

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-6409

(P2011-6409A)

(43) 公開日 平成23年1月13日 (2011.1.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 405/14</b> (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 417/04</b> (2006.01)	C O 7 D 417/04 C S P	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 417/14</b> (2006.01)	C O 7 D 417/14	
<b>C O 7 D 413/14</b> (2006.01)	C O 7 D 413/14	
<b>C O 7 D 409/14</b> (2006.01)	C O 7 D 409/14	
審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 152 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-123614 (P2010-123614)	(71) 出願人	000002093
(22) 出願日	平成22年5月28日 (2010.5.28)		住友化学株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2009-131333 (P2009-131333)		東京都中央区新川二丁目27番1号
(32) 優先日	平成21年5月29日 (2009.5.29)	(74) 代理人	110000202
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		新樹グローバル・アイビー特許業務法人
		(72) 発明者	石川 淳一
			大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番9号 住友化学株式会社内
		(72) 発明者	斉藤 幸一
			大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番9号 住友化学株式会社内
		(72) 発明者	大江 師久
			大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番9号 住友化学株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療または予防剤

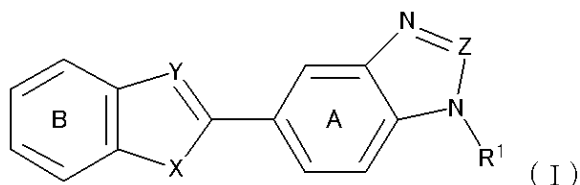
(57) 【要約】

【課題】

神経栄養因子の活性を増強し、かつ神経細胞保護作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】

式



[ 式中、

Z は N、又は C - R<sup>2</sup> を表し、

X は、

N - R<sup>3</sup>、O、又は S を表し、

Y は、

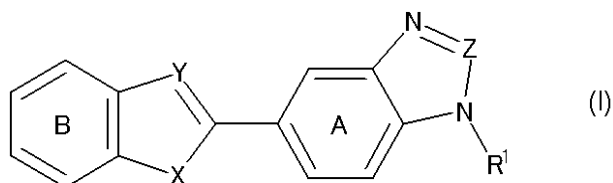
C - R<sup>4</sup>、又は N を表し、R<sup>1</sup> は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表し、

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式



〔式中、

R<sup>1</sup> は、(1) C<sub>3</sub> - 6 アルキル基、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b) R<sup>a</sup> - O - 、(c) R<sup>a</sup> - O - CO - 、(d) R<sup>a</sup> - O - CO - NR<sup>a</sup> - 、(e) R<sup>a</sup> - O - CO - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> - CO - NH - 、(f) R<sup>a</sup> - S - 、(g) R<sup>a</sup> - SO<sub>2</sub> - 、(h) R<sup>a</sup> - CO - O - 、(i) R<sup>a</sup> - CO - NR<sup>a</sup> - 、(j) R<sup>a</sup> - NR<sup>a</sup> - 、(k) R<sup>a</sup> - NR<sup>a</sup> - CS - NR<sup>a</sup> - 、

(l) 5 ~ 6 員の環状基、

(m) カルボキシ基、

(n) ヒドロキシ基、

(o) アミノ基、

(p) 複素環 - カルボニル基、

(q) HO - CO - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> - CO - NH -

(式中、各 R<sup>a</sup> は、同一または相異なって、ハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、

(3)

(a) オキシ基、及び

(b) C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ - カルボニル基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は

(4) ハロゲン原子及び C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換された芳香族炭化水素環基を表し、

X は、

NH、O、又は S を表し、

Y は、

CH、又は N を表し、

Z は、

N、又は C - R<sup>2</sup> を表し、R<sup>2</sup> は、

(1) 水素原子、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b) R<sup>b</sup> - O - 、

10

20

30

40

50

- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (e)  $R^b - S -$ 、
- (f)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (g)  $R^b - CO - O -$ 、
- (h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (i)  $R^b - NR^b -$ 、
- (j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$
- (k) フェニル基、
- (l) 5～6員飽和複素環基、
- (m) ヒドロキシ基、及び
- (n) アミノ基、

10

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は0から2の整数を表す。)

からなる群から選択される1個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、又は、

(3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

20

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい

炭素数5～6の非芳香族環状炭化水素基又は5～6員非芳香族複素環基

を表し、

環Aは、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (i) ニトロ基、及び
- (j) アリールオキシ基

30

からなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表し、

環Bは、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) アミド基、
- (i) エステル基、
- (j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (k) ニトロ基、及び
- (l) アリールオキシ基

40

50

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。 ]  
で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 2】

Z は、

C - R<sup>2</sup> であり、及び

Y は、

N である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> は、

10

5 ~ 6 員非芳香族複素環基である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> は、

C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Z は、

C - R<sup>2</sup> であり、

20

Y は、

N であり、

R<sup>1</sup> は、

5 ~ 6 員非芳香族複素環基であり、及び

R<sup>2</sup> は、

C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、または理学療法効果の促進剤である請求項 6 に記載の医薬組成物。

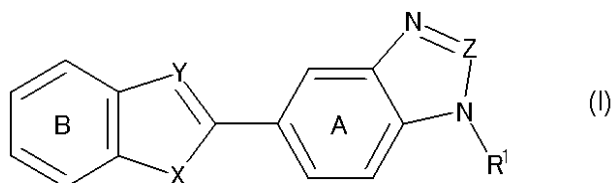
30

【請求項 8】

神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、または理学療法効果の促進剤が、脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害の治療、または予防剤である請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

式



40

[ 式中、

Z は N、又は C - R<sup>2</sup> を表し、

X は、

N - R<sup>3</sup>、O、又は S を表し、

Y は、

C - R<sup>4</sup>、又は N を表し、

R<sup>1</sup> は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基

50

を表し、

$R^2$  は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表し、

$R^3$  は、水素原子、又は置換基を表し、

$R^4$  は、水素原子、又は置換基を表し、

環 A は、

置換されていてもよいベンゼン環を表し、

環 B は、

置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、又は理学療法効果の促進剤。

【請求項 10】

環 A は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (i) ニトロ基、及び
- (j) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、環 B は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) アミド基、
- (i) エステル基、
- (j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (k) ニトロ基、及び
- (l) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

Z は N、又は C -  $R^2$  であり、

X は、

NH、O、又は S であり、

Y は、

CH、又は N であり、

$R^1$  は、

- (1) 水素原子、
- (2)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^a - O -$ 、

10

20

30

40

50

- (c)  $R^a - O - CO -$ 、
- (d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、
- (e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、
- (f)  $R^a - S -$ 、
- (g)  $R^a - SO_2 -$ 、
- (h)  $R^a - CO - O -$ 、
- (i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、
- (j)  $R^a - NR^a -$ 、
- (k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、
- (l) 5 ～ 6 員の環状基、
- (m) カルボキシ基、
- (n) ヒドロキシ基、
- (o) アミノ基、
- (p) 複素環 - カルボニル基、
- (q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$

10

(式中、各  $R^a$  は、同一または相異なって、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、

(4)

- (a) オキシ基、
- (b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基、及び
- (c) ヒドロキシ基

20

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ～ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ～ 6 員非芳香族複素環基、又は

(5) ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換されていてもよい芳香族炭化水素環基を表し、

$R^2$  は、

(1) 水素原子、

(2)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (e)  $R^b - S -$ 、
- (f)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (g)  $R^b - CO - O -$ 、
- (h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (i)  $R^b - NR^b -$ 、
- (j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$
- (k) フェニル基、
- (l) 5 ～ 6 員飽和複素環基、
- (m) ヒドロキシ基、及び
- (n) アミノ基

30

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は 0 から 2 の整数を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、

(3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、

50

(c)  $R^c - O - CO -$ 、及び

(d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$ は、同一または異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい

炭素数5～6の非芳香族環状炭化水素基又は5～6員非芳香族複素環基、又は

(4)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^c - O -$ 、

(c)  $R^c - O - CO -$ 、及び

(d)  $R^c - CO - NR^c -$

10

(式中、 $R^c$ は、同一または異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい

フェニル基であるか、あるいは、

$R^1$ および $R^2$ は、これらが隣接するNおよびCと一緒にあって、5～8員含窒素非芳香族複素環を形成してもよく、

$X^1$ は、

O、又はNHであり、および

$R^{2'}$ は、

$C_{1-6}$ アルキル基である

請求項9に記載の剤。

20

【請求項11】

脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害の治療、または予防剤である、請求項9に記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療または予防剤に関する。

