇ）から、表題化合物のラセミ体を２９２．３ｍｇ得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM} ＯＪ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝８０：２０）にて分取し、保持時間１７．９分の表題光学活性体（１０．０ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間２７．４分の表題光学活性体（１０

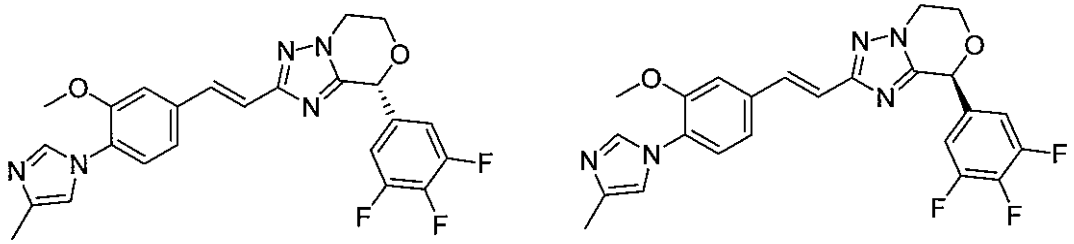
．１ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。
保持時間１７．９分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４４（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．９１（ｍ，３Ｈ），７．０３－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ）．
保持時間２７．４分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４４（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．９１（ｍ，３Ｈ），７．０３－７．０８（ｍ、３Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ）．

【０３２８】

実施例７７および実施例７８

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

【化１０４】



５－［ビス－（２－クロロエトキシ）メチル］－１，２，３－トリフルオロベンゼンの合成

３，４，５－トリフリオロベンズアルデヒド（５ｇ）と２－クロロエタノール（１０ｍＬ）のベンゼン（１００ｍＬ）溶液にパラトルエンスルホン酸１水和物（５９３ｍｇ）を加え、その反応液をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋ還流管を用い４８時間加熱還流した。この反応液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒ヘプタン：酢酸エチル２０：１）で精製することにより、標題化合物を９．３ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：３．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３２９】

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）アセトニトリルの合成

塩化アセチル（４．８ｍＬ）と塩化チオニル（０．１１２ｍＬ）混合液に、５－［ビス－（２－クロロエトキシ）メチル］－１，２，３－トリフルオロベンゼン（９．３ｇ）を滴下した。その反応液を６０℃で２４時間攪拌した後、室温まで放冷し、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（２０ｍＬ）とシアン化銅（３．５７ｇ）を加え、その混合液を３時間加熱還流し、室温まで放冷した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、生じた沈殿をセライト上で濾去後、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒ヘプタン：酢酸エチル２０：１）で精製することにより、標題化合物を６．１ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：３．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ），（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３０】

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸の合成

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）アセトニトリル（２ｇ）に濃塩酸（２０ｍＬ）を加え、その反応液を２４時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に１規定水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加え、水層を分配した。得られた水層に５規定塩酸水溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより標題化合物１．９ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：３．６９－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．８９（ｄｑ，Ｊ＝１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３１】

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステルの合成

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸（１．９ｇ）とターシャリブチルカルバゼート（１．０３ｇ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（１．９１ｇ）、ＩＰＥＡ（４．３１ｍＬ）およびＥＤＣ（２．７１ｇ）を順次加え、その反応液を室温で５時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物１．７５ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４６（ｓ，９Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｂｓ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ）．

【０３３２】

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステル（７００ｍｇ）に４規定塩酸－酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を加え、この反応液を室温で１時間撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン（１５ｍＬ）溶液に、（Ｅ）－３－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（４７３ｍｇ）、ＢＯＰＣｌ（６０６ｍｇ）およびＩＰＥＡ（１．５９ｍＬ）を順次加え、この反応液を室温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有

機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒酢酸エチル－メタノール系）で精製し、表題化合物３４４．９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．８６（ｍ，５Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３３３】

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

（２－クロロエトキシ）－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（３４０ｍｇ）のオキシ塩化リン（４ｍＬ）溶液を１２０℃で５時間攪拌した。この反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸（５ｍＬ）と酢酸アンモニウム（１ｇ）を加え、この反応液を１５０℃で１５時間攪拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒酢ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物のラセミ体を１５．８ｍｇ得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＪ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝８０：２０）にて分取し、保持時間１８．７分の表題光学活性体（５．１ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間２３．２分の表題光学活性体（３．９ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間１８．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６８［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１５－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，３Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

保持時間２３．２分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６８［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１５－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，３Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

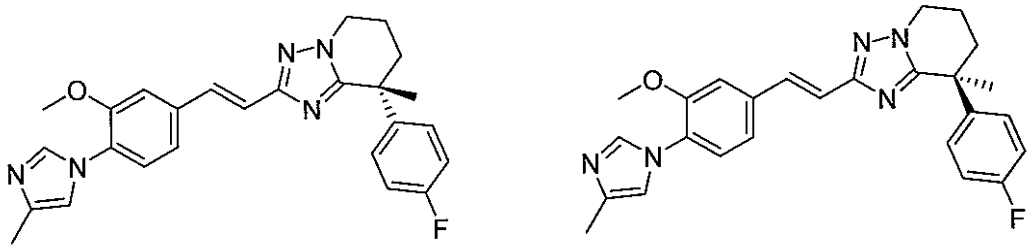
【０３３４】

実施例７９および実施例８０

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－メチル－５，６，７，８

－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１０５】



実施例５１および実施例５２と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メチルペンタン酸（８７０ｍｇ）から、表題化合物のラセミ体を１４２．１ｍｇ得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝８０：２０）にて分取し、保持時間７．９分の表題光学活性体（８．８ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間１１．４分の表題光学活性体（８．７ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間７．９分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．３７（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．９５－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ）．

保持時間１１．４分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

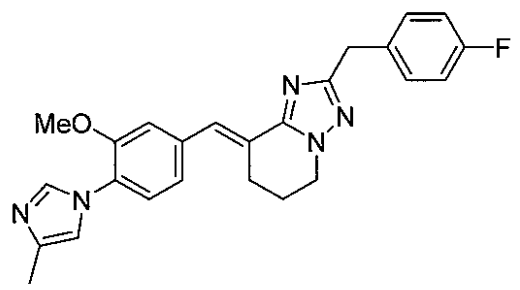
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．３７（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．９５－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ）．

【０３３５】

実施例８１

２－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１０６】



２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－｛３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－オキソピペリジン－１－イル｝アセトアミドおよび（４－フルオロフェニル）酢酸　Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　ヒドラジド　二塩酸塩（２００ｍｇ）と４－フルオロフェニル酢酸（７３ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）、ＨＯＢＴ（１２８ｍｇ）およびＥＤＣ（１８２ｍｇ）を加え、その反応液を室温で６時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製することにより、２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－｛３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－オキソピペリジン－１－イル｝アセトアミドを７５ｍｇと（４－フルオロフェニル）酢酸　Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジドを２１７ｍｇ得た。

２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－｛３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－オキソピペリジン－１－イル｝アセトアミドの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４９［M^{+}＋Ｈ］．

（４－フルオロフェニル）酢酸　Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジドの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８５［M^{+}＋Ｈ］．

【０３３６】

２－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－｛３－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－２－オキソピペリジン－１－イル｝アセトアミド（７５ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を、１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（２ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（２５７ｍｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物４０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

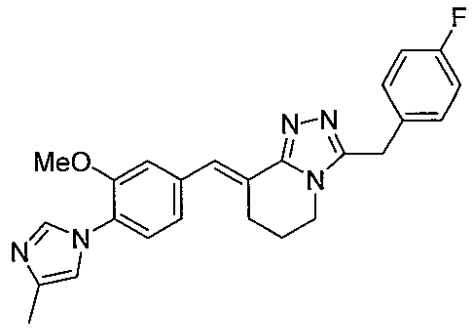
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３０［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１０－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．９６（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），４．２０－４．２５（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３３７】

実施例８２

３－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

【化１０７】



２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロベンジル）［１，３，４］オキサジアゾールの合成

Ｎ’－｛５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ペンタノイル｝ヒドラジド（２１７ｍｇ）のオキシ塩化リン（１ｍＬ）溶液を、１２０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物９７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６７［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．９６－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２－７．０９（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３３８】

２－｛４－アジド－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロベンジル）［１，３，４］オキサジアゾールの合成

２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロベンジル）［１，３，４］オキサジアゾール（７２ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ヨウ化ナトリウム（３５ｍｇ）およびアジ化ナトリウム（２０ｍｇ）を加え、その反応液を８０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル３：１→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物５０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．９４（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２－７．０９（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），

７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３３９】

３－（４－フルオロベンジル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

２－｛４－アジド－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロベンジル）［１，３，４］オキサジアゾール（５０ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（２８ｍｇ）および水（０．３ｍＬ）を加え、その反応液を４時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（２ｍＬ）溶液を３時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール５：１）で精製することにより、表題化合物４０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

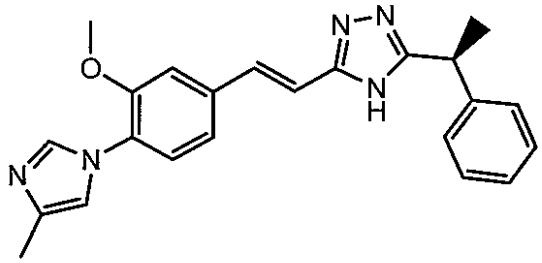
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．９０（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３４０】

実施例８３

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１０８】



【０３４１】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロニトリルの合成

水冷下、３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（１０ｇ）とシアノメチルホスホン酸　ジエチルエステル（８．２ｇ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）懸濁液へ、水酸化リチウム・一水和物粉末（２．２３ｇ）を加え、その反応液を同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２００ｍＬ）および水を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルパッド上（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ）で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンから結晶化させ、結晶を濾取した。得られた結晶を減圧下乾燥し、表題化合物７．４９ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，

１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３４２】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステルの合成

氷冷下、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロニトリル（７００ｍｇ）のエタノール（６ｍＬ）懸濁液に塩化水素ガスを飽和させた後、その反応液を０℃で終夜撹拌した。反応液にジエチルエーテル（１０ｍＬ）を加え、析出物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル－エタノール系）で精製し。表題化合物１２７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１．２９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ）．

【０３４３】

Ｎ’－（（Ｓ）－２－フェニルプロピオニル）ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

（Ｓ）－（＋）－２－フェニルプロピオン酸（ＣＡＳ＃７７８２－２４－３、５００ｍｇ）、カルバジン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ＃８７０－４６－２、４４０ｍｇ）とＨＯＢＴ（５１７ｍｇ）のＤＭＦ（７．５ｍｌ）溶液に、ＥＤＣ（７３４ｍｇ）を加え、その反応液を室温下８時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、酢酸エチルとヘプタンを加え、析出した固体を濾取し、表題化合物４８２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．３５（ｍ，５Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０３４４】

（Ｓ）－２－フェニルプロピオン酸　ヒドラジド　一塩酸塩の合成

Ｎ’－（（Ｓ）－２－フェニルプロピオニル）ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（４７０ｍｇ）の酢酸エチル（４ｍＬ）懸濁液に、４規定塩化水素－酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、その反応液を室温下終夜撹拌した。反応液にジエチルエーテル（６ｍＬ）を加え、析出した粉末を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥し、表題化合物２８０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３７（ｍ，５Ｈ），１０．２９（ｂｒｓ，３Ｈ），１１．２２（ｓ，１Ｈ）．

【０３４５】

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

（Ｓ）－２－フェニルプロピオン酸　ヒドラジド　一塩酸塩（３７ｍｇ）およびＴＥＡ（３５ｕＬ）のエタノール（０．５ｍＬ）溶液に、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチル

エステル（３０ｍｇ）およびＴＥＡ（３５ｕｌ）のエタノール（０．５ｍｌ）溶液を加え、その反応液を７５℃で１９時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－エタノール系）で精製し、（＋）の旋光性を示す表題化合物１３．５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

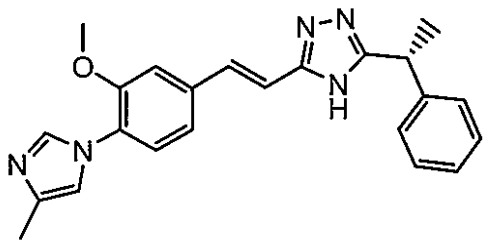
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３８６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３４６】

実施例８４

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１０９】



【０３４７】

（Ｒ）－２－フェニルプロピオン酸　ヒドラジド　一塩酸塩の合成

実施例８３と同様の方法により、（Ｒ）－（－）－２－フェニルプロピオン酸（ＣＡＳ＃７７８２－２６－５、５００ｍｇ）、カルバジン酸　ターシャリーブチルエステル（４４０ｍｇ）から、表題化合物２７２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３７（ｍ，５Ｈ），１０．３２（ｂｒｓ，３Ｈ），１１．２４（ｓ，１Ｈ）．

【０３４８】

３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

実施例８３と同様の方法により、（Ｒ）－２－フェニルプロピオン酸　ヒドラジド　一塩酸塩（２２．５ｍｇ）と、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル（２９ｍｇ）から、（－）の旋光性を示す表題化合物１７．６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３８６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ

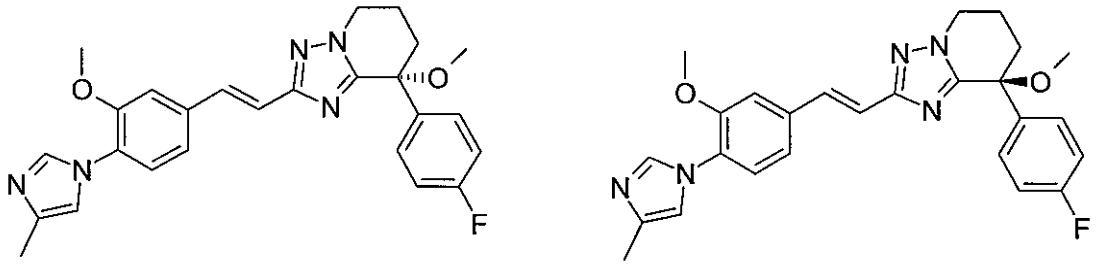
）．

【０３４９】

実施例８５および実施例８６

（－）および（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１１０】



【０３５０】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩の合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロニトリル（７．４５ｇ）のエタノール（７５ｍＬ）懸濁液に、塩化水素ガスを氷冷下１０分間バブリングし、さらに室温下１５分間バブリングした後、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣にエタノールとジエチルエーテルを加え、析出した粉末を濾取した。得られた粉末をエタノールとジエチルエーテルで結晶化し、表題化合物９．２２ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２８６［M^{+}＋Ｈ－２ＨＣｌ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－D_{6}）δ（ｐｐｍ）：１．４６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７７（ｍ，３Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ）．

【０３５１】

（４－フルオロフェニル）メトキシ酢酸　メチルエステルの合成

４－フルオロマンデル酸（ＣＡＳ＃３９５－３３－５、１．７ｇ）およびヨウ化メチル（１．９ｍＬ）のＤＭＦ（１５ｍｌ）溶液に、炭酸セシウム（６．５ｇ）を加え、その反応液を室温下１１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物１．２２ｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．４０（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．７０（ｍ、２Ｈ），７．３９－７．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０３５２】

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ吉草酸　メチルエステルの合成

－７８℃下に、ジイソプロピルアミン（０．２６ｍＬ）およびノルマルブチルリチウム（２．６６Ｍヘキサン溶液、０．６３ｍＬ）から調製したリチウムジイソピルアミドのＴＨＦ（７ｍＬ）溶液へ、（４－フルオロフェニル）メトキシ酢酸　メチルエステル（３００ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液を滴下した後、反応液を－３０℃まで徐々に昇温した。－３０℃下に、反応液へ１－クロロ－３－ヨードプロパン（０．２５ｍｌ）を滴下し

た後、反応液を０℃まで徐々に昇温し、同温で１時間撹拌した。反応液へ、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを順次加え、有機層を分配した。得られた有機層を水、１規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物１５２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－１．７０（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．５１（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），７．００－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０３５３】

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ吉草酸の合成

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ吉草酸　メチルエステル（１４１ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）とメタノール（０．５ｍＬ）混合溶液に、４規定水酸化ナトリウム水溶液（０．２ｍＬ）を加え、その反応液を室温下３．５時間撹拌した。反応液へメタノール（０．５ｍＬ）および４規定水酸化ナトリウム水溶液（０．１ｍＬ）を追加し、その反応液を室温でさらに１．５時間撹拌した。反応液へ水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層へ、１規定塩酸（１．４ｍＬ）と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた酢酸エチル層を、減圧下濃縮し、表題化合物１０９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７５－１．８５（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．５９（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．７３（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０３５４】

Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

氷冷下、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ吉草酸（１０８ｍｇ）の塩化メチレン（１ｍＬ）とＤＭＦ（１滴）の混合溶液へ、塩化オキザリル（４４μＬ）を加えた後、その反応液を室温下３０分間撹拌した。氷冷したカルバジン酸　ターシャリーブチルエステル（８２ｍｇ）およびＴＥＡ（０．３ｍＬ）の塩化メチレン（２ｍＬ）溶液へ、上記酸クロリド溶液を滴下し、同温で１０分間さらに室温で３０分間撹拌した。反応液へ、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を１規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物９０ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３９７［Ｍ$^+$＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），１．７２－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．５８（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．６９（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０１－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．４７（ｍ，２Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ）．

【０３５５】

５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ吉草酸　ヒドラジド　一塩酸塩の合成

Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（９０ｍｇ）を、４規定塩化水素のジオキサン溶液（１ｍＬ）に溶解し、その反応液を室温で７０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して、表題化合物８１ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２９７［M^+－ＨＣｌ＋Ｎａ］．