【背景技術】

【0002】

BDNF、およびNGF等の神経栄養因子は、中枢および末梢神経系細胞の分化、機能維持、シナプス形成、および損傷時の再生および修復などに重要な役割を演じるタンパク質であり、神経変性疾患、糖尿病性神経障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脳虚血性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、うつ病、およびがん化学療法等による末梢神経障害等の治療等に有効であることが知られている（非特許文献2、3、4および5）。しかしながら神経栄養因子は分子量1万以上の高分子タンパク質であり、このような高分子タンパク質を治療剤として用いる場合、投与方法上の制約や安全性の問題があることも知られている（非特許文献6および7）ことから、副作用の少ない神経栄養因子の作用を増強する低分子化合物の提供が切望されている。

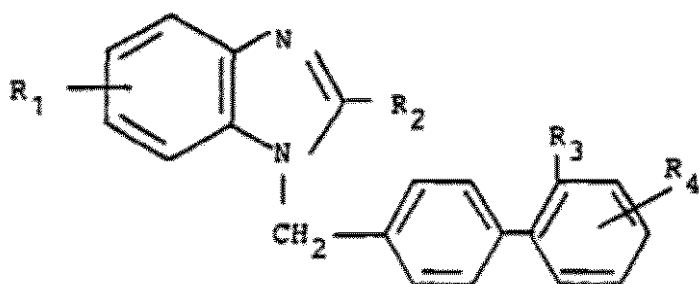
30

一方で、神経栄養因子によってある種の転写調節因子の発現が制御されていることが知られており（非特許文献1参照）、神経栄養因子によって発現が制御されている転写調節因子の1つとしてNXFが知られている（特許文献1参照）。

40

また、NXFが欠損したマウスでは、神経変性疾患の原因の一つとして考えられているグルタミン酸毒性を惹起した際に神経変性疾患の症状が重篤にあらわれることから、NXFが神経保護作用に重要な役割を持つことが知られている（特許文献2参照）。

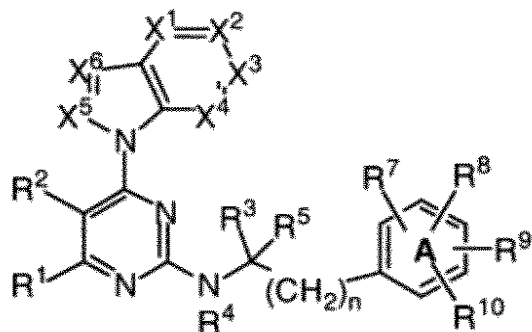
ところで、特許文献3には、一般式



で表される化合物が開示されている。

また、特許文献 4 には、一般式

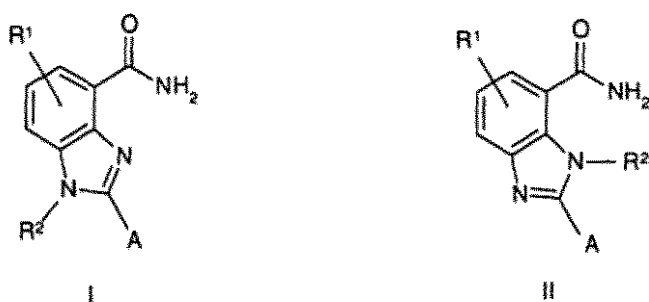
10



で表される化合物が開示されている。

20

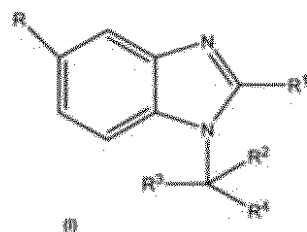
また、特許文献 5 には、一般式



30

で表される化合物が開示されている。

また、特許文献 6 には、一般式



40

で表される化合物が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2007 - 282502 号公報

【特許文献 2】特開 2007 - 282501 号公報

【特許文献 3】欧州特許第 468470 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 01 / 00213 号パンフレット

【特許文献 5】独国特許出願公開第 19920936 号明細書

【特許文献 6】国際公開第 2008 / 153701 号パンフレット

50

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Nature、322、1986年、p . 552-555

【非特許文献2】The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics、vol . 2、2005年、p . 120 - 128

【非特許文献3】Annual review of neuroscience、24、2001年、p . 1217 - 1281

【非特許文献4】Brain research reviews、30、1999年、p . 176 - 188

【非特許文献5】Progress in brain research、146、2004年、p . 387 - 401

【非特許文献6】「最新医学」第54巻、第7号、1999年、88～94頁

【非特許文献7】「インターベンション時代の脳卒中学（改訂第2版）上巻 - 超急性期から再発予防まで」、2006年、649～654頁 10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

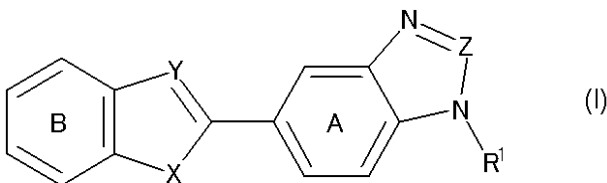
【0005】

上述のように、神経栄養因子の活性を増強する低分子化合物の開発・提供が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

そこで発明者らは、NXF発現の誘導能を指標に、神経栄養因子の活性を増強する化合物を探索した結果、 20



[式中、

ZはN、又はC - R<sup>2</sup>を表し、

Xは、

N - R<sup>3</sup>、O、又はSを表し、 30

Yは、

C - R<sup>4</sup>、又はNを表し、

R<sup>1</sup>は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表し、

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表す。)を表し、

R<sup>3</sup>は、水素原子、又は置換基を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子、又は置換基を表し、

環Aは、 40

置換されていてもよいベンゼン環を表し、及び

環Bは、

置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

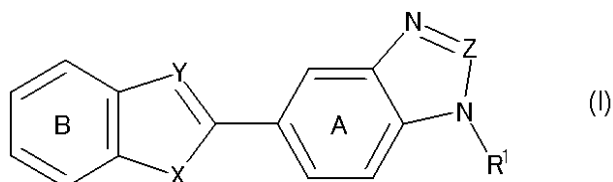
で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物（本明細書中、化合物（I）と称する場合がある。また、本明細書中、本発明の化合物と称する場合がある。）が神経栄養因子の活性を増強し、かつ神経細胞保護作用することを見出し、本発明に至った。

【0007】

本発明は、以下の[1]～[13]等を提供するものである。

[1]

式



[ 式中、

 $R^1$  は、(1)  $C_3 - 6$  アルキル基、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^a - O -$ 、(c)  $R^a - O - CO -$ 、(d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、(e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、(f)  $R^a - S -$ 、(g)  $R^a - SO_2 -$ 、(h)  $R^a - CO - O -$ 、(i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、(j)  $R^a - NR^a -$ 、(k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、

(l) 5 ~ 6 員の環状基、

(m) カルボキシ基、

(n) ヒドロキシ基、

(o) アミノ基、

(p) 複素環 - カルボニル基、

(q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 

( 式中、各  $R^a$  は、同一または相異なって、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基を表す。 )

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換された  $C_1 - 6$  アルキル基、又は、

(3)

(a) オキシ基、及び

(b)  $C_1 - 4$  アルコキシ - カルボニル基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は

(4) ハロゲン原子及び  $C_1 - 4$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換された芳香族炭化水素環基を表し、

 $X$  は、 $NH$ 、 $O$ 、又は  $S$  を表し、 $Y$  は、 $CH$ 、又は  $N$  を表し、 $Z$  は、 $N$ 、又は  $C - R^2$  を表し、 $R^2$  は、

(1) 水素原子、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^b - O -$ 、(c)  $R^b - O - CO -$ 、(d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、

10

20

30

40

50

- (e)  $R^b - S -$ 、
- (f)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (g)  $R^b - CO - O -$ 、
- (h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (i)  $R^b - NR^b -$ 、
- (j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$

(k) フェニル基、

(l) 5 ~ 6 員飽和複素環基、

(m) ヒドロキシ基、及び

(n) アミノ基、(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は 0 から 2 の整数を表す。) からなる群から選択される 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、又は、

(3)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^c - O -$ 、

(c)  $R^c - O - CO -$ 、及び

(d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。) からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 5 ~ 6 の非芳香族環状炭化水素基又は 5 ~ 6 員非芳香族複素環基を表し、

環 A は、

(a) ハロゲン原子、

(b) 水酸基、

(c) カルボキシ基、

(d) シアノ基、

(e) スルファモイル基、

(f) モノアルキルアミド基、

(g) ジアルキルアミド基、

(h) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、

(i) ニトロ基、及び

(j) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表し、環 B は、

(a) ハロゲン原子、

(b) 水酸基、

(c) カルボキシ基、

(d) シアノ基、

(e) スルファモイル基、

(f) モノアルキルアミド基、

(g) ジアルキルアミド基、

(h) アミド基、

(i) エステル基、

(j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、

(k) ニトロ基、及び

(l) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。] で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[ 2 ]

10

20

30

40

50

Z は、  
 C - R<sup>2</sup> であり、及び  
 Y は、  
 N である  
 前記 [ 1 ] に記載の化合物。  
 [ 3 ]  
 R<sup>1</sup> は、  
 5 ~ 6 員非芳香族複素環基である  
 前記 [ 1 ] に記載の化合物。

10

[ 4 ]  
 R<sup>2</sup> は、  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である  
 前記 [ 1 ] に記載の化合物。

[ 5 ]  
 Z は、  
 C - R<sup>2</sup> であり、  
 Y は、  
 N であり、  
 R<sup>1</sup> は、  
 5 ~ 6 員非芳香族複素環基であり、及び  
 R<sup>2</sup> は、  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である  
 前記 [ 1 ] に記載の化合物。

20

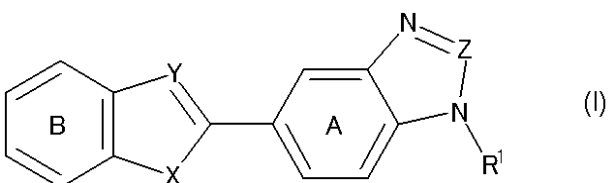
[ 6 ]  
 前記 [ 1 ] に記載の化合物を含有する医薬組成物。

[ 7 ]  
 神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、または理学療法効果の促進剤である前記 [ 6 ] に記載の医薬組成物。

[ 8 ]  
 神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、または理学療法効果の促進剤が、脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害の治療、または予防剤である前記 [ 7 ] に記載の医薬組成物。

30

[ 9 ]  
 式



40

[ 式中、  
 Z は N、又は C - R<sup>2</sup> を表し、  
 X は、  
 N - R<sup>3</sup>、O、又は S を表し、  
 Y は、  
 C - R<sup>4</sup>、又は N を表し、  
 R<sup>1</sup> は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表し、  
 R<sup>2</sup> は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表し、

50

$R^3$  は、水素原子、又は置換基を表し、  
 $R^4$  は、水素原子、又は置換基を表し、  
 環 A は、  
 置換されていてもよいベンゼン環を表し、  
 環 B は、

置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、又は理学療法効果の促進剤。

[ 10 ]

環 A は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (i) ニトロ基、及び
- (j) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、  
 環 B は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) アミド基、
- (i) エステル基、
- (j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (k) ニトロ基、及び
- (l) アリールオキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

Z は N、又は  $C - R^2$  であり、

X は、

NH、O、又は S であり、

Y は、

CH、又は N であり、

$R^1$  は、

- (1) 水素原子、
- (2)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^a - O -$ 、
- (c)  $R^a - O - CO -$ 、
- (d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、
- (e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、

10

20

30

40

50

- (f)  $R^a - S -$ 、
- (g)  $R^a - SO_2 -$ 、
- (h)  $R^a - CO - O -$ 、
- (i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、
- (j)  $R^a - NR^a -$ 、
- (k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、
- (l) 5 ~ 6 員の環状基、
- (m) カルボキシ基、
- (n) ヒドロキシ基、
- (o) アミノ基、
- (p) 複素環 - カルボニル基、
- (q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$

10

(式中、各  $R^a$  は、同一または相異なって、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、

(4)

- (a) オキシ基、
- (b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基、及び
- (c) ヒドロキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は

(5) ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換されていてもよい芳香族炭化水素環基を表し、

$R^2$  は、

(1) 水素原子、

(2)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (e)  $R^b - S -$ 、
- (f)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (g)  $R^b - CO - O -$ 、
- (h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (i)  $R^b - NR^b -$ 、
- (j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$
- (k) フェニル基、
- (l) 5 ~ 6 員飽和複素環基、
- (m) ヒドロキシ基、及び
- (n) アミノ基

20

30

40

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は 0 から 2 の整数を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、

(3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

50

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい  
炭素数 5 ~ 6 の非芳香族環状炭化水素基又は 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は  
(4)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)  
からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい

フェニル基であるか、あるいは、

$R^1$  および  $R^2$  は、これらが隣接する N および C と一緒になって、5 ~ 8 員含窒素非芳香族複素環を形成してもよく、

$X^1$  は、

O、又は NH であり、および

$R^{2Z}$  は、

$C_{1-6}$  アルキル基である

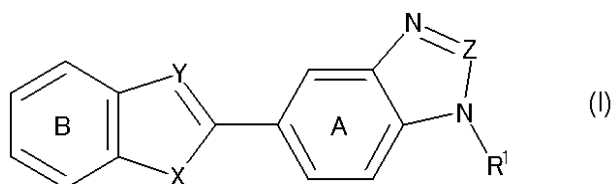
前記 [ 9 ] に記載の剤。

[ 11 ]

脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害の治療、または予防剤である、前記 [ 9 ] に記載の剤。

[ 12 ]

式



[ 式中、

Z は N、又は  $C - R^2$  を表し、

X は、

$N - R^3$ 、O、又は S を表し、

Y は、

$C - R^4$ 、又は N を表し、

$R^1$  は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表し、

$R^2$  は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表し、

$R^3$  は、水素原子、又は置換基を表し、

$R^4$  は、水素原子、又は置換基を表し、

環 A は、

置換されていてもよいベンゼン環を表し、

環 B は、

置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防方法、又は理学療法効果の促進方法。

[ 13 ]

神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、又は理学療法効果の促進剤を製造するための、式

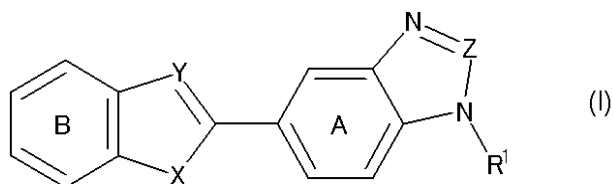
10

20

30

40

50



[ 式中、  
 Z は N、又は C - R<sup>2</sup> を表し、  
 X は、  
 N - R<sup>3</sup>、O、又は S を表し、  
 Y は、  
 C - R<sup>4</sup>、又は N を表し、  
 R<sup>1</sup> は、  
 水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基  
 を表し、  
 R<sup>2</sup> は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい  
 環状基を表し、  
 R<sup>3</sup> は、水素原子、又は置換基を表し、  
 R<sup>4</sup> は、水素原子、又は置換基を表し、  
 環 A は、  
 置換されていてもよいベンゼン環を表し、  
 環 B は、  
 置換されていてもよいベンゼン環を表す。 ]

10

20

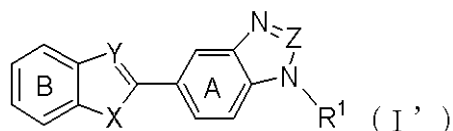
で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物の使用。

【 0 0 0 8 】

また、本発明は、以下の [ 1 ' ] ~ [ 4 ' ] 等を提供するものである。

[ 1 ' ]

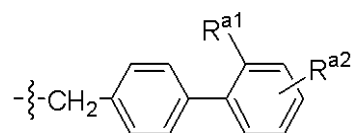
式



30

[ 式中、  
 R<sup>1</sup> は、  
 置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基を表し；  
 X は、  
 N - R<sup>3</sup> ( R<sup>3</sup> は、水素原子、又は置換基を表す。 )、O、又は S を表し；  
 Y は、  
 C - R<sup>4</sup> ( R<sup>4</sup> は、水素原子、又は置換基を表す。 )、又は N を表し；  
 Z は、  
 N、又は C - R<sup>2</sup> ( R<sup>2</sup> は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置  
 換されていてもよい環状基を表す。 ) を表し；及び  
 環 A 及び環 B は独立して、置換されていてもよいベンゼン環を表す。  
 但し、  
 R<sup>1</sup> は、式

40



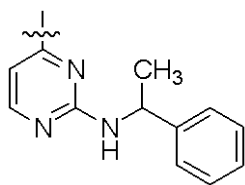
( 式中、R<sup>a 1</sup> は、カルボキシ基、シアノ基、1 H - テトラゾリル基、1 - トリフェニル  
 メチル - テトラゾリル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、R<sup>a 2</sup> は、水素原子、フ