【０３５６】

（－）および（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩（９４ｍｇ）およびＴＥＡ（０．１６ｍｌ）のエタノール（１ｍｌ）溶液へ、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ－吉草酸　ヒドラジド　一塩酸塩（８１ｍｇ）およびＴＥＡ（０．１６ｍｌ）のエタノール（１ｍｌ）溶液を加え、その反応液を７５℃で２４時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液へ酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、ラセミ体の８－（４－フルオロフェニル）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンを３６ｍｇ得た。ついで、このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍＸ２５ｃｍ：移動層；エタノール）にて分取し、保持時間が１５分で（－）の旋光性を示す表題光学活性体（１４．２ｍｇ；１００％ｅｅ）、および保持時間が１８分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性体（１４．３ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間が１５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．５５（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４０（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

保持時間が１８分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

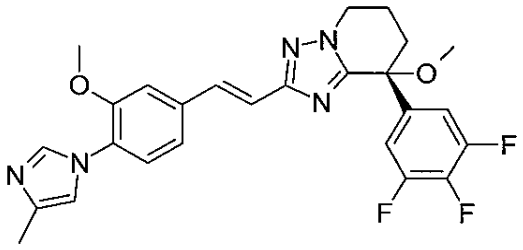
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．５５（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４０（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

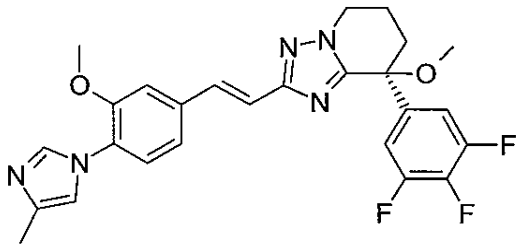
【０３５７】

実施例８７および実施例８８

（－）および（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１１１】





【０３５８】

ヒドロキシ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸　メチルエステルの合成

３，４，５－トリフルオロベンズアルデヒド（３．２ｇ）とヨウ化亜鉛（０．６４ｇ）の塩化メチレン（３０ｍＬ）懸濁液へ、トリメチルシアニド（３．２ｍＬ）を滴下し、その反応液を室温で３．５時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣のメタノール（３０ｍＬ）と濃塩酸（２０ｍＬ）の混合溶液を２時間加熱還流した。反応液を氷冷し、撹拌下反応液に炭酸水素ナトリウム粉末（１９ｇ）を加えた。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣へ水とジエチルエーテルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、得られた黄色結晶をヘプタンから再結晶して、表題化合物３．１１ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．５３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．１４（ｍ，２Ｈ）．

【０３５９】

Ｎ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、ヒドロキシ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸　メチルエステル（１．６ｇ）のメチルエーテル化、アルキル化、メチルエステルの加水分解、ついでカルバジン酸　ターシャリーブチルエステルとのアミド化を行い、表題化合物１５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），１．６６－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．５１（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．６８（ｍ，１Ｈ），６．２９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８－７．１７（ｍ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３６０】

５－クロロ－２－メトキシ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）吉草酸　ヒドラジ　一塩酸塩の合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、Ｎ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（１５ｍｇ）から表題化合物１３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３１１［Ｍ$^{+}$－ＨＣｌ＋Ｈ］．

【０３６１】

（－）および（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－

（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩（１７ｍｇ）および５－クロロ－２－メトキシ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）吉草酸　ヒドラジド　一塩酸塩（１３ｍｇ）から、ラセミ体の８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンを３．１ｍｇ得た。ついで、このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍＸ２５ｃｍ：移動層；エタノール）にて分取し、保持時間が１４．５分で（－）の旋光性を示す表題光学活性体（１．１６ｍｇ；１００％ｅｅ）、および保持時間が１７．５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性体（１．１９ｍｇ；＞９８％ｅｅ）を得た。

保持時間が１４．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９１－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５８（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．４２（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０３６２】

保持時間が１７．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

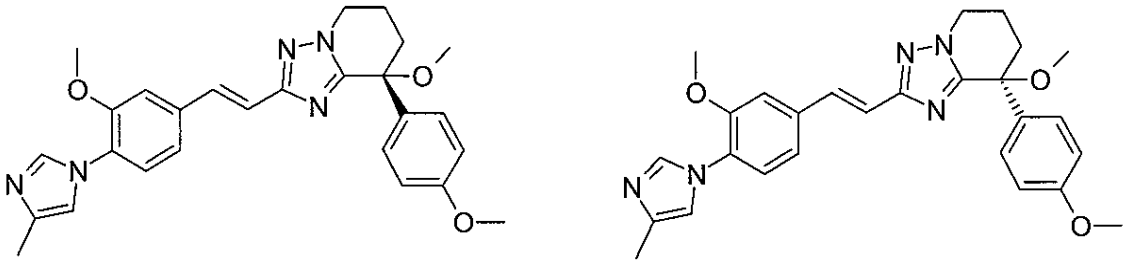
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９１－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５８（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．４２（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０２－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０３６３】

実施例８９および実施例９０

（－）および（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１１２】



【０３６４】

メトキシ－（４－メトキシフェニル）酢酸　メチルエステルの合成

４－メトキシフェニル酢酸　メチルエステル（４．０ｇ）のメタノール（６０ｍＬ）溶液へ、２８％ナトリウムメトキシドメタノール溶液（１２．８ｇ）と、ヨードベンゼン・ジアセテート（７．１５ｇ）を加え、その反応液を室温で５日間撹拌した。氷冷下、反応液に１規定塩酸（６７ｍｌ）を滴下した後、反応液からメタノールを減圧下に留去した。残った水層へ酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物７２５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：３．３７（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．７２（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３６５】

Ｎ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル　およびＮ’－［２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、ヒドロキシ－（４－メトキシフェニル）酢酸　メチルエステル（７２４ｍｇ）と１－クロロ－３－ヨードプロパン（０．５６ｍｌ）から、５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）吉草酸　メチルステルおよびメトキシ－（４－メトキシフェニル）酢酸　メチルエステルの混合物２４６ｍｇを得た。ついで、実施例８５および実施例８６の方法に従い、この混合物のエステルの加水分解、さらにカルバジン酸　ターシャリーブチルエステルとのアミド化を行い、Ｎ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルを３２ｍｇ、およびＮ’－［２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルを１２２ｍｇ得た。

Ｎ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），１．７０－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．５５（ｍ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），６．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ）．

Ｎ’－［２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４６（ｓ，９Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），６．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．３１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３６６】

５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）吉草酸　ヒドラジド　一塩酸塩の合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法によりＮ’－［５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（３２ｍｇ）から表題化合物２９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３０９［Ｍ$^+$－ＨＣｌ＋Ｎａ］．

【０３６７】

（－）および（＋）－８－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩（３６ｍｇ）および５－クロロ－２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）吉草酸　ヒドラジド　一塩酸塩（２９ｍｇ）から、ラセミ体の８－メトキシ

－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンを２．６ｍｇ得た。ついで、このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＯＪ－Ｈ（２ｃｍＸ２５ｃｍ：移動層；３０％エタノール－ヘキサン）にて分取し、保持時間が１３分で（－）の旋光性を示す表題光学活性体（１．２５ｍｇ；１００％ｅｅ）、および保持時間が１８．５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性体（０．９３ｍｇ；＞９０％ｅｅ）を得た。

保持時間が１３分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７２［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．５０（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８ＨＺ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ）．

【０３６８】

保持時間が１８．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

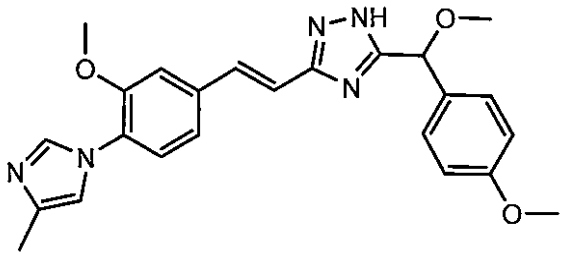
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７２［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．５０（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．３８（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８ＨＺ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ）．

【０３６９】

実施例９１

５－［メトキシ－（４－メトキシフェニル）メチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１１３】



【０３７０】

２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）酢酸　ヒドラジド　一塩酸塩の合成

実施例８５および実施例８６と同様の方法により、Ｎ’－［２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（１２０ｍｇ）から、表題化合物１００ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２３３［M^{+}－ＨＣｌ＋Ｎａ］．

【０３７１】

５－［メトキシ－（４－メトキシフェニル）メチル］－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾールの合成

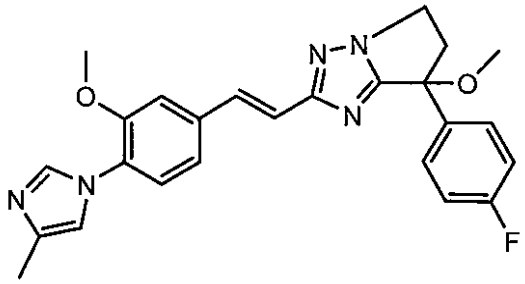
実施例８５および実施例８６と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩（１１０ｍｇ）および２－メトキシ－２－（４－メトキシフェニル）酢酸　ヒドラジド　一塩酸塩（１００ｍｇ）から、表題化合物２３．６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３２［M^+＋Ｈ］^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），５．４４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３７２】

実施例９２

７－（４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１１４】



【０３７３】

４－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ酪酸　メチルエステルの合成

実施例８５および実施例８６の方法に準じて、（４－フルオロフェニル）メトキシ酢酸　メチルエステル（９００ｍｇ）および１－クロロ－２－ヨードエタン（１．３ｇ）から、表題化合物１１３ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．６５（ｄｄｄ、Ｊ＝１６．４，１０．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ、Ｊ＝１６．４，１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），７．００－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０３７４】

３－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシジヒドロフラン－２－オンの合成

４－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ酪酸　メチルエステル（１１３ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液へ、５規定水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、その反応液を室温下２時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層へ、１規定塩酸（２．６ｍＬ）と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム後、減圧下濃縮することにより、カルボン酸化合物９０ｍｇを得た。

氷冷下、得られたカルボン酸化合物（９０ｍｇ）の塩化メチレン（１ｍＬ）とＤＭＦ（１滴）の混合溶液に、塩化オキザリル（３８μＬ）を加えた後、その反応液を室温下３０分間撹拌した。氷冷下、カルバジン酸　ターシャリーブチルエステル（７３ｍｇ）およびＴＥＡ（０．２５ｍＬ）の塩化メチレン（１．５ｍＬ）溶液へ、上記酸クロリド溶液を滴下し、その反応液を同温で５分間さらに室温で５０分間撹拌した。反応液へ、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を１規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、表題化合物３７ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．４７（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），４．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，６．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｔ，Ｊ＝８．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．４９（ｍ，２Ｈ）．

【０３７５】

２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－２－メトキシ酪酸　ヒドラジドの合成

３－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシジヒドロフラン－２－オン（３７ｍｇ）のエタノール（１．２ｍＬ）溶液へ、ヒドラジン（２９ｍｇ）のエタノール（０．５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物４１ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２６５［Ｍ$^{+}$＋Ｎａ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（ｂｒｓ、１Ｈ），２．４０（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８３（ｂｒｓ，２Ｈ），７．０２－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．４２（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３７６】

３－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシ－３－（５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－２Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）プロパン－１－オールの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　二塩酸塩（６５ｍｇ）およびＴＥＡ（０．１２ｍＬ）のエタノール（０．７ｍＬ）溶液へ、２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－２－メトキシ酪酸　ヒドラジド（４０ｍｇ）のエタノール（１．６ｍＬ）溶液を加え、その反応液を７５℃で２日間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液へ酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル－メタノール系）で精製し、表題化合物３８ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６４［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０３７７】

７－（４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールの合成

３－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシ－３－（５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－２Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）プロパン－１－オール（３８ｍｇ）の四塩化炭素（２ｍＬ）とＴＨＦ（２ｍＬ）の懸濁液へ、トリフェニルホスフィン（２２ｍｇ）を加え、その反応液を７時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。得られた残渣へ、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックス^{TM}　ＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製し、ついでＬＣ－ＭＳで精製した。目的画分を濃縮後、残渣へ酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して

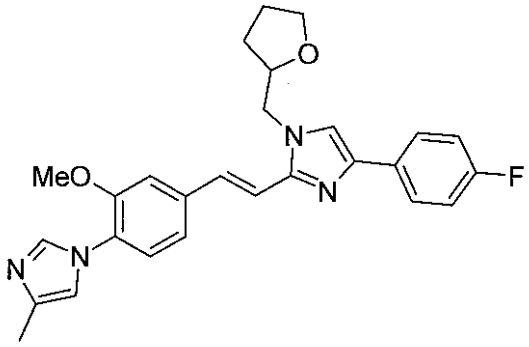
、表題化合物０．６９ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４６［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），７．０７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ）．

【０３７８】

実施例９３

４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１１５】



【０３７９】

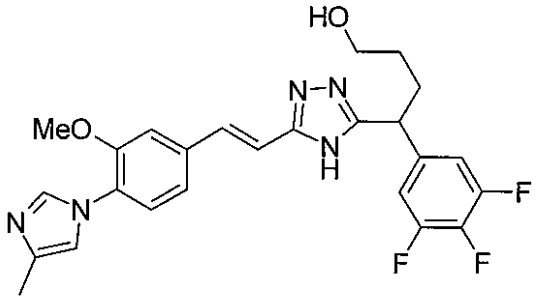
実施例２と同様の方法により、５－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール（５０ｍｇ）とテトラヒドロフルフリルブロミド（０．０３ｍＬ）から表題化合物を１４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．９６（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），４．０６－４．２６（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３８０】

実施例９４

４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブタン－１－オールの合成

【化１１６】



【０３８１】

酢酸　４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチルエステルの合成

５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクロイル｝ヒドラジド（２．８４ｇ）のオキシ塩化リン（５ｍＬ）溶液を１２０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（５．７２ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　５：１）で精製し、表題化合物を４００ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５２６［M^{+}＋Ｈ］．

【０３８２】

４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブタン－１－オールの合成

酢酸　４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル｝－４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチルエステル（４００ｍｇ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２１０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物を３２５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５４－１．６６（ｍ，２Ｈ），２．０４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４３（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－７．０４（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

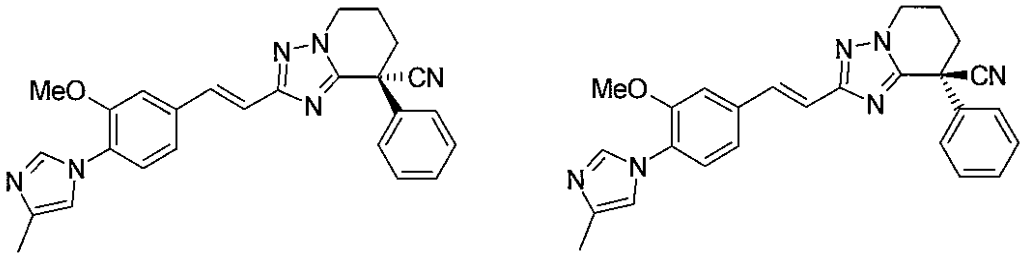
【０３８３】

実施例９５および実施例９６

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ

［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの合成

【化１１７】



【０３８４】

（Ｅ）－Ｎ－（３－シアノ－２－オキソ－３－フェニルピペリジン－１－イル）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

５－クロロ－２－シアノ－２－フェニルペンタン酸　エチルエステル（ＣＡＳＮｏ．５２３７０－８７－３、１ｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液にヒドラジン（１．２ｇ）を加え、その反応液を室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層をシリカゲル上で濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、５－クロロ－２－シアノ－２－フェニルペンタン酸　ヒドラジドの粗生成物を得た。

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（９７３ｍｇ）とＩＰＥＡ（１．９７ｍＬ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に、ＢＯＰＣｌ（１．４３ｇ）を加え、その反応液を室温で３０分間撹拌した。この溶液に、先に得られた５－クロロ－２－シアノ－２－フェニルペンタン酸　ヒドラジドの粗生成物の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液を滴下し、その反応液を室温で３０分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　４：１）で精製し、表題化合物を３００ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．８３－３．８８（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３８５】

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの合成

（Ｅ）－Ｎ－（３－シアノ－２－オキソ－３－フェニルピペリジン－１－イル）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（３００ｍｇ）のオキシ塩化リン（２ｍＬ）溶液を１２０℃で１時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（２ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（１．５２ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　４：１）で精製し、表題化合物を

５８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３７［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１２－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３０－４．３８（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３８６】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの合成

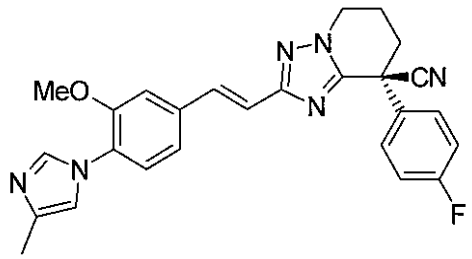
上記の方法を繰り返すことにより得られたラセミ体の２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリル（８２ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１４分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２０ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１７分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

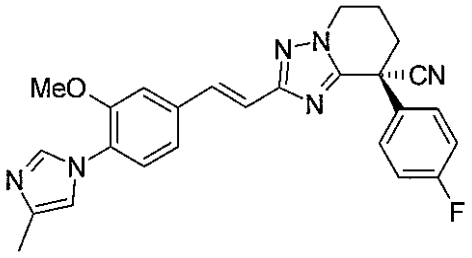
【０３８７】

実施例９７および実施例９８

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルおよび（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの合成

【化１１８】





【０３８８】

（Ｅ）－Ｎ－［３－シアノ－３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

５－クロロ－２－シアノ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　エチルエステル（３００ｍｇ）のエタノール（３ｍＬ）溶液にヒドラジン（３４０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で４０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層をシリカゲル上で濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、５－クロロ－２－シアノ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　ヒドラジドの粗生成物を得た。

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２７４ｍｇ）とＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ）の塩化メチレン（４ｍＬ）溶液に、ＢＯＰＣｌ（２７０ｍｇ）を加え、その反応液を室温で１時間攪拌した。この溶液に、先に得られた５－クロロ－２－シアノ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸　ヒドラジドの粗生成物の塩化メチレン（１ｍＬ）溶液を滴下し、その反応液を室温で８時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル：ヘプタン１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　４：１）で精製し、表題化合物を７４ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７４［M^{+}＋Ｈ］．

【０３８９】

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルおよび（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの合成

（Ｅ）－Ｎ－［３－シアノ－３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（７４ｍｇ）のオキシ塩化リン（３ｍＬ）溶液を１２０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（３ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（３６１ｍｇ）を加え、その反応液を１５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物のラセミ体を２９ｍｇ得た。上記工程を繰り返すことにより得られたラセミ体（５４ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１５分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１６ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２２分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５５［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．７４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．４０（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３９０】

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－カルボニトリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５５［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）

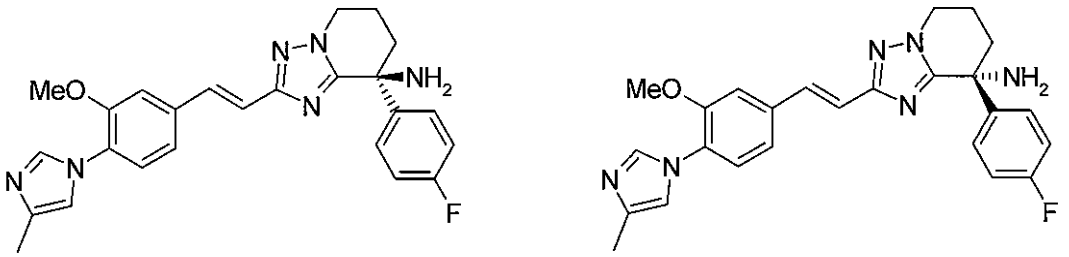
：２．１３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．７４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．４０（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３９１】

実施例９９および実施例１００

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンおよび（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンの合成

【化１１９】



【０３９２】

８－アジド－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

実施例７０および実施例７１の方法で合成した8－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール（４５ｍｇ）とナトリウムアジド（６６ｍｇ）のＴＦＡ（１ｍＬ）溶液に、メタンスルホン酸（０．３ｍＬ）を加え、その反応液を室温で１６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、その溶液を飽和重曹水に加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル１：１→酢酸エチル）で精製し、表題化合物を２８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７１［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９４－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．３３（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３９３】

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンおよび（－

）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンの合成

８－アジド－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（２６ｍｇ）と濃塩酸（０．０９ｍＬ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、インジウム（６４ｍｇ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル）で精製し、表題化合物のラセミ体を１０ｍｇ得た。得られたラセミ体（１０ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１７分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２．４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間２３分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２．４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４５［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．３５（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３９４】

（－）－８－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イルアミンの物性値は以下の通りである。

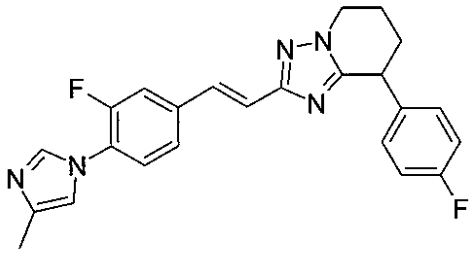
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４５［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．３５（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３９５】

実施例１０１

２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１２０】



【０３９６】

実施例６１および実施例６２と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド（５００ｍｇ）と（Ｅ）－３－[３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]アクリル酸（５０２ｍｇ）から表題化合物１０８ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

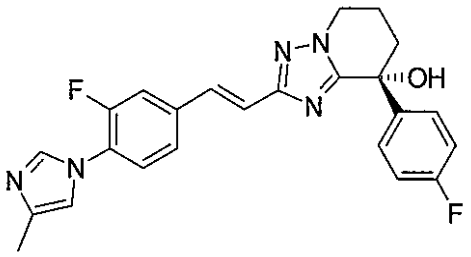
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３６（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

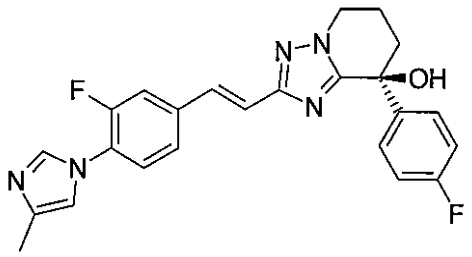
【０３９７】

実施例１０２および実施例１０３

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１２１】





【０３９８】

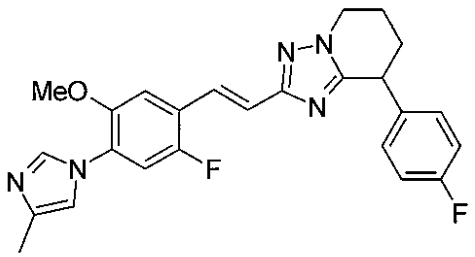
２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１００ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、２０ｍｇ）を加え、その反応液を酸素ガスをバブリングしながら室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた表題化合物のラセミ体粗生成物をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１４分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間３７分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１９ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール

－１－イル）フェニル］ビニル}－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９２－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０３９９】
（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－フルオロ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル}－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９２－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４００】
実施例１０４
２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル}－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成
【化１２２】

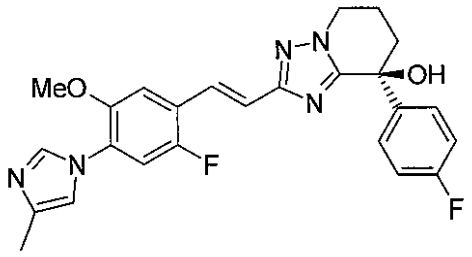


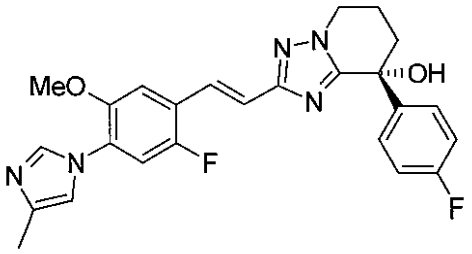
【０４０１】
実施例６８および実施例６９と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド（５２５ｍｇ）と（Ｅ）－３－[２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]アクリル酸（５９１ｍｇ）から表題化合物９２ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４０２】
実施例１０５および実施例１０６

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１２３】





【０４０３】

２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（９０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、１７ｍｇ）を加え、その反応液を酸素ガスをバブリングしながら室温で３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた表題化合物のラセミ体粗生成物をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間１１分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（３０ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１２分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９４－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．３３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４０４】

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［２－フルオロ－５－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６４［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９４－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．３３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ

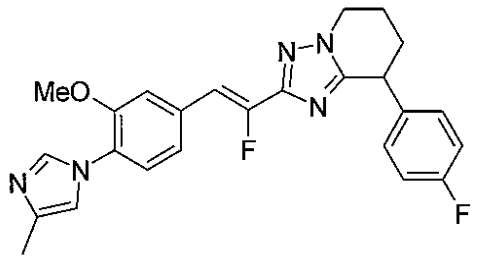
），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４０５】

実施例１０７

２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１２４】



【０４０６】

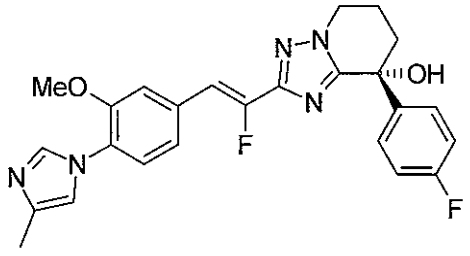
実施例５７および実施例５８と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸ヒドラジド（６８３ｍｇ）と（Ｚ）－２－フルオロ－３－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]アクリル酸（７７０ｍｇ）から表題化合物１００ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．４１（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２９－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

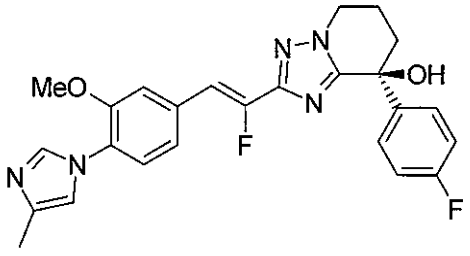
【０４０７】

実施例１０８および実施例１０９

（－）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１２５】





【０４０８】

２－｛（Ｚ）－１－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（９８ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、１８ｍｇ）を加え

、その反応液を酸素ガスをバブリングしながら室温で３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた表題化合物のラセミ体粗生成物をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間９分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（２２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１０分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１９ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４８（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４０９】

（＋）－２－｛（Ｚ）－1－フルオロ－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－フルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

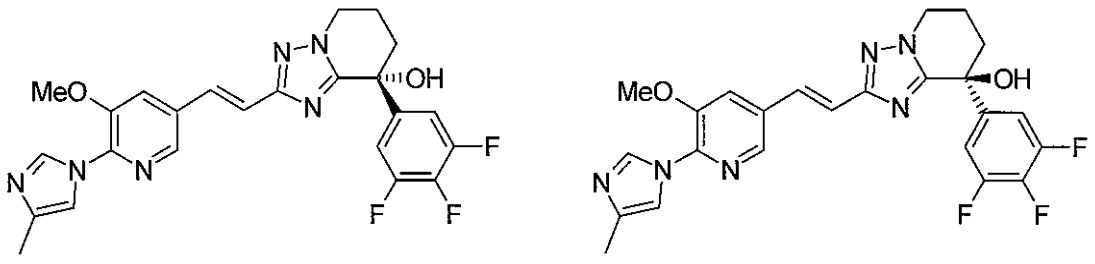
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６４［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４８（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４１０】

実施例１１０および実施例１１１

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１２６】



【０４１１】

実施例５９および実施例６０の方法により合成した２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ

－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（２１ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、４ｍｇ）を加え、その反応液を酸素ガスをバブリングしながら室温で３０分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた表題化合物のラセミ体粗生成物をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール１：１）にて分取し、保持時間７分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（３．７ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１０分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（３．２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０１－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．５３（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，１Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４１２】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［５－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

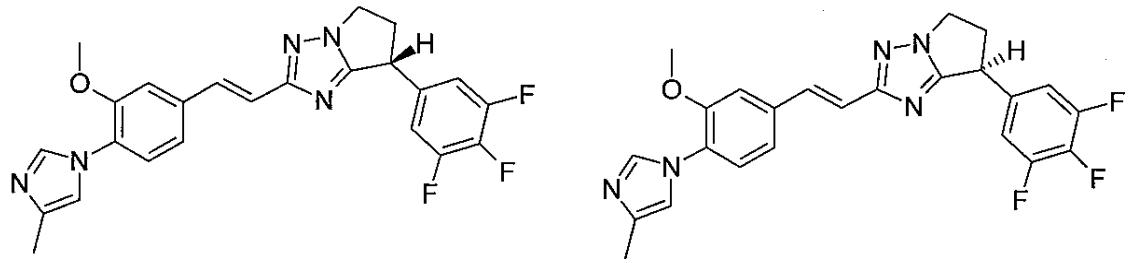
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０１－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．５３（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，１Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４１３】

実施例１１２および実施例１１３

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１２７】



【０４１４】

４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸の合成

３，４，５－トリフルオロフェニル酢酸（５．００ｇ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、－７８℃にて２．６６Ｍブチルリチウム　ヘキサン溶液（２０ｍＬ）を加え、その反応液を－７８℃にて２０分間撹拌した。さらに、反応液を０℃にて１時間撹拌した後、０℃にて１－ブロモ－２－クロロエタン（２．２ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１４時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび１規定塩酸を加え、有機層を分配し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を４．５４ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１３－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５４（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－７．０２（ｍ，２Ｈ）．

【０４１５】

Ｎ’－［４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチリル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリーブチルエステルの合成

４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸（１．１７ｇ）の塩化メチレン（３０ｍＬ）溶液に、０℃にて塩化オキザリル（０．６３ｍＬ）およびＤＭＦ（１滴）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸クロライドを得た。ターシャリーブチルカルバゼート（６００ｍｇ）およびトリエチルアミン（３．１ｍＬ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、０℃にて４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸クロライドのＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を１．３５ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３８９［Ｍ$^{+}$＋Ｎａ］

【０４１６】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾールの合成

Ｎ’－［４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ブチリル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリーブチルエステル（１．３５ｇ）に４規定塩化水素酢酸エチル溶液（２０ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した後、減圧下濃縮し、４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸ヒドラジド塩酸塩（１．１８ｇ）

を得た。（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸エチルエステル二塩酸塩（５００ｍｇ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、室温にて４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸ヒドラジド塩酸塩（５５２ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．９５ｍＬ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液を加え、その反応液を８０℃にて２１時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を１３１ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５２［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．７２（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．９４－７．０２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０４１７】

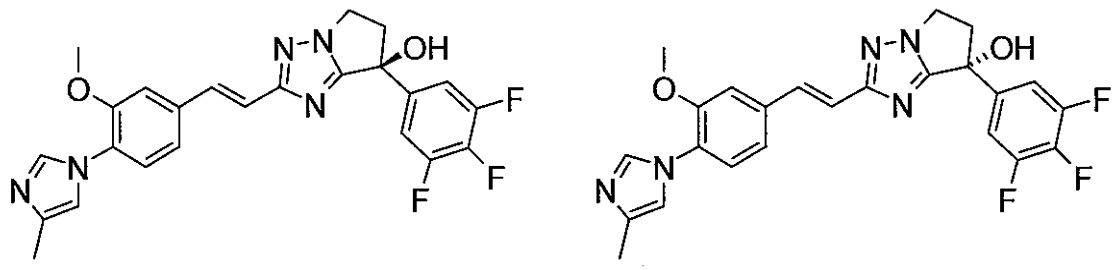
上記で得られたラセミ体の表題化合物（１３１ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間２３分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５２ｍｇ）および保持時間３２分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５５ｍｇ）を得た。

【０４１８】

実施例１１４および実施例１１５

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール－７－オールの合成

【化１２８】



【０４１９】

実施例１１２および実施例１１３で得られた保持時間２３分で（＋）の旋光性を示す光学活性化合物２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアゾール（５０ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、室温にて水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、９ｍｇ）を加え、その反応液を酸素ガス通気下室温にて３０分間撹拌し、されに、酸素雰囲気下さらに室温にて１時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メ

タノール系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を３２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６８［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２５（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．９５（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．４４（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

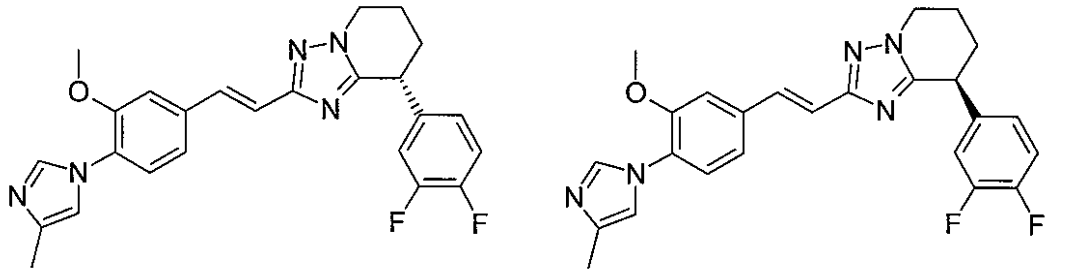
【０４２０】

上記で得られたラセミ体の表題化合物（３２ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＪ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝４：１）にて分取し、保持時間２１分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１４ｍｇ）および保持時間３２分で（－）の先行性を示す表題光学活性化合物（１４ｍｇ）を得た。

【０４２１】

実施例１１６および実施例１１７
（＋）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１２９】

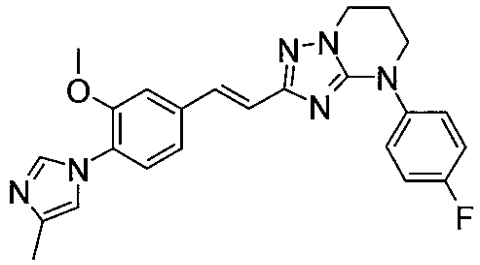


【０４２２】

１－アミノ－３－（３，４－ジフルオロフェニル）ピペリジン－２－オンの合成
（３，４－ジフルオロフェニル）酢酸　メチルエステル（ＣＡＳ＃２１０５３０－７１－５、２．０４ｇ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、０℃にて水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、０．４８ｇ）を加え、その反応液を室温にて１０分間撹拌した。反応液に０℃にて１－クロロ－３－ヨードプロパン（１．３ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のエタノール（５０ｍＬ）溶液に、室温にてヒドラジン一水和物（５．５ｇ）を加え、８０℃にて７時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系次いで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を１．４２ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２２７［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８４－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．２１（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．７１（ｍ，３Ｈ），４．５９（ｂｒｓ，２Ｈ），６．８９－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．２６（ｍ，１Ｈ）．