50

ッ素原子、塩素原子、又は臭素原子を表す。)で表される基ではない。

更に、但し、

R<sup>1</sup> は、



ではない。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物。

10

(但し、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1-ブチル-1'-(3-フェニルプロピル)-  
-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1-ブチル-1'-(2-フラニルメチル)-  
-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1-ブチル-1'-シクロペンチル-,  
メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-(2-フラニルメチル)-1-(1-メチ  
ルエチル)-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-[(4-メトキシフェニル)メチル]-  
1-(1-メチルエチル)-, メチル エステル、

20

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-シクロペンチル-1-(2-フラニル  
メチル)-2'-フェニル-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-シクロペンチル-1-(2-フラニル  
メチル)-2'-[4-(メチルチオ)フェニル]-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 2'-シクロヘキシル-1'-シクロペン  
チル-1-(2-フラニルメチル)-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-シクロペンチル-1-(2-フラニル  
メチル)-2'-(3-チエニル)-, メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1'-シクロペンチル-2'-[4-(メチル  
チオ)フェニル]-1-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-, メチル エステル、

30

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 2'-(4-クロロフェニル)-1'-シクロ  
ペンチル-1-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-, メチル エステル、

2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール, 6-フェニル-1,1'-ビス(フェニルメチル)-、

2,5':2',5''-Ter-1H-ベンゾイミダゾール, 6-フェニル-1,1',1''-トリス(フェニルメチ  
ル)-、

2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール, 1,1',2'-トリス(フェニルメチル)-、

2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール, 2'-(3-クロロフェニル)-1'-[(2,5-ジフルオロフェニ  
ル)メチル]-1-(フェニルメチル)-、

ベンゾチアゾール, 2-(2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-, 4-  
メチルベンゼンスルホナート (1:1)、

40

ベンゾチアゾール, 2-(2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-、

ベンゾオキサゾール, 2-(2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-、

2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール, 2'-メチル-1'-フェニル-、

2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール, 1-エチル-2'-メチル-1'-フェニル-、

ベンゾオキサゾール, 2-(2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-, 4  
-メチルベンゼンスルホナート (1:1)、

[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸, 4'-[(1,7'-ジメチル-2'-プロピル[2,5'-ビ-1H-ベン  
ゾイミダゾール]-1'-イル)メチル]-, 1,1'-ジメチルエチル エステル、

[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸, 4'-[(1,7'-ジメチル-2'-プロピル[2,5'-ビ-1H-ベン

50

- ゾイミダゾール]-1'-イル)メチル]-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-シクロペンチル-1'-(1-メチルエチル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-(2-メトキシエチル)-1'-(2-メチルプロピル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1'-(1-メチルエチル)-1-(2-メチルプロピル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1'-ブチル-1-(2-メチルプロピル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-(2-メトキシエチル)-1'-(1-メチルエチル)-， メチル エステル、  
 フェノール， 4-[1,1'-ジメチル-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)][2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-2'-イル]-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-4,4',7,7'-テトラオール， 2'-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1,1'-ジメチル-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-4,4',7,7'-テトラオール， 2'-(4-ヒドロキシフェニル)-1,1'-ジメチル-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール， 4',7'-ジメトキシ-2'-(メトキシメチル)-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-2'-メタノール， 4',7'-ジメトキシ-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-4',7'-ジオール， 2'-(ヒドロキシメチル)-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-2'-メタノール， 4',7'-ジメトキシ-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-， 2'-アセタート、  
 2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール， 2'-(クロロメチル)-4',7'-ジメトキシ-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-2'-メタノール， 7'-ヒドロキシ-4'-メトキシ-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-4',7'-ジオール， 2'-(クロロメチル)-1'-メチル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-、  
 2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール， 2'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1-(フェニルメチル)-、  
 2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール， 2'-(3-クロロフェニル)-1-(フェニルメチル)-1'-[2-[(フェニルメチル)チオ]エチル]-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-6-カルボキシミドアミド， 2'-(4-フルオロフェニル)-1'-メチル-N-(1-メチルエチル)-、  
 1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキシミドアミド， 2-[4-[1'-ブチル-6-[イミノ[(1-メチルエチル)アミノ]メチル][2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-2'-イル]フェニル]-N-(1-メチルエチル)-、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-ブチル-2'-(2-フルオロフェニル)-1'-(1-メチルエチル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-ブチル-2'-シクロヘキシル-1'-(1-メチルエチル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-ブチル-1'-(1-メチルエチル)-2'-(3-チエニル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-ブチル-1'-(1-メチルエチル)-2'-(4-ニトロフェニル)-， メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸， 1-ブチル-1'-(1-メチルエチル)-2'-フェニル-， メチル エステル、

[2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 2'-(2-プロモフェニル)-1-ブチル-1'-(1-メチルエチル)-, メチル エステル、  
 [2,5'-ビ-1H-ベンゾイミダゾール]-5-カルボン酸, 1-ブチル-1'-(1-メチルエチル)-, メチル エステル、  
 ベンゾオキサゾール, 2-(1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-、  
 ベンゾオキサゾール, 2-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-、  
 ベンゾチアゾール, 2-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-、および  
 ベンゾチアゾール, 2-(1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-  
 を除く)。

[ 2 ' ]

R<sup>1</sup> は

a) 6 員の環状基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の非環状炭化水素基、または  
 b) ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、及び C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ - カルボニル基から選  
 択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 6 ~ 10 員の環状基  
 であり、

X が、N - R<sup>3</sup> ( R<sup>3</sup> は、水素原子、又は R<sup>a</sup> - O - C O - ( R<sup>a</sup> は C<sub>1</sub> - 6 アルキル基  
 である。 ) )、O、又は S であり、

Y が、CH、又は N であり、

Z が、N、又は C - R<sup>2</sup>

( 式中、R<sup>2</sup> は、

a) 水素原子、

b)

(1) ハロゲン原子、

(2) R<sup>b</sup> - O - 、

(3) R<sup>b</sup> - C O - 、

(4) R<sup>b</sup> - C O - O - 、および

(5) R<sup>b</sup> - N R<sup>b</sup> -

( 式中、各 R<sup>b</sup> は、同一または異なって、水素原子、1 個のフェニル基で置換されてい  
 てもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を表す。 )

から選択される 1 個以上 ( 好ましくは 1 ~ 3 個 ) の置換基で

置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、又は

c) 5 ~ 6 員の環状基

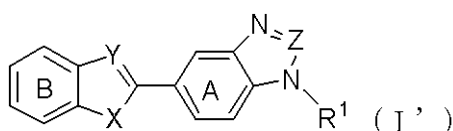
であり、

環 A がベンゼン環であり、および

環 B がハロゲン原子、ニトロ基、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、およびアミノ基から選択される 1  
 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である前記 [ 1 ' ] に記載の化合物。

[ 3 ' ]

式



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、または置換されていてもよい環状基  
 を表し；

X は、

N - R<sup>3</sup> ( R<sup>3</sup> は、水素原子、又は置換基を表す。 )、O、又は S を表し；

Y は、

C - R<sup>4</sup> ( R<sup>4</sup> は、水素原子、又は置換基を表す。 )、又は N を表し；

10

20

30

40

50

Z は、

N、又は  $C - R^2$  ( $R^2$  は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表す。) を表し；及び

環 A 及び環 B は独立して、置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物(以下、化合物(I'))と称する場合がある。化合物(I')については、上記化合物(I)の説明によって、同様に理解される。)を有効成分として含有する、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療、若しくは予防剤、又は理学療法効果の促進剤。

[ 4 ' ]

脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害の治療、または予防剤である、前記[ 3 ' ]に記載の剤。

10

【発明の効果】

【 0 0 0 9 】

本発明により、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療または予防等に有効な低分子化合物の提供が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図 1】梗塞体積を示すグラフ(試験例 2)。

【図 2】運動神経伝達速度(MNCV)の潜時の遅延を示すグラフ(試験例 3)。

【発明を実施するための形態】

20

【 0 0 1 1 】

以下、本発明を詳細に説明する。

【 0 0 1 2 】

以下に、本明細書中で用いられる用語を説明する。

【 0 0 1 3 】

「アリール(基)」としては、例えば、 $C_{6-14}$  アリール(基)が挙げられる。「 $C_{6-14}$  アリール(基)」としては、フェニル、ナフチル、およびアントリルが挙げられる。

【 0 0 1 4 】

「ヘテロアリール(基)」としては、例えば、5～6員のヘテロアリール(基)が挙げられる。「5～6員のヘテロアリール(基)」としては、例えば、環構成原子として、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選択される1～3個(好ましくは1～2個)のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール(基)が挙げられる。

30

「環構成原子として、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選択される1～3個(好ましくは1～2個)のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール(基)」としては、例えば、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル、およびトリアジニル等が挙げられる。

40

50

## 【 0 0 1 5 】

「シクロアルキル（基）」としては、例えば、 $C_{3-10}$  シクロアルキル（基）が挙げられる。

「 $C_{3-10}$  シクロアルキル（基）」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、およびアダマンチルが挙げられる。

## 【 0 0 1 6 】

「シクロアルケニル（基）」としては、例えば、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル（基）が挙げられる。

「 $C_{3-10}$  シクロアルケニル（基）」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、およびシクロデセニルが挙げられる。

## 【 0 0 1 7 】

「シクロアルカジエニル（基）」としては、例えば、 $C_{4-10}$  シクロアルカジエニル基が挙げられる。

「 $C_{4-10}$  シクロアルカジエニル基」としては、例えば、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタジエニル、シクロノナジエニル、およびシクロデカジエニルが挙げられる。

## 【 0 0 1 8 】

「非芳香族複素環基」としては、5～6員の非芳香族複素環基が挙げられる。「5～6員の非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、および窒素原子から選択される1～3個（好ましくは1～2個）のヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族複素環基が挙げられる。

「環構成原子として、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、および窒素原子から選択される1～3個（好ましくは1～2個）のヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族複素環基」としては、例えば、

ピロリジニル（例、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル）、

ピペリジニル（例、ピペリジノ、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル）、

モルホリニル（例、モルホリノ）、

チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、

ピペラジニル（例、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、3 - ピペラジニル）、

ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン - 1 - イル）、

オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン - 2 - イル）、

チアゾリジニル（例、チアゾリジン - 2 - イル）、

イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 3 - イル）、

オキサゾリニル（例、オキサゾリン - 2 - イル）、

チアゾリニル（例、チアゾリン - 2 - イル）、

イミダゾリニル（例、イミダゾリン - 2 - イル、イミダゾリン - 3 - イル）、

ジオキソリル（例、1, 3 - ジオキソール - 4 - イル）、ジオキソラニル（例、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル）、

ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル）、

ピラニル（例、4 - ピラニル）、

テトラヒドロピラニル（例、2 - テトラヒドロピラニル、3 - テトラヒドロピラニル、4 - テトラヒドロピラニル）、

チオピラニル（例、4 - チオピラニル）、

テトラヒドロチオピラニル（例、2 - テトラヒドロチオピラニル、3 - テトラヒドロチオピラニル、4 - テトラヒドロチオピラニル）、

1 - オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1 - オキシドテトラヒドロチオピラン - 4

10

20

30

40

50

- イル)、

1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオピラニル (例、1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオピラン - 4 - イル)、

テトラヒドロフリル (例、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル)、

ピラゾリジニル (例、ピラゾリジン - 1 - イル、ピラゾリジン - 3 - イル)、

ピラゾリニル (例、ピラゾリン - 1 - イル)、

テトラヒドロピリミジニル (例、テトラヒドロピリミジン - 1 - イル)、

ジヒドロトリアゾリル (例、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)、および

テトラヒドロトリアゾリル (例、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)、

ジヒドロオキサゼピニル等が挙げられる。

#### 【0019】

「アルキル (基)」としては、例えば、 $C_1 - 6$  アルキル (基) が挙げられる。「 $C_1 - 6$  アルキル (基)」としては、例えば、メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

#### 【0020】

「アルケニル (基)」としては、例えば、 $C_2 - 6$  アルケニル (基) が挙げられる。「 $C_2 - 6$  アルケニル (基)」としては、例えば、ビニル、2 - プロペニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1, 3 - ブタジエニルが挙げられる。

「アルキニル (基)」としては、例えば、 $C_2 - 6$  アルキニル (基) が挙げられる。「 $C_2 - 6$  アルキニル (基)」としては、例えば、エチニル、2 - プロピニル、および 2 - ペンテン - 4 - イニルが挙げられる。

「アルキレン (鎖)」としては、例えば、 $C_1 - 3$  アルキレン (鎖) が挙げられる。 $C_1 - 3$  アルキレン (鎖) としては、例えば、メチレン、エチレン、およびトリメチレンが挙げられる。

#### 【0021】

「ハロゲン (原子)」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が挙げられる。

#### 【0022】

「アルコキシ (基)」としては、例えば、 $C_1 - 6$  アルコキシ (基) が挙げられる。

「 $C_1 - 6$  アルコキシ (基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n* - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n* - ブチルオキシ、*sec* - ブチルオキシ、*tert* - ブチルオキシ、*n* - ペンチルオキシ、および *n* - ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

$C_1 - 6$  アルコキシ (基) は、すなわち、 $R^a - O - (R^a \text{ は、} C_1 - 6 \text{ アルキル (基)})$  である。

#### 【0023】

「アルコキシ - カルボニル (基)」としては、例えば、 $C_1 - 6$  アルコキシ - カルボニル (基) が挙げられる。

「 $C_1 - 6$  アルコキシ - カルボニル (基)」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n* - プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*n* - ブチルオキシカルボニル、*sec* - ブチルオキシカルボニル、*tert* - ブチルオキシカルボニル、*n* - ペンチルオキシカルボニル、および *n* - ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

$C_1 - 6$  アルコキシ - カルボニル (基) は、すなわち、 $R^a - O - CO - (R^a \text{ は、} C_1 - 6 \text{ アルキル (基)})$  である。

#### 【0024】

特に記載の無い限り、これらの用語が単語の一部として用いられる場合も、これらの例

10

20

30

40

50

示は同様に用いられる。

【 0 0 2 5 】

以下に、式 ( I ) 中で用いられる記号を説明する。

【 0 0 2 6 】

$R^1$  は、

水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表す。

【 0 0 2 7 】

$R^1$  で表される「置換されていてもよい非環状炭化水素基」の「非環状炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基が挙げられる。

10

当該「アルキル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「アルケニル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「アルキニル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

なかでも、アルキル基が好ましく、 $C_{1-6}$  アルキル基がより好ましい。

$R^1$  で表される「置換されていてもよい非環状炭化水素基」の「非環状炭化水素基」は、1個以上（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 8 】

当該置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4)  $R^a - CO -$ 、

(5)  $R^a - CO - O -$ 、

(6)  $R^a - CO - NR^a -$ 、

(7)  $R^a - O -$ 、

(8)  $R^a - O - CO -$ 、

(9)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、

(10)  $R^a - S -$ 、

(11)  $R^a - SO -$ 、

(12)  $R^a - SO_2 -$ 、

(13)  $R^a - NR^a -$ 、

(14)  $R^a - S - NR^a -$ 、

(15)  $R^a - SO - NR^a -$ 、

(16)  $R^a - SO_2 - NR^a -$ 、

(17)  $R^a - NR^a -$ 、

(18)  $R^a - NR^a - CO -$ 、

(19)  $R^a - NR^a - CO - NR^a -$ 、

(20)  $R^a - NR^a - S -$ 、

(21)  $R^a - NR^a - SO -$ 、

(22)  $R^a - NR^a - SO_2 -$ 、

(23)  $R^a - NR^a - S - NR^a -$ 、

(24)  $R^a - NR^a - SO - NR^a -$ 、

(25)  $R^a - NR^a - SO_2 - NR^a -$ 、

(26) 置換されていてもよい環状基、

(27)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、および

(28)  $R^a - NR^a - CS - NR^a - L -$

(これらの式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子およびフェニル基から選択される1個以上（好ましくは、1～3個）の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。）が挙げられる。

当該「ハロゲン原子」としては、前記で例示したものが挙げられる。

20

30

40

50

当該「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「置換されていてもよい環状基」としては、後記で例示する、 $R^1$ で表される「置換されていてもよい環状基」と同様のものが挙げられる。

前記置換基としては、なかでも、

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^a - O -$ 、
- (c)  $R^a - O - CO -$ 、
- (d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、
- (e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、
- (f)  $R^a - S -$ 、
- (g)  $R^a - SO_2 -$ 、
- (h)  $R^a - CO - O -$ 、
- (i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、
- (j)  $R^a - NR^a -$ 、
- (k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、
- (l) 5～6員の環状基、
- (m) カルボキシ基、
- (n) ヒドロキシ基、
- (o) アミノ基、
- (p) 複素環 - カルボニル基、
- (q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$