【０４２３】
（Ｅ）－Ｎ－［３－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成
（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（４５０ｍｇ）の塩化メチレン（１５ｍＬ）に、室温にてＩＰＥＡ（１．５ｍＬ）、１－アミノ－３－（３，４－ジフルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（４２０ｍｇ）およびＢＯＰＣｌ（０．５３ｇ）を加え、その反応液を室温にて３時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を５７２ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６７［M^{+}＋Ｈ］．
【０４２４】
（＋）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成
（Ｅ）－Ｎ－［３－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（５７２ｍｇ）のオキシ塩化リン（８ｍＬ）溶液を、１時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸（５ｍＬ）および酢酸アンモニウム（４．７ｇ）を加え、その反応液を１５０℃にて２時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を３７３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３３（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．９５－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．
【０４２５】
ラセミ体の表題化合物（１６ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１７分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７．６ｍｇ）および保持時間２３分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７．７ｍｇ）を得た。
【０４２６】
実施例１１８
４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジンの合成

【化１３０】



【０４２７】

３－（４－フルオロフェニルアミノ）プロパン－１－オールの合成

オキセタン（１．００ｇ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、室温にて４－フルオロアニリン（３．８２ｇ）およびテトラフルオロホウ酸リチウム（３．３２ｇ）を加え、その反応液を室温にて６４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を２．３７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　１７０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８８（ｔｔ，Ｊ＝６．４，６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５５－６．６２（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９３（ｍ，２Ｈ）．

【０４２８】

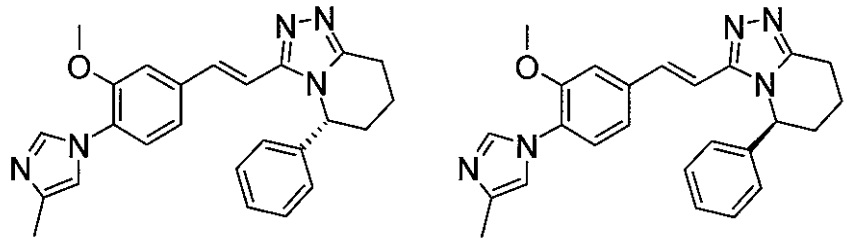
１－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）テトラヒドロピリミジン－２－オンの合成

３－（４－フルオロフェニルアミノ）プロパン－１－オール（２．３７ｇ）のトルエン（３０ｍＬ）溶液に、室温にて塩化チオニル（５．３ｍＬ）を加え、その反応液を６０℃にて５時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮し、残渣に氷および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）にて抽出した。得られた抽出液にヘプタン（１００ｍＬ）を加え、この溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、（３－クロロプロピル）－（４－フルオロフェニル）アミンを得た。（３－クロロプロピル）－（４－フルオロフェニル）アミン（２．４０ｇ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、０℃にてトリエチルアミン（５．４ｍＬ）およびクロロ炭酸フェニル（１．９ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１２時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、（３－クロロプロピル）－（４－フルオロフェニル）カルバミン酸フェニルエステル（３．９３ｇ）を得た。（３－クロロプロピル）－（４－フルオロフェニル）カルバミン酸フェニルエステル（５００ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、室温にてヒドラジン一水和物（０．４０ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌し、６０℃にて１時間撹拌し、さらに７時間加熱還流した。反応液にヒドラジン一水和物（０．４０ｍＬ）を加え、その反応液を１３時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を２６５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２１０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１５（ｔｔ，Ｊ＝６．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．６７（ｍ，４Ｈ），４．３１（ｂｒｓ，２Ｈ），６．９８－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０４２９】
（Ｅ）－Ｎ－［３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成
１－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）テトラヒドロピリミジン－２－オン（１３２ｍｇ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に、室温にてＩＰＥＡ（０．５１ｍＬ）、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１５０ｍｇ）およびＢＯＰＣｌ（０．１８ｇ）を加え、その反応液を室温にて１３時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を２６１ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５０［M^{+}＋Ｈ］．
【０４３０】
４－（４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジンの合成
（Ｅ）－Ｎ－［３－（４－フルオロフェニル）－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（２６１ｍｇ）のオキシ塩化リン（３ｍＬ）溶液を、１時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸（２ｍＬ）および酢酸アンモニウム（２．２ｇ）を加え、その反応液を１５０℃にて２時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を１７９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３１［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｔｔ，Ｊ＝６．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ）７．４７－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．
【０４３１】
実施例１１９および実施例１２０
（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンおよび（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

【化１３１】



【０４３２】

４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル｝－１－フェニルブテン－１－オンの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド（５００ｍｇ）の塩化メチレン（１２ｍＬ）懸濁液に、室温にてＩＰＥＡ（２．５ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１０分間撹拌した。反応液に室温にて４－ベンゾイル酪酸（３３４ｍｇ）およびＢＯＰＣｌ（４４２ｍｇ）を加え、その反応液を室温にて４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにより抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより５－オキソ－５－フェニルペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（６９２ｍｇ）を得た。５－オキソ－５－フェニルペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（６３４ｍｇ）の塩化メチレン（１５ｍＬ）懸濁液に、室温にてイミダゾール（４９４ｍｇ）、四臭化炭素（２．３６ｇ）およびトリフェニルホスフィン（５５９ｍｇ）を加え、その反応液を室温にて１２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物５１５ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４２９［M^{+}＋Ｈ］．

【０４３３】

（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンおよび（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

４－｛５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル｝－１－フェニルブテン－１－オン（５１５ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、０℃にて水素化ホウ素ナトリウム（９６ｍｇ）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に、０℃にてトリエチルアミン（０．４３ｍＬ）および塩化メタンスルホン酸（０．１２ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて３０分間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、室温にてアジ化ナトリウム（１３４ｍｇ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で

洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（４０５ｍｇ）を加え、その反応液を６０℃にて１時間撹拌した。反応液に水（０．５ｍＬ）を加え、その後６０℃にて４．５時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。残渣にＴＨＦおよびトルエンを加え、その溶液を再度減圧下濃縮した。得られた残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液を１時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を２７０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１２［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８３－１．９５（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４５（ｍ，１Ｈ），３．００－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），５．４０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．８８（ｍ，２Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ）．

【０４３４】

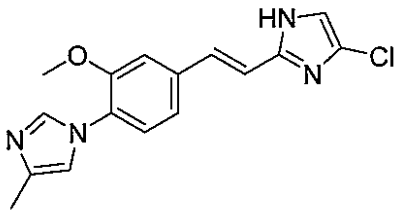
ラセミ体の表題化合物（１２ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４．６ｍｇ）および保持時間２０分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４．７ｍｇ）を得た。

【０４３５】

実施例１２１

４－クロロ－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１３２】



【０４３６】

（Ｅ）－Ｎ－シアノメチル－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（２ｇ）とアミノアセトニトリル塩酸塩（１．０８ｇ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液にＥＤＣ（４．４８ｇ）、ＨＯＢＴ（３．１４ｇ）およびＩＰＥＡ（６．７６ｍＬ）を順次加え、その反応溶液を室温で５時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルパット（クロマトレックスＮＨ）で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を結晶化（ヘプタン－酢酸エチル－メタノール系）することにより、表題化合物を１．２４ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：２．２４（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．４０（ｍ，

２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ）．

【０４３７】

４－クロロ－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

（Ｅ）－Ｎ－シアノメチル－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（４００ｍｇ）とトリフェニルホスフィン（８８８ｍｇ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に四塩化炭素（０．３２６ｍＬ）を加え、その反応液を４５℃で１２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより表題化合物を７６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

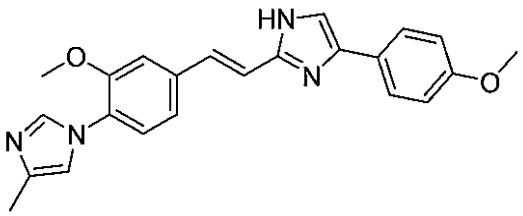
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３１５［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．９８－７．０１（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ）．

【０４３８】

実施例１２２

４－（４－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１３３】



【０４３９】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［２－（４－メトキシフェニル）－２－オキソエチル］アクリルアミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）と２－アミノ－１－（４－メトキシフェニル）エタノン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．３８８３－９４－１、１１７ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（２２３ｍｇ）、ＨＯＢＴ（１５７ｍｇ）およびＩＰＥＡ（０．３３７ｍＬ）を順次加え、その反応溶液を室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を１０４．７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，２．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４４０】

４－（４－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

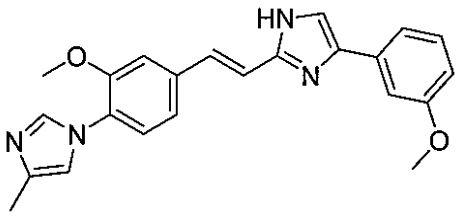
（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［２－（４－メトキシフェニル）－２－オキソエチル］アクリルアミド（１００ｍｇ）の酢酸（３ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（３７９ｍｇ）を加え、その反応液を１２０℃で１２時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル：２-プロパノール＝２０：１）で精製することにより表題化合物を１５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），６．９０－７．０３（ｍ，６Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｍ，２Ｈ）．

【０４４１】

実施例１２３

４－（３－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１３４】



【０４４２】

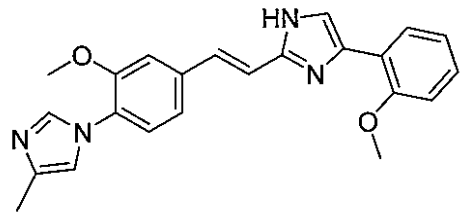
実施例１２２と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）と２－アミノ－１－（３－メトキシフェニル）エタノン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．２４０３７－７２－７、１１７ｍｇ）から表題化合物を６．０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．０９（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０４４３】

実施例１２４

４－（２－メトキシフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１３５】



【０４４４】

実施例１２２と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１００ｍｇ）と２－アミノ－１－（２－メトキシフェニル）エタノン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．３４５８９－９７－４、１１

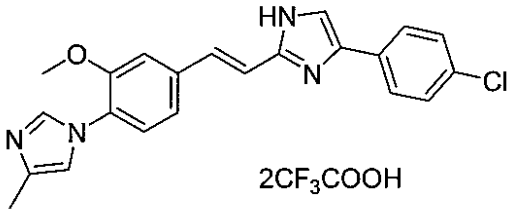
７ｍｇ）から表題化合物を２３．８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．９９－７．１２（ｍ，５Ｈ），７．１９－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ）．

【０４４５】

実施例１２５

４－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール　二トリフルオロ酢酸塩の合成

【化１３６】



【０４４６】

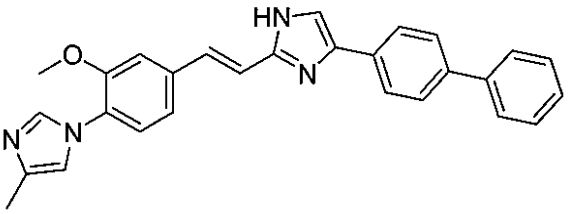
実施例３３と同様にして、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１５０ｍｇ）と２－アミノ－１－（４-クロロフェニル）エタノン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．５４６７－７１－０、１４４ｍｇ）から表題化合物の粗生成物を得た。その粗生成物をＬＣ－ＭＳで精製する事により、表題化合物を３．５ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３９１［M^+＋Ｈ］，^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．４４（ｓ，３Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８１（ｍ，４Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ）．

【０４４７】

実施例１２６

４－（４－ビフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾールの合成

【化１３７】



【０４４８】

実施例３３と同様にして、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１５０ｍｇ）と２－アミノ－１－（４-ビフェニル）エタノン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．７１３５０－６８－０、１７３ｍｇ）から表題化合物を６．６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３３［M^+＋Ｈ］．

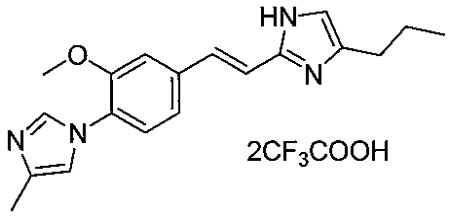
【０４４９】

実施例１２７

４－（４－プロピル）－２－｛（Ｅ）－２－[３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル]ビニル｝－１Ｈ－イミダゾール　二トリフルオロ酢

酸塩の合成

【化１３８】



【０４５０】

実施例３３と同様にして、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１５０ｍｇ）と１－アミノペンタン－２－オン塩酸塩（ＣＡＳＮｏ．４１１７２－９８－９、８８．２ｍｇ）から表題化合物の粗生成物を得た。その組成生物をＬＣ－ＭＳで精製することにより、表題化合物を１．７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

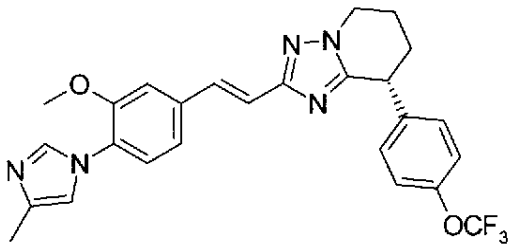
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３２３［M^+＋Ｈ］．

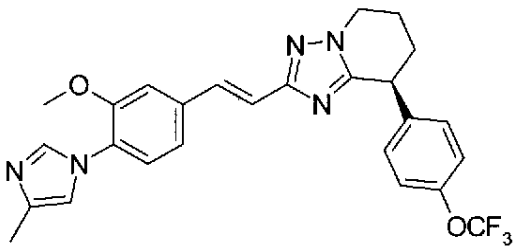
【０４５１】

実施例１２８および実施例１２９

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１３９】





【０４５２】

実施例５１および実施例５２と同様の方法により、５－クロロ－２－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ペンタン酸（１．１ｇ）から表題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間７．７分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（９．２ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１２．９分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（９．１ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間７．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９６［M^+＋Ｈ］，^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４５３】

保持時間１２．９分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９６［M^+＋Ｈ］，^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）

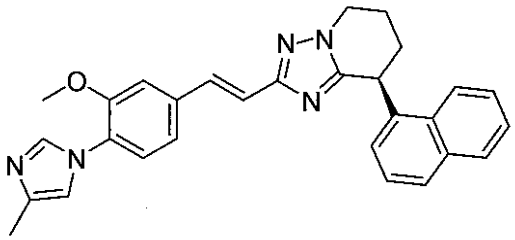
：２．０２－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

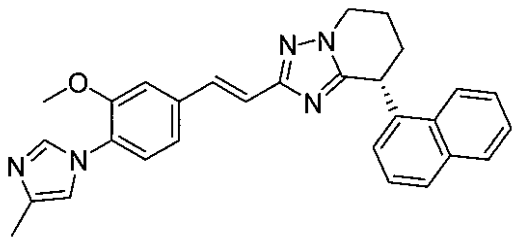
【０４５４】

実施例１３０および実施例１３１

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１４０】





【０４５５】

５－クロロ－２－ナフタレン－１－イルペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイルヒドラジドの合成

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２００３年、４４巻、３６５頁記載の方法に従って合成した５－クロロ－２－ナフタレン－１－イルペンタン酸（２．４ｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド２塩酸塩（２．４ｇ）の塩化メチレン（５０ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（６．０５ｍＬ）およびＢＯＰＣｌ（２．７８ｇ）を加え、その反応液を室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと１規定塩酸水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を１規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、その後ターシャリブチルメチルエーテルにより固化させ、固体を濾取することにより表題化合物を２．２ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．５０（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．６０（ｍ，５Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４５６】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２

－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

５－クロロ－２－ナフタレン－１－イルペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイルヒドラジド（２．２ｇ）のオキシ塩化リン（１５ｍＬ）溶液を１２０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液に、酢酸アンモニウム（６．７９ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１５時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒；ヘプタン：酢酸エチル＝１：３）で精製し、表題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間８．６分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５５．８ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１０．８分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５１．４ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間８．６分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６２［M^{+}＋Ｈ］，^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４０（ｍ，１Ｈ），５．２０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４５７】

保持時間１０．８分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

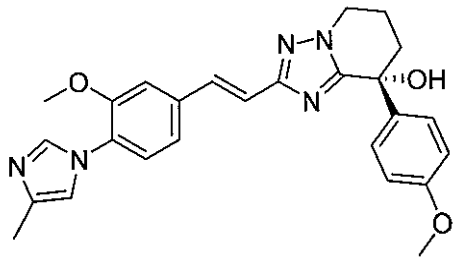
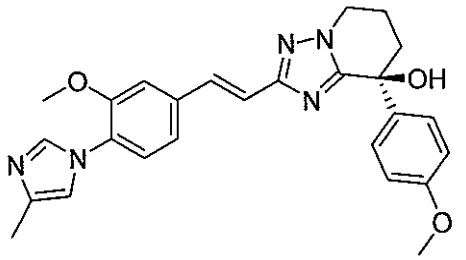
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６２［M^{+}＋Ｈ］，^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４０（ｍ，１Ｈ），５．２０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４５８】

実施例１３２および実施例１３３

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１４１】

【０４５９】

実施例７０および実施例７１の方法と同様にして、２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１２０ｍｇ）から、表題化合物のラセミ体（８３．８ｍｇ）を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間８．７分で（－）の旋光性を示す標題光学活性体（２４．５ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間１０．７分で（＋）の旋光性を示す標題光学活性体（１８．８ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間８．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．００（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．３６（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．２７（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ）．

【０４６０】

保持時間１０．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

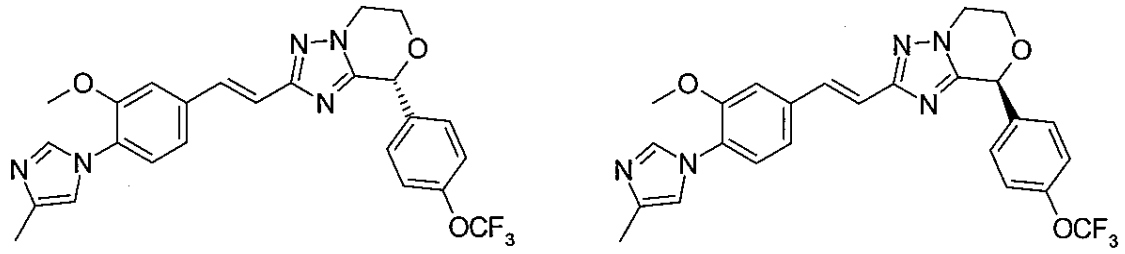
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．００（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．３６（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．２７（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ）．

【０４６１】

実施例１３４および実施例１３５

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

【化１４２】



【０４６２】

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（４－トリフルオロメトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステルの合成

実施例７７および７８の方法と同様にして、４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（５．３ｇ）から、表題化合物（４．８４ｇ）を得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（ｓ，９Ｈ），３．６８－２．７１（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．８３（ｍ，２Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），６．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．４０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４６３】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（４－トリフルオロメトキシフェニル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステル（４３８ｍｇ）に４規定塩酸の酢酸エチル溶液（５ｍＬ）を加え、この反応液を室温で２時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣のエタノール（５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．５ｍＬ）を加え、室温で５分攪拌した。この溶液に、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸エチルエステル二塩酸塩（２９０ｍｇ）とトリエチルアミン（０．６１３ｍＬ）のエタノール（５ｍＬ）溶液を滴下し、この反応液を８０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒；ヘプタン：酢酸エチル＝１：３）で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、表題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１０．４分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（６８．５ｍｇ、＞９９％ｅｅ）および保持時間１５．２分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７０．９ｍｇ、＞９９％ｅｅ）を得た。

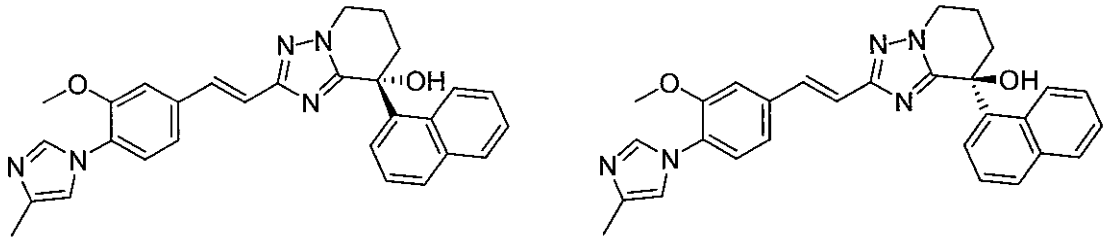
保持時間８．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４９８［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．４１（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４６４】
保持時間１５．２分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４９８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１４－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．４１（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４６５】
実施例１３６および実施例１３７
（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１４３】



【０４６６】
実施例７０および７１の方法と同様にして、２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－ナフタレン－１－イル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１２４ｍｇ）から、表題化合物のラセミ体（１５４ｍｇ）を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝８：２）にて分取し、保持時間１１．２分で（－）の旋光性を示す標題光学活性体（２．５ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間１４分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性対（２．４ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。
保持時間１１．２分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．３３－４．３８（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４６（ｍ，５Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４６７】
保持時間１４分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４７８［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．３３－４．３８（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，

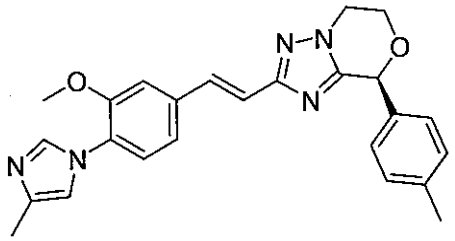
１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４６（ｍ，５Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

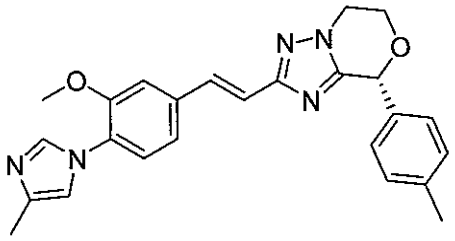
【０４６８】

実施例１３８および実施例１３９

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

【化１４４】





【０４６９】

実施例７７および実施例７８と同様の方法により、４－メチルベンズアルデヒド（４ｇ）から、表題化合物のラセミ体（６５．５ｍｇ）を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ^{TM}　ＯＪ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間６．５分で（－）の旋光性を示す標題光学活性体（２６．３ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間８．６分で（＋）の旋光性を示す標題光学活性体（２６．８ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

保持時間６．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４２８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０９－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．３９（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０４７０】

保持時間８．６分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４２８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０９－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．３９（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

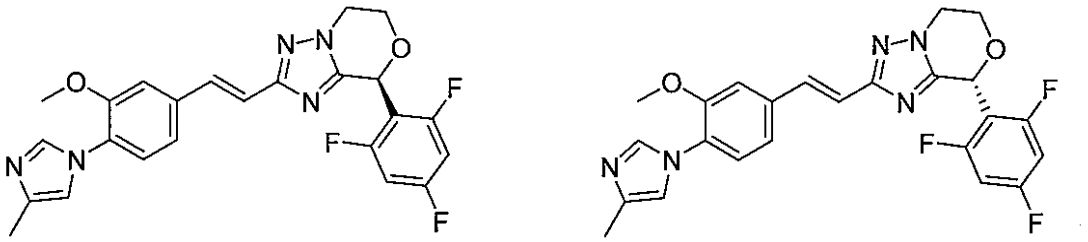
【０４７１】

実施例１４０および実施例１４１

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－

１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２，４，６－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジンの合成

【化１４５】



【０４７２】

実施例７７および実施例７８と同様の方法により、２，４，６－トリフルオロベンズアルデヒド（３ｇ）から、表題化合物のラセミ体（１７９．６ｍｇ）を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間４．４分で（－）の旋光性を示す標題光学活性体（３０．４ｍｇ）および保持時間５．８分で（＋）の旋光性を示す標題光学活性体（３２．３ｍｇ）を得た。

保持時間４．４分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．１０－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４５（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４７３】

保持時間５．８分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

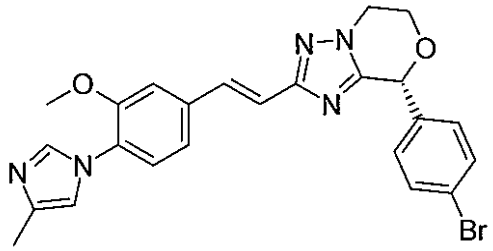
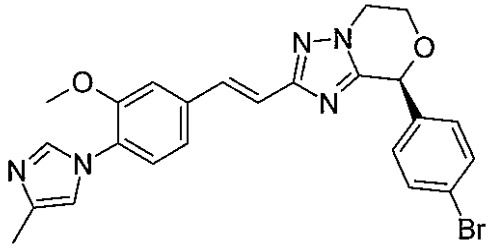
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６８［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．１０－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４５（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４７４】

実施例１４２および実施例１４３

(＋)－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンおよび(－)－８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンの合成

【化１４６】

【０４７５】

実施例７７および実施例７８と同様の方法により、４－ブロモベンズアルデヒド（６ｇ）から、表題化合物のラセミ体（３５２．２ｍｇ）を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１０．９分で（＋）の旋光性を示す標題光学活性体（６．２ｍｇ）および保持時間１５．７分で（－）の旋光性を示す表題光学活性体（４．８ｍｇ）を得た。

保持時間１０．９分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３８（ｍ，３Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６(ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ)，７．５２(ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ)，７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０４７６】

保持時間１５．７分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

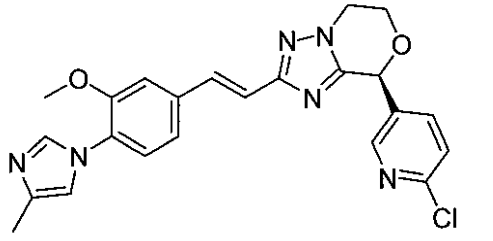
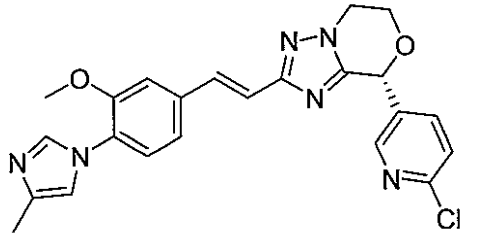
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３８（ｍ，３Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６(ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ)，７．５２(ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ)，７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０４７７】

実施例１４４および実施例１４５

(＋)－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンおよび(－)－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンの合成

【化１４７】

【０４７８】

５－［ビス－（２－クロロエトキシ）メチル］－２－クロロピリジンの合成

６－クロロピリジン－３－カルボキシアルデヒド（２ｇ）と２－クロロエタノール（９

．４５ｍＬ）のトルエン（１００ｍＬ）溶液に、パラトルエンスルホン酸一水和物（２６８ｍｇ）を加え、その反応液をDean-Stark還流管を用い１５時間加熱還流した。この反応液を室温に戻した後、反応液から溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒ヘプタン：酢酸エチル１０：１）で精製することにより、表題化合物を３．０７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４７９】

(２－クロロエトキシ)－(６－クロロピリジン－３－イル)アセトニトリルの合成

５－［ビス－（２－クロロエトキシ）メチル］－２－クロロピリジン(２．６７ｇ)のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に、トリメチルシリルシアニド（１．８８ｍＬ）とテトラシアノエチレン（２４０ｍｇ）を加え、その反応液を５時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒ヘプタン：酢酸エチル８：１）で精製することにより、表題化合物を２．０４ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４８０】

（２－クロロエトキシ）－（６－クロロピリジン－３－イル）酢酸の合成

(２－クロロエトキシ)－(６－クロロピリジン－３－イル)アセトニトリル（１．３ｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、５規定塩酸水溶液（５ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応機を用い、この反応液を１３０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に５規定水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）とジエチルエーテルを加え、水層を分配した。得られた水層に５規定塩酸水溶液（５ｍＬ）を加え、反応液の液性を中性に戻した後、塩化メチレンで２回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより表題化合物５６５．１ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２５０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０４８１】

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（６－クロロピリジン－３－イル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステルの合成

（２－クロロエトキシ）－（６－クロロピリジン－３－イル）酢酸（６３０ｍｇ）とターシャリブチルカルバゼート（４００ｍｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＨＯＢＴ（６８１ｍｇ）、ＩＰＥＡ（１．９８ｍＬ）およびＥＤＣ（９６６ｍｇ）を順次加え、この反応液を室温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル＝１：２）で精製し、表題化合物６６６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３８６［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０４８２】

(＋)－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンおよび(－)－８－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジンの合成

Ｎ’－［２－（２－クロロエトキシ）－２－（６－クロロピリジン－３－イル）アセチル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリブチルエステル（６６６ｍｇ）に４規定塩酸の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を加え、この反応液を室温で２時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣のエタノール（１５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．０３ｍＬ）を加え、室温で５分攪拌した。この溶液に、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸エチルエステル二塩酸塩（５３０ｍｇ）とトリエチルアミン（１．０３ｍＬ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液を滴下し、この反応液を８０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒；酢酸エチル）で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、表題化合物のラセミ体を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１５．５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１０．５ｍｇ）および保持時間２２．３分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（８．２ｍｇ）を得た。

保持時間１５．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４４９［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．４４（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３(ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ)，７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４８３】

保持時間２２．３分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

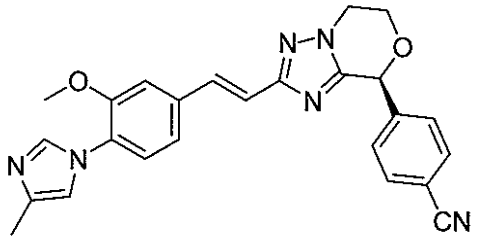
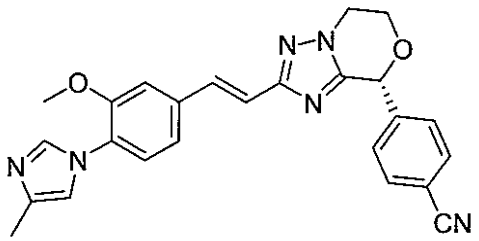
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４４９［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．４４（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３(ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ)，７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４８４】

実施例１４６および実施例１４７

(＋)－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン－８－イル）ベンゾニトリルおよび(－)－４－（２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン－８－イル）ベンゾニトリルの合成

【化１４８】

【０４８５】

８－（４－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－(４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル)フェニル］ビニル｝－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[５，１－ｃ][１，４]オキサジン（１００ｍｇ)のＤＭＦ(１ｍＬ)溶液に、シアン化亜鉛（２６．２ｍｇ）とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１１．７ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ反応機を用い、その反応液を１３０℃で３０分間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒；酢酸エチル）で精製し、表題化合物のラセミ体（２２．５ｍｇ）を得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１１．５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１０．１ｍｇ）および保持時間１６．１分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（９．４ｍｇ）を得た。

保持時間１１．５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４３９［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．４０（ｍ，３Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３(ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ)，７．６６－７．７３（ｍ，５Ｈ）．

【０４８６】

保持時間１６．１分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

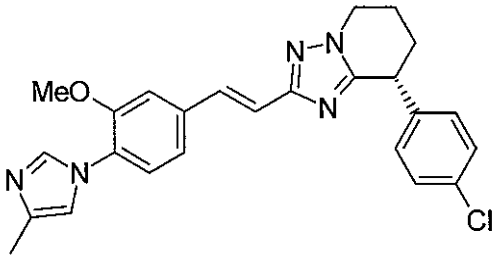
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４３９［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３０（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．４０（ｍ，３Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３(ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ)，７．６６－７．７３（ｍ，５Ｈ）．

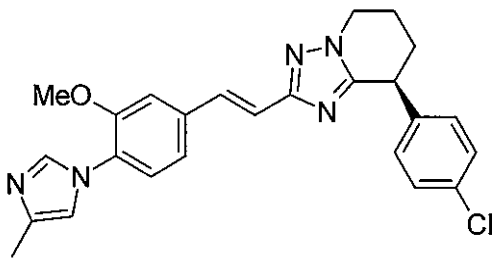
【０４８７】

実施例１４８および実施例１４９

（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１４９】





【０４８８】

５－クロロ－２－（４－クロロフェニル）ペンタン酸の合成

４－クロロフェニル酢酸（１ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を－７８℃で２０分間撹拌し、その溶液にノルマルブチルリチウム（２．６６Ｍヘキサン溶液、４．４１ｍＬ）を加え、その反応液を－７８℃で１時間攪拌した。その後、反応液を０℃下１時間撹拌し、反応液に１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．６３８mL）を加えその反応液を、室温下１８時間撹拌した。その後、反応溶液に酢酸エチルと１規定塩酸水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を１．５５ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６２－２．００（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．３２（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５９（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４８９】

５－クロロ－２－（４－クロロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

５－クロロ－２－（４－クロロフェニル）ペンタン酸（１．５５ｇ）と（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド　二塩酸塩（２．０３ｇ）の塩化メチレン（８０ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（６．０２ｍＬ）とＢＯＰＣｌ（１．７９ｇ）を加え、その反応液を室温で２時間攪拌した。反応液にジクロロメタンと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、未精製状態で、表題化合物を４．６７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５０１［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０４９０】

２－［４－クロロ－１－（４－クロロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾールの合成

５－クロロ－２－（４－クロロフェニル）ペンタン酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジド（４．６７ｇ）のオキシ塩化リン（１５ｍＬ）溶液を１２０℃で３時間半攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル）で精製し、表題化合物を１．９０ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８３［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．

【０４９１】

（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－８－（４－クロ

ロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

２－［４－クロロ－１－（４－クロロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－［１，３，４］オキサジアゾール（１．９ｇ）と酢酸アンモニウム（９．０６ｇ）の酢酸（１２ｍＬ）溶液を１５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液から酢酸を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物のラセミ体６５４ｍｇを得た。得られたラセミ体（２００ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：ＴＨＦ　３：７）にて分取し、保持時間１０分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物の粗精製体（６１．１ｍｇ）および保持時間１５分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物の粗精製体を得た。保持時間１５分の標題光学活性化合物の粗精製体を、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、（－）旋光性を示す標題光学活性化合物を３４．５ｍｇ得た。

（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

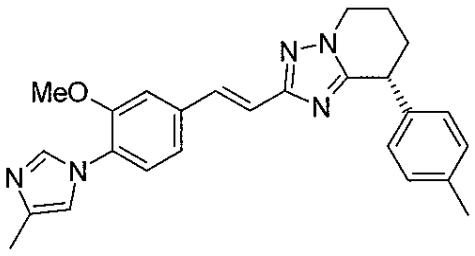
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．４０（ｍ，４Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３４（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

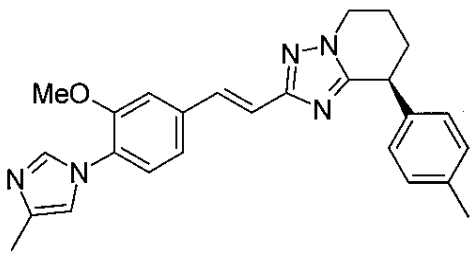
【０４９２】

実施例１５０および実施例１５１

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１５０】





【０４９３】

５－クロロ－２－パラトリルペンタン酸の合成

パラトリル酢酸（１ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を－７８℃で３０分間撹拌し、その溶液にノルマルブチルリチウム（２．６６Ｍヘキサン溶液、５．０１ｍL）を加え、その反応液を－７８℃で３時間攪拌した。その後、その反応液を０℃にして３０分撹拌し、反