10

20

(これらの式中、各 $R^a$ は、同一または異なって、ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

が好ましく、

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^a - O -$ 、
- (c)  $R^a - O - CO -$ 、
- (d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、
- (e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、
- (f)  $R^a - CO - O -$ 、
- (g)  $R^a - CO - NR^a -$ 、
- (h)  $R^a - NR^a -$ 、
- (i)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、
- (j) 5～6員の環状基

30

(式中、各 $R^a$ は、同一または異なって、1個以上のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

がより好ましい。

また、 $R^1$ で表される「置換されていてもよい非環状炭化水素基」の「非環状炭化水素基」は、無置換であることもまた、好ましい。

40

#### 【0029】

$R^1$ で表される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、例えば、アリール基（芳香族炭素環基）および非芳香族環状炭化水素基（脂環式炭化水素基）等の炭素環基；ヘテロアリール基（芳香族複素環基）、および非芳香族複素環基等の複素環基；ならびにこれらの縮合環基等が挙げられる。

当該「アリール基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「ヘテロアリール基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、およびシクロアルカジエニル基が挙げられる。

当該「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、および「シクロアルカジエニル基」としては、それぞれ前記で例示したものが挙げられる。

50

当該「非芳香族複素環基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

前記環状基としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{4-10}$ シクロアルカジエニル等の炭素数3～10の脂環式炭化水素基、または5～6員非芳香族複素環基が好ましい。

#### 【0030】

$R^1$ で表される「置換されていてよい環状基」の「環状基」は、1個以上（好ましくは、1～3個）の置換基で置換されていてよい。

当該置換基としては、例えば、

(1)ハロゲン原子、

(2)ニトロ基、

(3)シアノ基、

(4)1個以上（好ましくは、1～3個）のハロゲン原子で置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(5)1個以上（好ましくは、1～3個）のハロゲン原子で置換されていてよい $C_{1-6}$ アルケニル基、

(6)1個以上（好ましくは、1～3個）のハロゲン原子で置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキニル基、

(7) $R^a-CO-L-$ 、

(8) $R^a-CO-O-L-$ 、

(9) $R^a-CO-NR^a-L-$ 、

(10) $R^a-O-L-$ 、

(11) $R^a-O-CO-L-$ 、

(12) $R^a-O-CO-NR^a-L-$ 、

(13) $R^a-S-L-$ 、

(14) $R^a-SO-L-$ 、

(15) $R^a-SO_2-L-$ 、

(16) $R^a-NR^a-L-$ 、

(17) $R^a-S-NR^a-L-$ 、

(18) $R^a-SO-NR^a-L-$ 、

(19) $R^a-SO_2-NR^a-L-$ 、

(20) $R^a-NR^a-L-$ 、

(21) $R^a-NR^a-CO-L-$ 、

(22) $R^a-NR^a-CO-NR^a-L-$ 、

(23) $R^a-NR^a-S-L-$ 、

(24) $R^a-NR^a-SO-L-$ 、

(25) $R^a-NR^a-SO_2-L-$ 、

(26) $R^a-NR^a-S-NR^a-L-$ 、

(27) $R^a-NR^a-SO-NR^a-L-$ 、

(28) $R^a-NR^a-SO_2-NR^a-L-$ 、

(29) $R^a-O-CO-C_2H_4-CO-NH-$ 、および

(30) $R^a-NR^a-CS-NR^a-L-$

（これらの式中、各 $R^a$ は、同一または異なって、水素原子、または1個以上（好ましくは、1～3個）のハロゲン原子で置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキル基を表し、 $L$ は、結合手またはアルキレン鎖を表す。）が挙げられる。

#### 【0031】

当該「ハロゲン原子」、「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{1-6}$ アルケニル基」、「 $C_{1-6}$ アルキニル基」、および「アルキレン鎖」としては、それぞれ前記で例示したものが挙げられる。

前記非芳香族環状炭化水素基（特に、炭素数3～10の脂環式炭化水素基）および前記非芳香族複素環基（特に、5～6員非芳香族複素環基）の置換基としては、なかでも、

10

20

30

40

50

- (a) オキシ基、
- (b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基、
- (c) ヒドロキシ基

が好ましく、

- (a) オキシ基、
- (b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基

がより好ましい。

また、前記アリール基（特に、フェニル基）の置換基としては、なかでも、

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

（これらの式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。）が好ましい。

【0032】

$R^1$  は、

好ましくは、例えば、

- (1) 水素原子、
- (2)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^a - O -$ 、
- (c)  $R^a - O - CO -$ 、
- (d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、
- (e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、
- (f)  $R^a - S -$ 、
- (g)  $R^a - SO_2 -$ 、
- (h)  $R^a - CO - O -$ 、
- (i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、
- (j)  $R^a - NR^a -$ 、
- (k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、
- (l) 5 ~ 6 員の環状基、
- (m) カルボキシ基、
- (n) ヒドロキシ基、
- (o) アミノ基、
- (p) 複素環 - カルボニル基、
- (q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$

（式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。）

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

、

- (4)
- (a) オキシ基、
- (b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基、及び
- (c) ヒドロキシ基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は

(5) ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換されていてもよい芳香族炭化水素環基であり、

より好ましくは、例えば、

10

20

30

40

50

(1)  $C_{3-6}$  アルキル基、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^a - O -$ 、

(c)  $R^a - O - CO -$ 、

(d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、

(e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、

(f)  $R^a - CO - O -$ 、

(g)  $R^a - CO - NR^a -$ 、

(h)  $R^a - NR^a -$ 、

(i)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、及び

(j) 炭素数 5 ~ 6 の炭素環基

(式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、又は、

(3)

(a) オキシ基、及び

(b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、

(4) ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換された芳香族炭化水素環基であり、

更に好ましくは、例えば、5 ~ 6 員非芳香族複素環基である。

【0033】

また、本発明の別の態様においては、 $R^1$  は、好ましくは、例えば、

a) 6 員の環状基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の非環状炭化水素基、または

b)

(1) ハロゲン原子、

(2) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、及び

(3) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基

から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員の環状基であり、より好ましくは、例えば、

a) 6 員の環状基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の非環状炭化水素基、または

b) ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基から選択される 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）の置換基で置換されていてもよい 6 ~ 10 員の環状基であり、更に好ましくは、例えば、

a) 6 員の環状基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、または

b) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）の  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい 6 員の環状基である。

【0034】

X は、 $N - R^3$  ( $R^3$  は、水素原子、又は置換基を表す。)、O、又は S を表す。

【0035】

$R^3$  で表される置換基としては、例えば、

(1) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(2) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルケニル基、

(3) 1 個以上（好ましくは、1 ~ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$

10

20

30

40

50

アルキニル基、

- (4)  $R^a - CO - L -$ 、
- (5)  $R^a - CO - O - L -$ 、
- (6)  $R^a - CO - NR^a - L -$ 、
- (7)  $R^a - O - L -$ 、
- (8)  $R^a - O - CO - L -$ 、
- (9)  $R^a - O - CO - NR^a - L -$ 、
- (10)  $R^a - S - L -$ 、
- (11)  $R^a - SO - L -$ 、
- (12)  $R^a - SO_2 - L -$ 、
- (13)  $R^a - NR^a - L -$ 、
- (14)  $R^a - S - NR^a - L -$ 、
- (15)  $R^a - SO - NR^a - L -$ 、
- (16)  $R^a - SO_2 - NR^a - L -$ 、
- (17)  $R^a - NR^a - L -$ 、
- (18)  $R^a - NR^a - CO - L -$ 、
- (19)  $R^a - NR^a - CO - NR^a - L -$ 、
- (20)  $R^a - NR^a - S - L -$ 、
- (21)  $R^a - NR^a - SO - L -$ 、
- (22)  $R^a - NR^a - SO_2 - L -$ 、
- (23)  $R^a - NR^a - S - NR^a - L -$ 、
- (24)  $R^a - NR^a - SO - NR^a - L -$ 、および
- (25)  $R^a - NR^a - SO_2 - NR^a - L -$

10

20

(式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、水素原子、または 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、L は、結合手またはアルキレン鎖を表す。) が挙げられる。

当該「ハロゲン原子」、「 $C_{1-6}$  アルキル基」、「 $C_{1-6}$  アルケニル基」、「 $C_{1-6}$  アルキニル基」、および「アルキレン鎖」としては、それぞれ前記で例示したものが挙げられる。