応液に１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．７２５mL）を加えて、その反応液を室温下２４時間撹拌した。その後、反応溶液に酢酸エチルと1規定塩酸水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を１．５３ｇ得た。物性値は報告値（ＣＡＳ＃２８５６－７６－０）と一致した。

【０４９４】

Ｎ’－（５－クロロ－２－パラトリルペンタノイル）ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

５－クロロ－２－パラトリルペンタン酸（１．５３ｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（１．０７ｇ）のＤＭＦ（２５mL）溶液に、ＩＰＥＡ（４．０４mL）、ＨＯＢｔ（１．８２ｇ）およびＥＤＣ（２．５９ｇ）を加え、その反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を１．７７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４２（ｓ，９Ｈ），１．５５－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．４５（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．５６（ｍ，３Ｈ），６．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０４９５】

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

Ｎ’－（５－クロロ－２－パラトリルペンタノイル）ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（６００ｍｇ）に４規定塩酸の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を加え、その反応液を室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮することで、５－クロロ－２－パラ－トリルペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩の粗生成物を得た。得られた５－クロロ－２－パラ－トリルペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩の粗生成物とトリエチルアミン（０．８７mL）のエタノール（８mL）溶液に、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル二塩酸塩（２．０３ｇ）とトリエチルアミン（１mL）のエタノール溶液（８mL）を加え、この反応液を窒素雰囲気下８０℃で１９時間半撹拌した。反応溶液を室温まで冷却後、反応液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物のラセミ体２２１ｍｇを得た。得られたラセミ体（１００ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール　１：１）にて分取し、保持時間１７分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４８．６ｍｇ）および保持時間２３分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４８ｍｇ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．４０（ｍ，１０Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３５（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０

－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４９６】

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの物性値は以下の通りである。

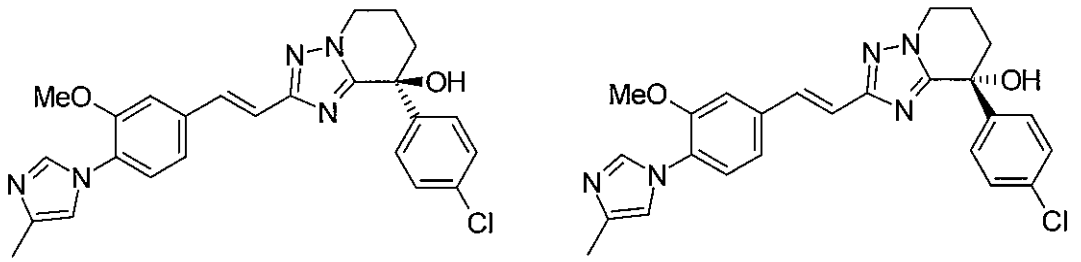
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．４０（ｍ，１０Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３５（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４９７】

実施例１５２および実施例１５３

（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１５１】



【０４９８】

実施例１４８および実施例１４９の方法で合成した８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（２００ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、３６ｍｇ）を加え、その反応液を、酸素バブリング下、室温で５時間半撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム５水和物を加え、その反応液を室温で数分間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、ラセミ体の表題化合物を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール　１：１）にて分取し、保持時間１４分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物の粗精製物および保持時間１９分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物の粗精製物を得た。それぞれの粗精製物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、（＋）の旋光性を示す標題光学活性化合物を５１．４ｍｇ、（－）の旋光性を示す標題光学活性化合物を４９．８ｍｇ得た。

（＋）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．４８（ｍ，５Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４

．１６－４．３５（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４９９】

（－）－８－（４－クロロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

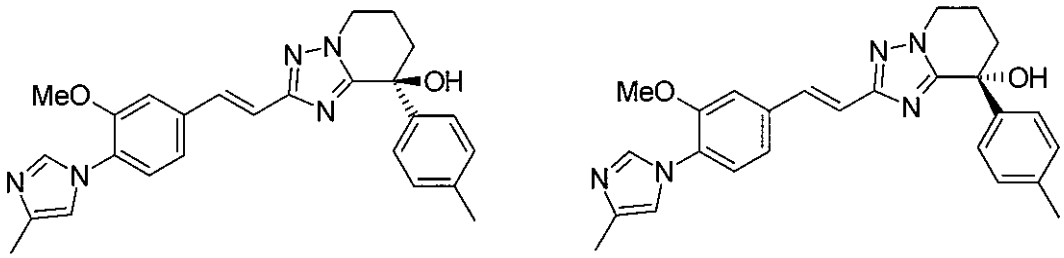
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．４８（ｍ，５Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．１６－４．３５（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５００】

実施例１５４および実施例１５５

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの合成

【化１５２】



【０５０１】

実施例１５２および実施例１５３と同様の方法により、２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（１２１ｍｇ）から、ラセミ体の表題化合物を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１８分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（３４．２ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間２０分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（３６．６ｍｇ）を得た。

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９１－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．４０（ｍ，９Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５０２】

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－パラトリル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オールの物性値は以下の通りである。

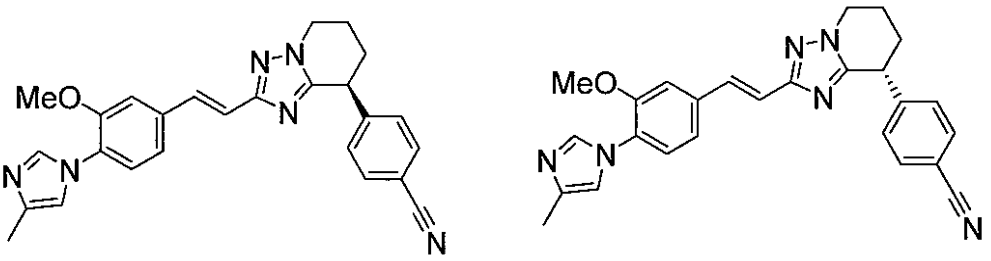
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４２［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９１－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．４０（ｍ，９Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５０３】

実施例１５６および実施例１５７

（＋）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルおよび（－）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの合成

【化１５３】



【０５０４】

実施例１５０および実施例１５１と同様の方法により、４－シアノフェニル酢酸（１ｇ）から、表題化合物のラセミ体を３５７．４ｍｇ得た。このラセミ体（１５４ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＢ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール　１：１）にて分取し、保持時間２７分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（８１．３ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間４１分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７６．５ｍｇ；９３％ｅｅ）を得た。

（＋）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３７［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．３４（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５０５】

（－）－４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４３７［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）

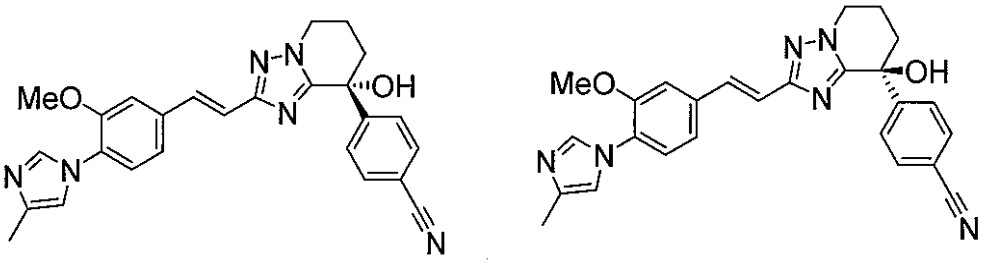
：１．９７－２．３４（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５０６】

実施例１５８および実施例１５９

（＋）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルおよび（－）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの合成

【化１５４】



【０５０７】

実施例１５２および実施例１５３と同様の方法により、４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリル（２０３．４ｍｇ）から、ラセミ体の表題化合物を得た。このラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＡ（２ｃｍ×２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール　１：１）にて分取し、保持時間１４分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７５．１ｍｇ；＞９９％ｅｅ）および保持時間２２分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（７２．５ｍｇ；＞９９％ｅｅ）を得た。

（＋）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９６－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．６４（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．３９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５０８】

（－）－４－｛８－ヒドロキシ－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝ベンゾ二トリルの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）

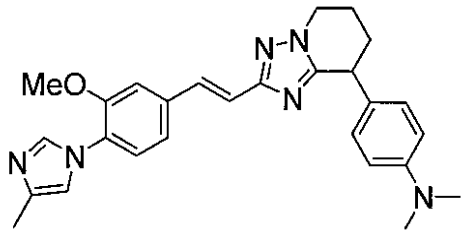
：１．９６－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．６４（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．３９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５０９】

実施例１６０

｛４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝フェニル｝ジメチルアミンの合成

【化１５５】



【０５１０】

（４－ジメチルアミノフェニル）酢酸　メチルエステルの合成

（４－ジメチルアミノフェニル）酢酸（１ｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ヨードメタン（０．３８２ｍＬ）および炭酸カリウム（８４８ｍｇ）を加え、その反応溶液を室温で７１時間攪拌した。その後、反応溶液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を４６８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．９２（ｓ，６Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５１１】

５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸　メチルエステルの合成

ジイソプロピルアミン（０．３９１ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を－３０℃で３０分間撹拌し、その溶液にノルマルブチルリチウム（２．６６Ｍヘキサン溶液、１ｍＬ）を加え、その反応液を１時間撹拌した。その後、その反応液を－７８℃で３０分間攪拌した後、その溶液に（４－ジメチルアミノフェニル）酢酸　メチルエステル（４６８ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を滴下し、その反応液を同温で２時間攪拌した。その反応溶液に１－ブロモ－３－クロロプロパンを－７８℃で加え、その反応液を１時間撹拌後、徐々に室温まで昇温しながら４２時間撹拌した。その後、反応溶液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン＋酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を１７４．７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２７０［Ｍ$^{+}$＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６２－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，６Ｈ），３．４２－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５１２】

５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸の合成

５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸　メチルエステル（１７５ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、５規定水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、その反応溶液を室温で２３時間半攪拌した。その後、反応溶液に１規定塩酸水（２．５ｍＬ）を加えて、減圧下濃縮し、表題化合物を３１７ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２５６［M^{+}＋Ｈ］．

【０５１３】

Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステルの合成

５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸（３１７ｍｇ）とターシャリーブチルカルバゼート（１０３ｍｇ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に、ＩＰＥＡ（０．５５５ｍＬ）、ＨＯＢｔ（１７５ｍｇ）およびＥＤＣ（２４９ｍｇ）を加え、その反応液を室温で５時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン＋酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を１０６．９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　３７０［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４４（ｓ，９Ｈ），１．５８－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８７－２．００（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，６Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．５７（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｂｒｓ，１Ｈ）．

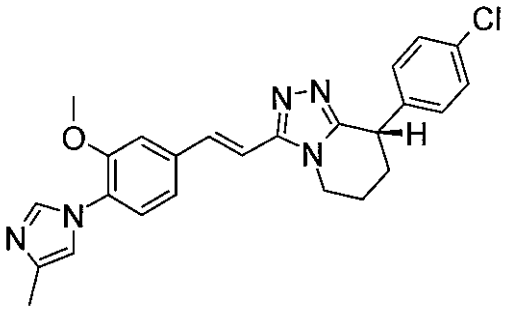
【０５１４】

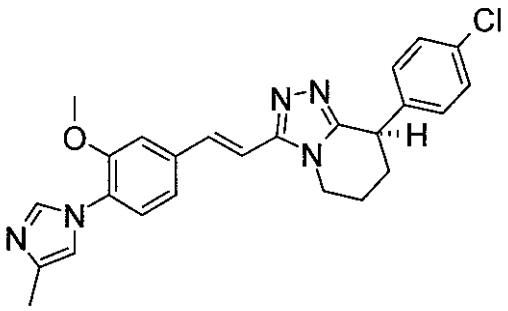
｛４－｛２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル｝フェニル｝ジメチルアミンの合成

Ｎ’－［５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタノイル］ヒドラジンカルボン酸　ターシャリーブチルエステル（１０６．９ｍｇ）に４規定塩酸の酢酸エチル溶液（２．６４ｍＬ）を加え、その反応液を室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することで、５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩を得た。得られた５－クロロ－２－（４－ジメチルアミノフェニル）ペンタン酸ヒドラジド　塩酸塩とトリエチルアミン（０．２９１ｍＬ）のエタノール（１．２５ｍＬ）溶液に、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸　エチルエステル　塩酸塩（７７．６ｍｇ）とトリエチルアミン（０．１６ｍＬ）のエタノール溶液（１．２５ｍＬ）を加えて、その反応液を窒素雰囲気下８０℃で２２時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却後、反応液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン：酢酸エチル　１：１→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール　９：１）で精製し、表題化合物２６．６ｍｇを得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５５［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７０－２．３６（ｍ，７Ｈ），２．９３（ｓ，６Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．１８－４．３４（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５１５】
実施例１６１および実施例１６２
（Ｓ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンおよび（Ｒ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成
【化１５６】





【０５１６】
２－［４－クロロ－１－（４－クロロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾールの合成
（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド二塩酸塩（５００ｍｇ）の塩化メチレン（１５ｍＬ）懸濁液に、室温にてＩＰＥＡ（２．５ｍＬ）、５－クロロ－２－（４－クロロフェニル）ペンタン酸（４３０ｍｇ）およびＢＯＰＣｌ（０．４４ｇ）を加え、その反応液を室温にて１４時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにより抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のオキシ塩化リン（４ｍＬ）溶液を５時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を３６６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８３［M^{+}＋Ｈ］．
【０５１７】
（Ｓ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンおよび（Ｒ）－８－（４－クロロフェニル）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成
２－［４－クロロ－１－（４－クロロフェニル）ブチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾール（３６６ｍｇ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）溶液に、室温にてアジ化ナトリウム（０．１５ｇ）を加え、その反応液を７０℃にて６時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（０．３０ｇ）を加え、その反応液を６０℃にて３

時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。残渣にＴＨＦおよびトルエンを加え、その溶液を再度減圧下濃縮した。得られた残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液を、１５０℃にて１．５時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系次いで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を２４０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４４６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９７－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．０８－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５１８】

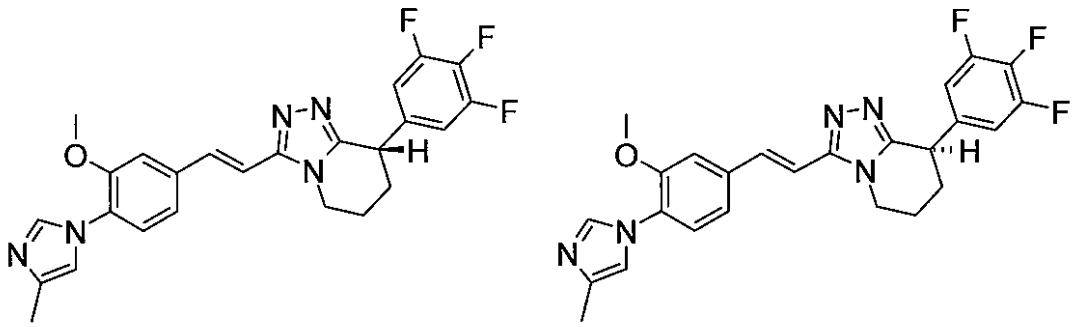
ラセミ体の表題化合物（１３ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＢ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１１分の表題光学活性化合物（５．２ｍｇ）および保持時間１５分の表題光学活性化合物（５．３ｍｇ）を得た。

【０５１９】

実施例１６３および実施例１６４

（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンおよび（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

【化１５７】



【０５２０】

実施例１６１および実施例１６２と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド二塩酸塩（１．００ｇ）および５－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンタン酸（０．９３ｇ）から、ラセミ体の表題化合物を４８９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４６６［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．０６－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１．２Ｈｚ，１

Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５２１】

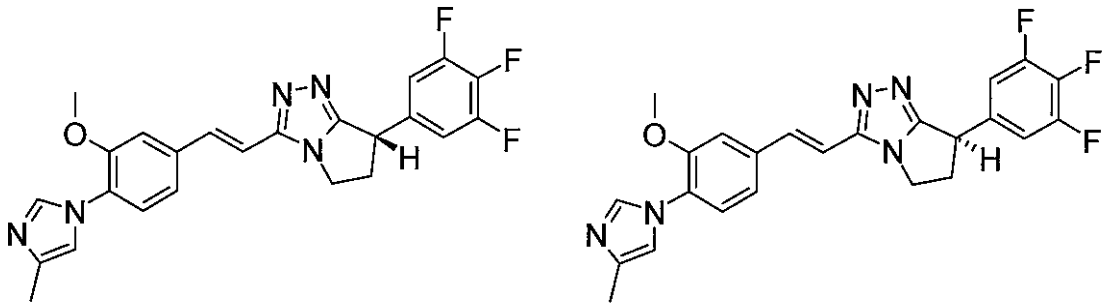
ラセミ体の表題化合物（１０ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＢ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間１９分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４．５ｍｇ）および保持時間２４分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（４．６ｍｇ）を得た。

【０５２２】

実施例１６５および実施例１６６

（＋）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾールおよび（－）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾールの合成

【化１５８】



【０５２３】

４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリロイル｝ヒドラジドの合成

４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸（７３０ｍｇ）の塩化メチレン（２０ｍＬ）に溶解に、０℃にて塩化オキザリル（０．３９ｍＬ）およびＤＭＦ（１滴）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸クロライドを得た。（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸ヒドラジド二塩酸塩（１．００ｇ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）懸濁液に、室温にてトリエチルアミン（４．１ｍＬ）、塩化メチレン（２０ｍＬ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１０分間撹拌した。反応液に０℃にて先に得られた４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸クロライドのＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５０７［M^{+}＋Ｈ］．

【０５２４】

２－［３－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾールの合成

上記で得られた４－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）酪酸　Ｎ’－｛（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フ

ェニル］アクリロイル｝ヒドラジドのオキシ塩化リン（８ｍＬ）溶液を、５時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８９［M^+＋Ｈ］．

【０５２５】

（Ｓ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾールおよび（Ｒ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－７－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾールの合成

上記で得られた２－［３－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）プロピル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾールのＤＭＳＯ（１５ｍＬ）溶液に、室温にてアジ化ナトリウム（０．２７ｇ）を加え、その反応液を７０℃にて９時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。生じた固体をジエチルエーテルおよびヘプタンの混合溶媒にて洗浄した。得られた固体のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（０．３６ｇ）を加え、その反応液を６０℃にて３時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。残渣にＴＨＦおよびトルエンを加え、その溶液を再度減圧下濃縮した。得られた残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液を１５０℃にて５時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、ラセミ体の表題化合物を１６６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５２［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７５－２．８６（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．１８－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５２６】

ラセミ体の表題化合物（１２ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＢ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；エタノール）にて分取し、保持時間２１分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５．４ｍｇ）および保持時間２６分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（５．５ｍｇ）を得た。

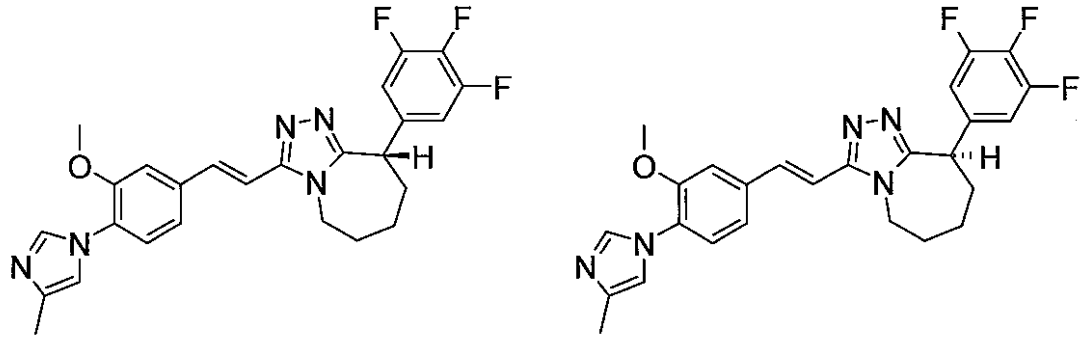
【０５２７】

実施例１６７および実施例１６８

（Ｓ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピンおよび（Ｒ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－

１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピンの合成

【化１５９】



【０５２８】

２－［５－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾールの合成

実施例１１２および実施例１１３に記載の方法に準じて合成したＮ’－［６－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ヘキサノイル］ヒドラジンカルボン酸ターシャリーブチルエステル（ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１７［Ｍ＋＋Ｎａ］、２．０８ｇ）に４規定塩化水素酢酸エチル溶液（３０ｍＬ）を加え、その反応液を室温にて１時間撹拌した後、減圧下濃縮し、６－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ヘキサン酸ヒドラジド塩酸塩（１．８１ｇ）を得た。６－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ヘキサン酸ヒドラジド塩酸塩（６１２ｍｇ）の塩化メチレン（１５ｍＬ）溶液に、室温にてＩＰＥＡ（１．５ｍＬ）、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（４５０ｍｇ）およびＢＯＰＣｌ（０．５３ｇ）を加え、その反応液を室温にて３時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のオキシ塩化リン（８ｍＬ）溶液を３時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を４３０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　５１７［Ｍ＋＋Ｈ］．

【０５２９】

（Ｓ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピンおよび（Ｒ）－３－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］アゼピンの合成

２－［５－クロロ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ペンチル］－５－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝［１，３，４］オキサジアゾール（４３０ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、室温にてアジ化ナトリウム（０．１６ｇ）を加え、その反応液を７０℃にて６時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（０．３３ｇ）を加え、そ

の反応液を６０℃にて２時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。残渣にＴＨＦおよびトルエンを加え、その溶液を再度減圧下濃縮した。得られた残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液を、１５０℃にて１８時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系次いで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、副生成物との混合物としてラセミ体の表題化合物を１６８ｍｇ得た。得られたラセミ体の表題化合物（３０ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＢ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝４：１）、次いでダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＩＡ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝１：１）にて分取し、保持時間２０分の表題光学活性化合物（４．０ｍｇ）および保持時間２３分の表題光学活性化合物（３．４ｍｇ）を得た。これらの化合物の物性値は以下の通りである。

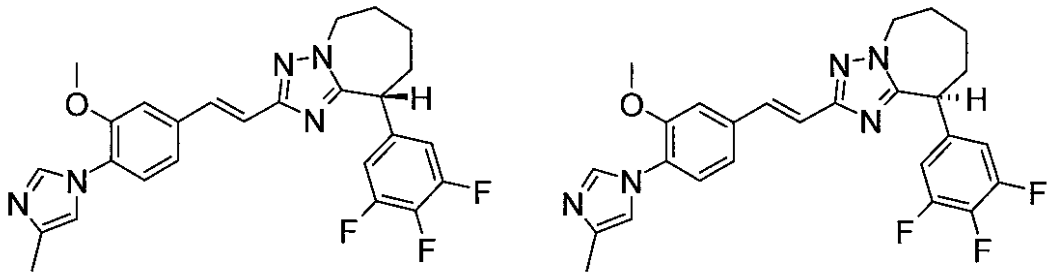
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ ４８０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８１－２．１５（ｍ，５Ｈ），２．２３－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），３．８７－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５３０】

実施例１６９および実施例１７０

（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピンおよび（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－９－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］アゼピンの合成

【化１６０】

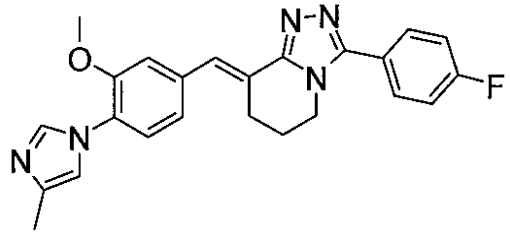


【０５３１】

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸エチルエステル二塩酸塩（４２５ｍｇ）とトリエチルアミン（１ｍＬ）のエタノール（７ｍＬ）溶液に、室温にて、６－クロロ－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ヘキサン酸ヒドラジド塩酸塩（５１１ｍｇ）とトリエチルアミン（０．６５ｍＬ）のエタノール（７ｍＬ）溶液を加え、その反応液を８０℃にて２４時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣にジオキサン（１５ｍＬ）およびＩＰＥＡ（２ｍＬ）を加え、その反応液を１１０℃にて４４時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。窒素雰囲気下、得られた残渣のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、０℃にて水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、４８ｍｇ）を加え、その反応液を室温にて５時間撹拌した。反応液に室温にて水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、１００ｍｇ）を追加し、その反応液を室温にて３時間撹拌した。反応液に０℃にて塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホル

ムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系次いで酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、副生成物との混合物としてラセミ体の表題化合物を６３ｍｇ得た。得られたラセミ体の表題化合物（６３ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＩＢ（２ｃｍｘ２５ｃｍ：移動相；ヘキサン：エタノール＝４：１）にて分取し、保持時間２２分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１２ｍｇ）および保持時間４１分で（－）の旋光性を示す表題光学活性化合物（１３ｍｇ）を得た。これらのものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４８０［M^+＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８４－１．９８（ｍ，４Ｈ），２．０５－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．１８－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．４１（ｍ，２Ｈ），６．７５－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．９３（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５３２】
実施例１７１
３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成
【化１６１】



【０５３３】
２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロフェニル）［１，３，４］オキサジアゾールの合成
５－クロロ－２－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝吉草酸　トリフルオロ酢酸塩（１．３０ｇ）および４－フルオロベンズヒドラジド（０．３７ｇ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）懸濁液に、室温にてＩＰＥＡ（１．２ｍＬ）、ＥＤＣ（０．８９ｇ）およびＨＯＢＴ（０．６２ｇ）を加え、その反応液を室温にて２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のオキシ塩化リン（６ｍＬ）溶液を３時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を３７６ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４５３［M^+＋Ｈ］．

【０５３４】
３－（４－フルオロフェニル）－８－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジンの合成

２－｛４－クロロ－１－｛１－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－（Ｅ）－メチリデン｝ブチル｝－５－（４－フルオロフェニル）［１，３，４］オキサジアゾール（３６６ｍｇ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）溶液に、室温にて、アジ化ナトリウム（０．１５ｇ）を加え、その反応液を７０℃にて６時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶液に、室温にて、トリフェニルホスフィン（０．３３ｇ）を加え、その反応液を６０℃にて３時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。残渣にＴＨＦおよびトルエンを加え、その溶液を再度減圧下濃縮した。得られた残渣の酢酸（５ｍＬ）溶液を１５０℃にて１．５時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系、ついで酢酸エチル－メタノール系）で精製、さらに酢酸エチルおよびヘキサンにより固化、濾別することにより表題化合物を１８８ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

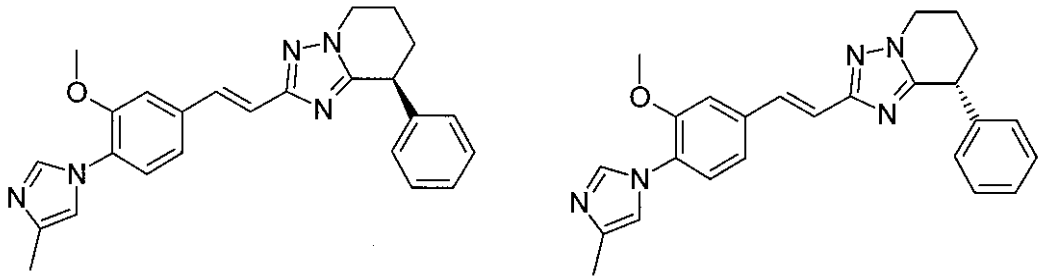
ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　４１６［M^{+}＋Ｈ］．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０５－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．９６－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．１０－４．１６（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．９７（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５３５】

実施例１７２および実施例１７３

（－）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（＋）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６２】



【０５３６】

５－クロロ－２－フェニルペンタン酸ヒドラジドの合成

水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、５９０ｍｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、氷冷下、フェニル酢酸メチルエステル（２．０ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を１０分間撹拌し、さらに室温で３０分間撹拌後、再び氷冷し、反応混合物に１－クロロ－３－ヨードプロパン（２．９９ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温にて一晩撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、５－クロロ－２－フェニルペンタン酸メチルエステルの粗生成物を得た。得られた粗５－クロロ－２－フェニルペンタン酸メチルエステル（３．２７９ｇ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（８ｍＬ）を加え、その反応液を一晩

室温で撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を７３０ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－２．４５（ｍ，６Ｈ），３．４５－３．５９（ｍ，２Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．４０（ｍ，５Ｈ），８．１０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０５３７】

（Ｒ）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（Ｓ）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

実施例１５０および実施例１５１と同様の方法により、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルイミジック酸エチルエステル　二塩酸塩（２５０ｍｇ）および５－クロロ－２－フェニルペンタン酸ヒドラジド（２０６ｍｇ）から、表題化合物のラセミ体を３２ｍｇ得た。得られたラセミ体をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM}　ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ　ｘ　２５ｃｍ，移動層；エタノール，流速：１０ｍＬ／ｍｉｎ）にて分取し、保持時間が２１分で（－）の旋光性を示す表題光学活性体（１１ｍｇ）、および保持時間が２５分で（＋）の旋光性を示す表題光学活性体（１２ｍｇ）を得た。

保持時間が２１分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０６－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０５３８】

保持時間が２５分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

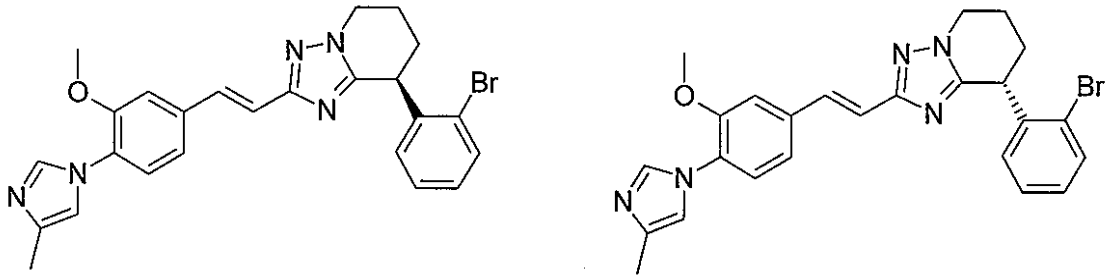
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０６－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．３７（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０５３９】

実施例１７４および実施例１７５

（－）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（＋）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６３】



【０５４０】

１－アミノ－３－（２－ブロモフェニル）ピペリジン－２－オンの合成

水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、３８４ｍｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、２－ブロモフェニル酢酸メチルエステル（２．０ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を１０分間撹拌し、さらに室温で３０分間撹拌後、再び氷冷し、反応混合物に１－クロロ－３－ヨードプロパン（１．９６ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温にて一晩撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、２－（２－ブロモフェニル）－５－クロロペンタン酸メチルエステルの粗生成物を得た。得られた粗２－（２－ブロモフェニル）－５－クロロペンタン酸メチルエステル（２．８９５ｇ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（４ｍＬ）を加え、その反応液を３時間室温撹拌後、さらに反応液にヒドラジン一水和物（８ｍＬ）を加え、その反応液を２日室温撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、粗精製の表題化合物を１．５０４ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

ＥＳＩ－ＭＳ；ｍ／ｚ　２６９，２７１［M^+＋Ｈ］．

【０５４１】

（Ｅ）－Ｎ－［３－（２－ブロモフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１．０ｇ）、１－アミノ－３－（２－ブロモフェニル）ピペリジン－２－オン（１．２６ｇ）およびＴＥＡ（１．１ｍＬ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）懸濁液に、ＢＯＰＣｌ（１．４８ｇ）を加え、その反応液を室温で３時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を１．１３０ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．８４（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．２６（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．９１（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），１０．４９（ｓ，１Ｈ）．

【０５４２】

（Ｒ）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンおよび（Ｓ）－８－（２－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－Ｎ－［３－（２－ブロモフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（１．１３０ｇ）のオキシ塩化リン（７ｍＬ）溶液を１時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸（７ｍＬ）および酢酸アンモニウム（６ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物のラセミ体を６６３ｍｇ得た。得られたラセミ体（５５ｍｇ）をダイセル製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ^{TM} ＡＤ－Ｈ（２ｃｍ ｘ ２５ｃｍ，移動層；エタノール，流速：１０ｍＬ／ｍｉｎ）にて分取し、保持時間が１８分の（－）の旋光性を示す表題光学活性体（２０ｍｇ）、および保持時間が２４分の（＋）の旋光性を示す表題光学活性体（２０ｍｇ）を得た。

保持時間が１８分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４３】

保持時間が２４分の表題光学活性体の物性値は以下の通りである。

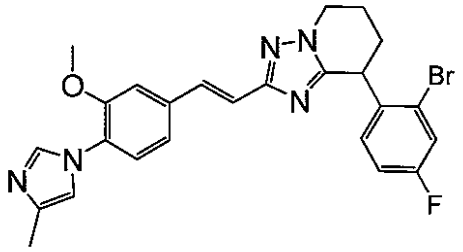
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４４】

実施例１７６

８－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６４】



【０５４５】

１－アミノ－３－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）ピペリジン－２－オンの合成

２－ブロモ－４－フルオロフェニル酢酸（５．０ｇ）のメタノール（５０ｍＬ）溶液に、塩化チオニル（６ｍＬ）を滴下し、その反応液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルパッド（担体：クロマトレックスＮＨ）でろ過し、濾液を減圧下濃縮して、２－ブロモ－４－フルオロフェニル酢酸メチルエステル（５．５３ｇ）を得た。水素化ナトリウム（４０％ミネラルオイル含有、３５６ｍｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、２－ブロモ－４－フルオロフェニル酢酸メチルエステル（２．０ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を１０分間撹拌し、さらに室温で３０分間撹拌後、再び氷冷して、反応混合物に１－クロロ－３－ヨードプロパン（１．８２ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、その反応液を室温で３時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗精製の５－クロロ－２－（２－ブロモ－４－フルオロ）フェニルペンタン酸メチルエステル（２．７５ｇ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（８ｍＬ）を加え、その反応液を３時間半加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を１．１５７ｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９２－２．００（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．１８（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．７２（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｂｒｓ，２Ｈ），６．９８－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４６】

（Ｅ）－Ｎ－［３－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミドの合成

（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリル酸（１．０ｇ）、１－アミノ－３－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）ピペリジン－２－オン（１．１５ｇ）およびＴＥＡ（１．１ｍＬ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）懸濁液に、ＢＯＰＣｌ（１．４８ｇ）を加え、その反応液を室温で一晩撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：酢酸エチル－メタノール系）で精製することにより、表題化合物を９５３ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３

．８０（ｓ，３Ｈ），３．８３－３．８９（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２１（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．９２（ｍ，３Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ）．

【０５４７】

８－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

（Ｅ）－Ｎ－［３－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（９５３ｍｇ）のオキシ塩化リン（７ｍＬ）溶液を１時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸（７ｍＬ）および酢酸アンモニウム（６ｇ）を加え、その反応液を１５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（担体：クロマトレックスＮＨ；溶出溶媒：ヘプタン－酢酸エチル系）で精製することにより、表題化合物を５５９ｍｇ得た。このものの物性値は以下の通りである。