30

#### 【0036】

X は、より好ましくは、例えば、 $N - R^3$  ( $R^3$  は、水素原子、又は  $R^a - O - CO -$  ( $R^a$  は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) である。) 、O、又は S である。

X は、更に好ましくは、NH、O、又は S である。

#### 【0037】

Y は、 $C - R^4$  ( $R^4$  は、水素原子、又は置換基を表す。) 、又は N を表す。

#### 【0038】

$R^4$  で表される置換基としては、例えば、

- (1) 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (2) 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルケニル基、
- (3) 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキニル基、
- (4)  $R^a - CO - L -$ 、
- (5)  $R^a - CO - O - L -$ 、
- (6)  $R^a - CO - NR^a - L -$ 、
- (7)  $R^a - O - L -$ 、
- (8)  $R^a - O - CO - L -$ 、
- (9)  $R^a - O - CO - NR^a - L -$ 、
- (10)  $R^a - S - L -$ 、

40

50

- (11)  $R^a - SO - L -$ 、
- (12)  $R^a - SO_2 - L -$ 、
- (13)  $R^a - NR^a - L -$ 、
- (14)  $R^a - S - NR^a - L -$ 、
- (15)  $R^a - SO - NR^a - L -$ 、
- (16)  $R^a - SO_2 - NR^a - L -$ 、
- (17)  $R^a - NR^a - L -$ 、
- (18)  $R^a - NR^a - CO - L -$ 、
- (19)  $R^a - NR^a - CO - NR^a - L -$ 、
- (20)  $R^a - NR^a - S - L -$ 、
- (21)  $R^a - NR^a - SO - L -$ 、
- (22)  $R^a - NR^a - SO_2 - L -$ 、
- (23)  $R^a - NR^a - S - NR^a - L -$ 、
- (24)  $R^a - NR^a - SO - NR^a - L -$ 、および
- (25)  $R^a - NR^a - SO_2 - NR^a - L -$

10

(式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、水素原子、または 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $L$  は、結合手またはアルキレン鎖を表す。) が挙げられる。

当該「ハロゲン原子」、「 $C_{1-6}$  アルキル基」、「 $C_{1-6}$  アルケニル基」、「 $C_{1-6}$  アルキニル基」、および「アルキレン鎖」としては、それぞれ前記で例示したものが

20

#### 【0039】

$Y$  は、より好ましくは、例えば、 $CH$ 、又は  $N$  である。

$Y$  は、更に好ましくは、 $N$  である。

#### 【0040】

$Z$  は  $N$ 、又は  $C - R^2$  を表す。

$R^2$  は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表す。

本発明の化合物において、好ましくは、 $Z$  は、 $C - R^2$  である。

#### 【0041】

30

$R^2$  で表される「置換されていてもよい非環状炭化水素基」の「非環状炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基が挙げられる。

当該「アルキル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「アルケニル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「アルキニル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

#### 【0042】

$R^2$  で表される「置換されていてもよい非環状炭化水素基」の「非環状炭化水素基」は、1 個以上 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0043】

当該置換基としては、例えば、

40

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4)  $R^b - CO -$ 、
- (5)  $R^b - CO - O -$ 、
- (6)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (7)  $R^b - O -$ 、
- (8)  $R^b - O - CO -$ 、
- (9)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (10)  $R^b - S -$ 、

50

- (11)  $R^b - SO -$ 、
- (12)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (13)  $R^b - NR^b -$ 、
- (14)  $R^b - S - NR^b -$ 、
- (15)  $R^b - SO - NR^b -$ 、
- (16)  $R^b - SO_2 - NR^b -$ 、
- (17)  $R^b - NR^b -$ 、
- (18)  $R^b - NR^b - CO -$ 、
- (19)  $R^b - NR^b - CO - NR^b -$ 、
- (20)  $R^b - NR^b - S -$ 、
- (21)  $R^b - NR^b - SO -$ 、
- (22)  $R^b - NR^b - SO_2 -$ 、
- (23)  $R^b - NR^b - S - NR^b -$ 、
- (24)  $R^b - NR^b - SO - NR^b -$ 、および
- (25)  $R^b - NR^b - SO_2 - NR^b -$

10

(これらの式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子およびフェニル基から選択される 1 個以上 (好ましくは、1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。) が挙げられる。

当該「ハロゲン原子」としては、前記で例示したものが挙げられる。

当該「 $C_{1-6}$  アルキル基」としては、前記で例示したものが挙げられる。

20

前記置換基としては、なかでも、例えば

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (e)  $R^b - CO - O -$ 、
- (f)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (g)  $R^b - NR^b -$ 、
- (h)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$
- (i) フェニル、
- (j) 5 ~ 6 員飽和複素環基、及び
- (k) ヒドロキシ、
- (l) アミノ、

30

(これらの式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は 0 から 2 の整数を表す。)

が好ましく、

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、及び
- (e)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (f)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$

40

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は 0 から 2 の整数を表す。)

がより好ましい。

#### 【0044】

$R^2$  で表される「置換されていてもよい環状基」としては、 $R^1$  で表される「置換されていてもよい環状基」と同様のものが挙げられる。

$R^2$  は、好ましくは、例えば

- (1) 水素原子、

50

(2)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、
- (e)  $R^b - S -$ 、
- (f)  $R^b - SO_2 -$ 、
- (g)  $R^b - CO - O -$ 、
- (h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (i)  $R^b - NR^b -$ 、
- (j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$
- (k) フェニル基、
- (l) 5～6員飽和複素環基、
- (m) ヒドロキシ基、及び

10

(n) アミノ基 (式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は0から2の整数を表す。) からなる群から選択される1個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、

(3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

20

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。) からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい炭素数5～6の非芳香族環状炭化水素基又は5～6員非芳香族複素環基、又は

(4)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

30

(式中、 $R^c$  は、同一または異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。) からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、より好ましくは、

(1) 水素原子、

(2)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^b - O -$ 、
- (c)  $R^b - O - CO -$ 、
- (d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、及び
- (e)  $R^b - CO - NR^b -$ 、
- (f)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$

40

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、 $n$  は0から2の整数を表す。) からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、又は、

(3)

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、

50

(c)  $R^c - O - CO -$ 、及び

(d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$ は、同一または異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。) からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい炭素数5～6の非芳香族環状炭化水素基又は5～6員非芳香族複素環基である。

【0045】

また、本発明の別の態様においては、Zは、好ましくは、例えば、

N、又は

$C - R^2$

( $R^2$ は、

a) 水素原子、

b)

(1) ハロゲン原子、

(2)  $R^b - O -$ 、

(3)  $R^b - O - CO -$ 、

(4)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、

(5)  $R^b - CO -$ 、

(6)  $R^b - CO - O -$ 、および

(7)  $R^b - NR^b -$

(これらの式中、各 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子およびフェニル基から選択される1個以上(好ましくは、1～3個)の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

から選択される1個以上(好ましくは1～3個)の置換基で

置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は

c)

(1) ハロゲン原子、

(2)  $R^a - O -$  (式中、 $R^a$ は $C_{1-4}$ アルキル基を表す。)、

(3)  $R^a - S - L -$  (式中、 $R^a$ は、水素原子、または $C_{1-3}$ アルキル基を表し、Lは、結合手または $C_{1-2}$ アルキレン鎖である。)、および  
から選択される1個以上(好ましくは、1個)の置換基で置換されていてもよい5～6員の環状基である。)

であり、より好ましくは、例えば、N、又は $C - R^2$

( $R^2$ は、

a) 水素原子、

b)

(1) ハロゲン原子、

(2)  $R^b - O -$ 、

(3)  $R^b - CO -$ 、

(4)  $R^b - CO - O -$ 、および

(5)  $R^b - NR^b -$

(これらの式中、各 $R^b$ は、同一または異なって、水素原子、1個のフェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

から選択される1個以上(好ましくは1～3個)の置換基で

置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は

c) 5～6員の環状基である。)

である。

【0046】

環Aは、置換されていてもよいベンゼン環を表す。

【0047】

10

20

30

40

50

環 A で表される「置換されていてもよいベンゼン環」の「ベンゼン環」は 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）の置換基で置換されていてもよい。

当該置換基としては、 $R^1$  で表される「置換されていてもよい環状基」について例示した置換基と同様のものが挙げられる。

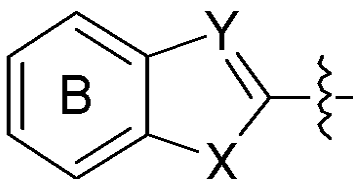
なかでも、例えば

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) ハロゲン原子で置換されていてもよい、
- (i) ニトロ基、
- (j) アリールオキシ基