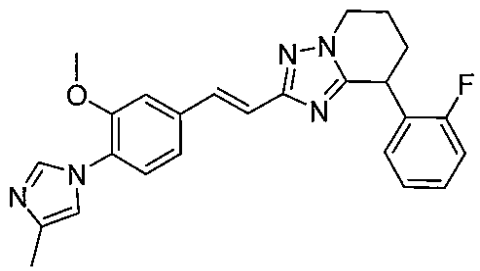
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９８－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２８－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－７．０１（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５４８】

実施例１７７

８－（２－フルオロフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６５】



【０５４９】

実施例１７６と同様の方法により、２－フルオロフェニル酢酸を出発原料として、（Ｅ）－Ｎ－［３－（２－フルオロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（７６１ｍｇ）から、表題化合物（４６８ｍｇ）を得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０３－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．６１（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．９２（ｍ，１Ｈ

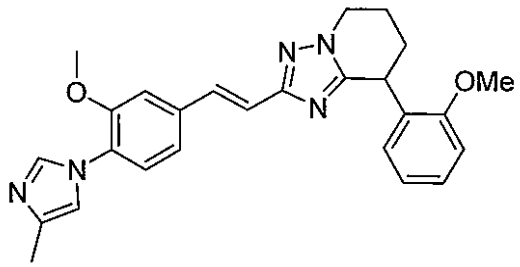
），６．９３－６．９８（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５０】

実施例１７８

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６６】



【０５５１】

実施例１７６と同様の方法により、２－メトキシフェニル酢酸を出発原料として、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［３－（２－メトキシフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］アクリルアミド（６２９ｍｇ）から、表題化合物（３７１ｍｇ）を得た。このものの物性値は以下の通りである。

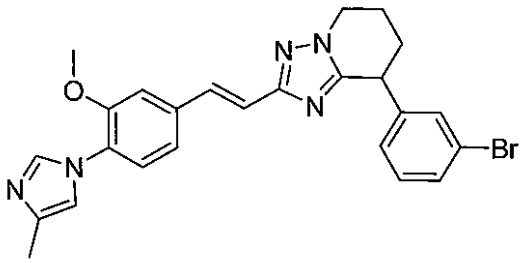
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．９２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５２】

実施例１７９

８－（３－ブロモフェニル）－２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６７】



【０５５３】

実施例１７６と同様の方法により、３－ブロモフェニル酢酸を出発原料として、（Ｅ）－Ｎ－［３－（３－ブロモフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］アクリルアミド（１．７３１ｇ）から、表題化合物（９３５ｍｇ）を得た。このものの物性値は以下の通りである。

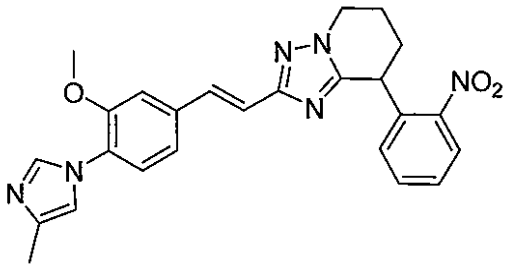
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４０（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．３３（ｍ，３Ｈ），６．９１－６．９２（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５４】

実施例１８０

２－｛（Ｅ）－２－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］ビニル｝－８－（２－ニトロフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジンの合成

【化１６８】



【０５５５】

実施例１７６と同様の方法により、２－ニトロフェニル酢酸を出発原料として、（Ｅ）－３－［３－メトキシ－４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル］－Ｎ－［３－（２－ニトロフェニル）－２－オキソピペリジン－１－イル］アクリルアミド（１．２７９ｇ）から、表題化合物（９２０ｍｇ）を得た。このものの物性値は以下の通りである。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１３－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．３１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．９２－４．９５（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．９２（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５６】

試験例１

ラット胎仔脳由来神経細胞培養におけるＡβペプチド定量

本発明者らは、本発明の一般式（Ｉ）の化合物の有用性を示すために、以下の試験を行った。

【０５５７】

（１）ラット初代神経細胞培養

胎生１８日齢のＷｉｓｔａｒ系ラット（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｊａｐａｎ，Ｙｏｋｏｈａｍａ，Ｊａｐａｎ）より大脳皮質を単離し培養に供した。具体的には、エーテル麻酔下、妊娠ラットより無菌的に胎仔を摘出した。胎仔より脳を摘出し、氷冷Ｌ－１５ｍｅｄｉｕｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃１１４１５－０６４，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡあるいはＳＩＧＭＡ Ｌ１５１８等）に浸した。その摘出脳から、実体顕微鏡下で大脳皮質を採取した。採取した大脳皮質断片を、０．２５％ｔｒｙｐｓｉｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃１５０５０－０６５，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡ）および０．０１％ＤＮａｓｅ（Ｓｉｇｍａ Ｄ５０２５，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，ＵＳＡ）を含有した酵素溶液中、３７℃下３０分間の酵素処理することにより、細胞を分散させた。この際、酵素反応は非働化済みウマ血清を加えることで

停止させた。この酵素処理溶液を１５００ｒｐｍにて５分間遠心分離し、上清を除いた。得られた細胞塊に培地を５～１０ｍｌ加えた。培地にはＮｅｕｒｏｂａｓａｌ ｍｅｄｉｕｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃２１１０３－０４９，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡ）に、２％Ｂ２７ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃１７５０４－０４４，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡ）と２５μＭ ２－ｍｅｒｃａｐｔｏｅｔｈａｎｏｌ（２－ＭＥ、ＷＡＫＯ Ｃａｔ ＃１３９－０６８６１、Ｏｓａｋａ、Ｊａｐａｎ）と０．５ｍＭ Ｌ－ｇｌｕｔａｍｉｎｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃２５０３０－０８１，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡ）およびＡｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ－Ａｎｔｉｍｙｃｏｔｉｃｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．Ｃａｔ ＃１５２４０－０６２，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ ＵＳＡ）を添加したもの（Ｎｅｕｒｏｂａｓａｌ／Ｂ２７／２－ＭＥ）を用いた。但し、アッセイの際は、２－ＭＥのみを添加しない培地（Ｎｅｕｒｏｂａｓａｌ／Ｂ２７）を用いた。培地が加えられた細胞塊を、緩やかなピペッティング操作により細胞を再分散させた。この細胞分散液を、４０μｍナイロンメッシュ（セルストレーナー、Ｃａｔ ＃．３５－２３４０、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ Ｌａｂｗａｒｅ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ、ＵＳＡ）でろ過し、細胞塊を除くことにより、神経細胞懸濁液を得た。この神経細胞懸濁液を培地にて希釈し、予めｐｏｌｙ－ＬあるいはＤ－ｌｙｓｉｎｅにてコーティングされた９６ｗｅｌｌポリスチレン製培養器（Ｆａｌｃｏｎ Ｃａｔ ＃．３５－３０７５，Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ Ｌａｂｗａｒｅ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ，ＵＳＡを以下の方法でｐｏｌｙ－Ｌ－ｌｙｓｉｎｅコートを施したもの、あるいはＢＩＯＣＯＡＴ^{ＴＭ} ｃｅｌｌ ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔｓ Ｐｏｌｙ－Ｄ－ｌｙｓｉｎｅ ｃｅｌｌ ｗａｒｅ ９６－ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ、Ｃａｔ ＃．３５－６４６１、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ Ｌａｂｗａｒｅ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ，ＵＳＡ）に初期細胞密度が５ｘ１０^{5} ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}になるように１００μｌ／ｗｅｌｌにて播種した。Ｐｏｌｙ－Ｌ－ｌｙｓｉｎｅコーティングは以下のように行った。０．１５ＭＢｏｒａｔｅ ｂｕｆｆｅｒ（ｐＨ８．５）を用いて１００μｇ／ｍｌのｐｏｌｙ－Ｌ－ｌｙｓｉｎｅ（ＳＩＧＭＡ Ｐ２６３６，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，ＵＳＡ）溶液を無菌的に調製した。その溶液を１００μｇ／ｗｅｌｌにて９６ｗｅｌｌポリスチレン製培養器に添加し、室温１時間以上、あるいは４℃一晩以上、インキュベートした。その後、コーティングした９６ｗｅｌｌポリスチレン製培養器は、滅菌水を用いて４回以上洗浄した後、乾燥させるか、あるいは無菌ＰＢＳあるいは培地等を用いてすすいだ後に、細胞播種に用いた。播種した細胞は、５％$ＣＯ_{2}$－９５％ａｉｒ下、３７℃インキュベーター中にて一日培養した後、培地全量を新鮮なＮｅｕｒｏｂａｓａｌ／Ｂ２７／２－ＭＥ培地と交換し、引き続き３日間培養した。

【０５５８】

化合物添加

培養４日目に薬物添加を以下の通りに行った。培地全量を抜き取り、２－ＭＥを含まない、２％Ｂ－２７を含有するＮｅｕｒｏｂａｓａｌ ｍｅｄｉｕｍ（Ｎｅｕｒｏｂａｓａｌ／Ｂ２７）を１８０μｌ／ｗｅｌｌ加えた。試験化合物のジメチルスルホキシド（以下ＤＭＳＯと略す）溶液をＮｅｕｒｏｂａｓａｌ／Ｂ２７にて最終濃度の１０倍になるように希釈した。この希釈液を２０μｌ／ｗｅｌｌ添加し、よく混和した。最終ＤＭＳＯ濃度は１％以下とした。また対照群にはＤＭＳＯのみを添加した。

【０５５９】

サンプリング

化合物添加後３日間培養し、培地全量を回収した。得られた培地は、ＥＬＩＳＡサンプルとした。Ａβｘ－４２測定には希釈せずに、Ａβｘ－４０測定にはＥＬＩＳＡキット付属の希釈液にて５倍希釈して各ＥＬＩＳＡに供した。

【０５６０】

細胞生存の評価

細胞生存は以下の方法でＭＴＴアッセイにより評価した。培地回収後のｗｅｌｌに温め

た培地を１００μｌ／ｗｅｌｌ加え、さらにＤ－ＰＢＳ（－）（ＤＵＬＢＥＣＣＯ’Ｓ ＰＨＯＳＰＨＡＴＥ ＢＵＦＦＥＲＥＤ ＳＡＬＩＮＥ、ＳＩＧＭＡ Ｄ８５３７、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ、ＵＳＡ）に溶解した８ｍｇ／ｍｌのＭＴＴ（ＳＩＧＭＡ Ｍ２１２８，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ、ＵＳＡ）溶液を８μｌ／ｗｅｌｌにて添加した。この９６ｗｅｌｌポリスチレン製培養器を、５％CO_2－９５％ａｉｒ下、３７℃インキュベーター中にて２０分間インキュベートした。そこへＭＴＴ溶解バッファーを１００μｌ／ｗｅｌｌ加え、５％CO_2－９５％ａｉｒ下、３７℃インキュベーター中にてＭＴＴフォルマザン結晶をよく溶解させた後、各Ｗｅｌｌの５５０ｎｍの吸光度を測定した。ＭＴＴ溶解バッファーは以下の通りに調製した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＷＡＫＯ ０４５－０２９１６、Ｏｓａｋａ、Ｊａｐａｎ）と蒸留水を２５０ｍＬずつ混合した溶液に、１００ｇ ＳＤＳ（ドデシル硫酸ナトリウム（ラウリル硫酸ナトリウム）、ＷＡＫＯ１９１－０７１４５、Ｏｓａｋａ、Ｊａｐａｎ）を溶解した。さらに、この溶液に濃塩酸および酢酸を各３５０μｌ添加することにより、溶液の最終ｐＨを４．７程度にした。

測定の際、細胞を播種しないｗｅｌｌに培地とＭＴＴ溶液のみを加えたものをバックグラウンド（ｂｋｇ）として設定した。各測定値は、以下の数式に従い、ｂｋｇを差し引き、対照群（薬物処理しなかった群、ＣＴＲＬ）に対する比率（％ ｏｆ ＣＴＲＬ）を算出し、細胞生存活性を比較・評価した。

％ ｏｆ ＣＴＲＬ ＝（（Ａ５５０＿ｓａｍｐｌｅ－Ａ５５０＿ｂｋｇ）／（Ａ５５０＿ＣＴＲＬ－Ａ５５０＿ｂｋｇ））ｘ１００

（Ａ５５０＿ｓａｍｐｌｅ：サンプルｗｅｌｌの５５０ｎｍ吸光度、Ａ５５０＿ｂｋｇ：バックグラウンドｗｅｌｌの５５０ｎｍ吸光度、Ａ５５０＿ＣＴＲＬ：対照群ｗｅｌｌの５５０ｎｍ吸光度）

【０５６１】

Ａβ ＥＬＩＳＡ

Ａβ ＥＬＩＳＡは、和光純薬工業株式会社（Ｗａｋｏ Ｐｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．）のヒト／ラットβアミロイド（４２）ＥＬＩＳＡキットワコー（＃２９０－６２６０１）、およびヒト／ラットβアミロイド（４０）ＥＬＩＳＡキットワコー（＃２９４－６２５０１）、または免疫生物研究所（ＩＢＬ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）のＨｕｍａｎ Ａｍｙｌｏｉｄ ｂｅｔａ （１－４２）Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（＃２７７１１）、およびＨｕｍａｎ Ａｍｙｌｏｉｄ ｂｅｔａ（１－４０） Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（＃２７７１３）を用いた。方法はメーカー推奨のプロトコール（添付文書に記載の方法）にて行った。但しＡβ検量線は、ｂｅｔａ－ａｍｙｌｏｉｄ ｐｅｐｔｉｄｅ １－４２，ｒａｔおよびｂｅｔａ－ａｍｙｌｏｉｄ ｐｅｐｔｉｄｅ １－４０，ｒａｔ（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ．＃１７１５９６［$Aβ_{42}$］，１７１５９３［$Aβ_{40}$］）を用いて作製した。結果は、対照群の培地中Ａβ濃度に対する百分率（％ ｏｆ ＣＴＲＬ）にて表１に示した。

【０５６２】

（２）測定結果は、対照群の培地中Ａβ濃度に対する百分率（％ ｏｆ ＣＴＲＬ）にて表１ないし表３に示した。

【表１】

試験化合物	Aβ42産生低下作用 IC50 (nM)
実施例1	45
実施例4	76
実施例5	18
実施例6	60
実施例7	67
実施例9	83
実施例10	130
実施例13	170
実施例15	180
実施例17	58
実施例18	170
実施例21	41
実施例22	170
実施例23	60
実施例31	33
実施例32	62

【０５６３】
【表２】

試験化合物	Aβ42産生低下作用 IC50 (nM)
実施例36	34
実施例45	85
実施例49	63
実施例52	14
実施例54	14
実施例58	39
実施例60	40
実施例62	23
実施例64	28
実施例66	20
実施例69	74
実施例75	45
実施例77	83

【０５６４】

【表３】

試験化合物	Aβ42産生低下作用 IC50 (nM)
実施例113	32
実施例129	17
実施例130	13
実施例135	43
実施例136	24
実施例138	47
実施例143	22
実施例149	21
実施例151	16
実施例153	31
実施例155	39
実施例172	11
実施例174	23

【０５６５】
表１ないし表３の結果から明らかように、本発明化合物はＡβ４２産生低下作用を有することが確認された。
[発明の効果]
【０５６６】
したがって、本発明の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬理学的に許容される塩は、Ａβ４２産生低下作用を有するので、本発明によれば、特にアルツハイマー病、ダウン症等のＡβが原因となる神経変性疾患の治療剤または予防剤を提供することができる。
【産業上の利用可能性】
【０５６７】
本発明の一般式（Ｉ）の化合物は、Ａβ４０およびＡβ４２産生低下作用を有するため、特にアルツハイマー病、ダウン症等のＡβが原因となる神経変性疾患の予防剤または治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	108A
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D 471/04	101
C07D 233/68	*(2006.01)*	C07D 471/04	108K
A61K 31/4178	*(2006.01)*	C07D 471/04	108Q
A61K 31/4985	*(2006.01)*	C07D 471/04	108X
A61K 31/5383	*(2006.01)*	C07D 487/04	139
A61K 31/4196	*(2006.01)*	C07D 405/14	
A61K 31/437	*(2006.01)*	C07D 487/04	146
A61K 31/444	*(2006.01)*	C07D 233/68	
A61K 31/55	*(2006.01)*	C07D 487/04	150
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61K 31/4178	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K 31/4985	
		A61K 31/5383	
		A61K 31/4196	
		A61K 31/437	
		A61K 31/444	
		A61K 31/55	
		A61P 25/28	
		A61P 43/00	111

(31)優先権主張番号 特願2006-322728(P2006-322728)
(32)優先日 平成18年11月30日(2006.11.30)
(33)優先権主張国 日本国(JP)

(72)発明者 北澤 則孝
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 金子 敏彦
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 佐藤 信明
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 川野 弘毅
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 伊藤 康一
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 土井 江梨子
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 高石 守
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 佐々木 健雄
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 土幸 隆司
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 宮川 武彦
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 萩原 博昭
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内

審査官　植原　克典

(56)参考文献　国際公開第２００５／１１５９９０（WO，Ａ１）
特開２００４－５２０２９２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０７１４４７（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０８０３４６（WO，Ａ１）
Journal of Medicinal Chemistry，１９７３年，16(4)，pp.347-352

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２３３／６４－４９８／０４
ＣＡ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）