が好ましい。

【0048】

環 A は、好ましくは、例えば、無置換の（すなわち、



以外に置換基を有さない）のベンゼン環である。

【0049】

環 B は、置換されていてもよいベンゼン環を表す。

【0050】

環 B で表される「置換されていてもよいベンゼン環」の「ベンゼン環」は 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）の置換基で置換されていてもよい。

当該置換基としては、 $R^1$  で表される「置換されていてもよい環状基」について例示した置換基と同様のものが挙げられる。

なかでも、例えば

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) アミド基、
- (i) アルコキシカルボニル基、
- (j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (k) ニトロ基、
- (l) アリールオキシ基

が好ましい。

環 B は、好ましくは、無置換のベンゼン環である。

【0051】

本発明の別の態様において、環 B は、好ましくは、例えば

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、

(3) 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

(4)  $R^a - O - CO - L -$ 、

(5)  $R^a - SO_2 - NR^a - L -$ 、および

(6)  $R^a - NR^a - L -$

（式中、各  $R^a$  は、同一または異なって、水素原子、または 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $L$  は、結合手である。）

から選択された 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

【0052】

環 B は、より好ましくは、例えば

(1) ハロゲン原子（好ましくは、塩素）、

(2) ニトロ基、

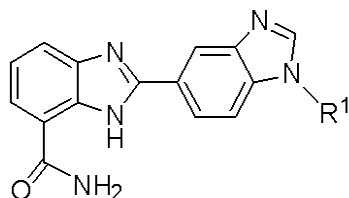
(3)  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは、メチル）、および

(4) アミノ基

から選択された 1 個以上（好ましくは、1 ～ 3 個）の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

【0053】

なお、好ましくは、化合物 (I) から、式



（式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアルキル基を表す。）

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物が除外される。

【0054】

化合物 (I) としては、上記の好ましい各部分構造、より好ましい各部分構造、および更に好ましい各部分構造の例から選択される 2 以上を組み合わせ用いられているものが、より好ましい。

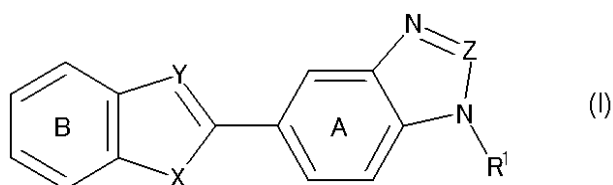
【0055】

化合物 (I) は、好ましくは、例えば、以下の化合物 A である。

なお、化合物 A は新規化合物である。

（化合物 A）

式



〔式中、

$R^1$  は、

(1)  $C_{3-6}$  アルキル基、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^a - O -$ 、

(c)  $R^a - O - CO -$ 、

(d)  $R^a - O - CO - NR^a -$ 、

10

20

30

40

50

(e)  $R^a - O - CO - C_2H_4 - CO - NH -$ 、

(f)  $R^a - S -$ 、

(g)  $R^a - SO_2 -$ 、

(h)  $R^a - CO - O -$ 、

(i)  $R^a - CO - NR^a -$ 、

(j)  $R^a - NR^a -$ 、

(k)  $R^a - NR^a - CS - NR^a -$ 、

(l) 5 ~ 6 員の環状基、

(m) カルボキシ基、

(n) ヒドロキシ基、

(o) アミノ基、

(p) 複素環 - カルボニル基、

(q)  $HO - CO - C_2H_4 - CO - NH -$

(式中、各  $R^a$  は、同一または相異なって、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、

(3)

(a) オキシ基、及び

(b)  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 10 の非芳香族環状炭化水素基または 5 ~ 6 員非芳香族複素環基、又は

(4) ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の基で置換された芳香族炭化水素環基を表し、

X は、

NH、O、又は S を表し、

Y は、

CH、又は N を表し、

Z は N、又は  $C - R^2$  を表し、

$R^2$  は、

(1) 水素原子、

(2)

(a) ハロゲン原子、

(b)  $R^b - O -$ 、

(c)  $R^b - O - CO -$ 、

(d)  $R^b - O - CO - NR^b -$ 、

(e)  $R^b - S -$ 、

(f)  $R^b - SO_2 -$ 、

(g)  $R^b - CO - O -$ 、

(h)  $R^b - CO - NR^b -$ 、

(i)  $R^b - NR^b -$ 、

(j)  $R^b - NR^b - R^b - S(O)_n -$

(k) フェニル基、

(l) 5 ~ 6 員飽和複素環基、

(m) ヒドロキシ基、及び

(n) アミノ基、

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子又は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、n は 0 から 2 の整数を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、又は  $C_{2-6}$  アルキニル基、又は、

(3)

10

20

30

40

50

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $R^c - O -$ 、
- (c)  $R^c - O - CO -$ 、及び
- (d)  $R^c - CO - NR^c -$

(式中、 $R^c$ は、同一または異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)

からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい  
炭素数 5 ~ 6 の非芳香族環状炭化水素基又は 5 ~ 6 員非芳香族複素環基  
を表し、  
環 A は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (i) ニトロ基、及び
- (j) アリールオキシ基

10

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表し、  
環 B は、

20

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) カルボキシ基、
- (d) シアノ基、
- (e) スルファモイル基、
- (f) モノアルキルアミド基、
- (g) ジアルキルアミド基、
- (h) アミド基、
- (i) アルコキシカルボニル基、
- (j) ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、
- (k) ニトロ基、及び
- (l) アリールオキシ基

30

からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。]  
で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

【0056】

化合物 A において、好ましくは、  
Z は、  
 $C - R^2$  であり、及び  
Y は、  
N である。

40

【0057】

化合物 A において、好ましくは、  
 $R^1$  は、  
5 ~ 6 員非芳香族複素環基である。

【0058】

化合物 A において、好ましくは、  
 $R^2$  は、  
 $C_{1-6}$  アルキル基である。

【0059】

50

化合物 A において、好ましくは、  
 Z は、  
 $C - R^2$  であり、  
 Y は、  
 N であり、  
 $R^1$  は、  
 5 ～ 6 員非芳香族複素環基であり、及び  
 $R^2$  は、  
 $C_{1-6}$  アルキル基である。

【0060】

10

また、化合物 (I') として、好ましくは、  
 $R^1$  は

- a) 6 員の環状基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 の非環状炭化水素基、または
- b) ハロゲン原子、1 個以上の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び  $C_{1-4}$  アルコキシ - カルボニル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 10 員の環状基

であり、  
 X が、 $N - R^3$  ( $R^3$  は、水素原子、又は  $R^a - O - CO -$  ( $R^a$  は  $C_{1-6}$  アルキル基である。))、O、又は S であり、

Y が、CH、又は N であり、

Z が、N、又は  $C - R^2$

20

(式中、 $R^2$  は、

a) 水素原子、

b)

(1) ハロゲン原子、

(2)  $R^b - O -$ 、

(3)  $R^b - CO -$ 、

(4)  $R^b - CO - O -$ 、および

(5)  $R^b - NR^b -$

(式中、各  $R^b$  は、同一または異なって、水素原子、1 個のフェニル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。)

30

から選択される 1 個以上 (好ましくは 1 ～ 3 個) の置換基で

置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、又は

c) 5 ～ 6 員の環状基

であり、

環 A が (無置換の) ベンゼン環であり、および

環 B がハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ニトロ基、およびアミノ基から選択される 1 個以上 (好ましくは 1 ～ 3 個) の置換基で置換されていてもよいベンゼン環である

化合物である。

【0061】

化合物 (I) は、薬学的に許容される塩であってもよい。かかる塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハ

40

50

ク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容される塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

10

化合物（Ⅰ）は、互変異性体を有する場合、安定構造をとる異性体が好ましいが、本発明は、これに限定されるものではなく、他の異性体を排除するものではなく、どちらも本発明の範囲内である。

また、化合物（Ⅰ）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の範囲内である。本発明の化合物に包含される。さらに、化合物（Ⅰ）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明の範囲内である。

化合物（Ⅰ）は、結晶であっても非結晶であってもよく、いずれも本発明の範囲内である。

20

同位元素（例、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識または置換された化合物（Ⅰ）も、本発明の範囲内である。

化合物（Ⅰ）は、溶媒和物（例えば、水和物など）であっても、無溶媒和物であってもよい。

#### 【0062】

以下に、化合物（Ⅰ）の製造方法を説明する。

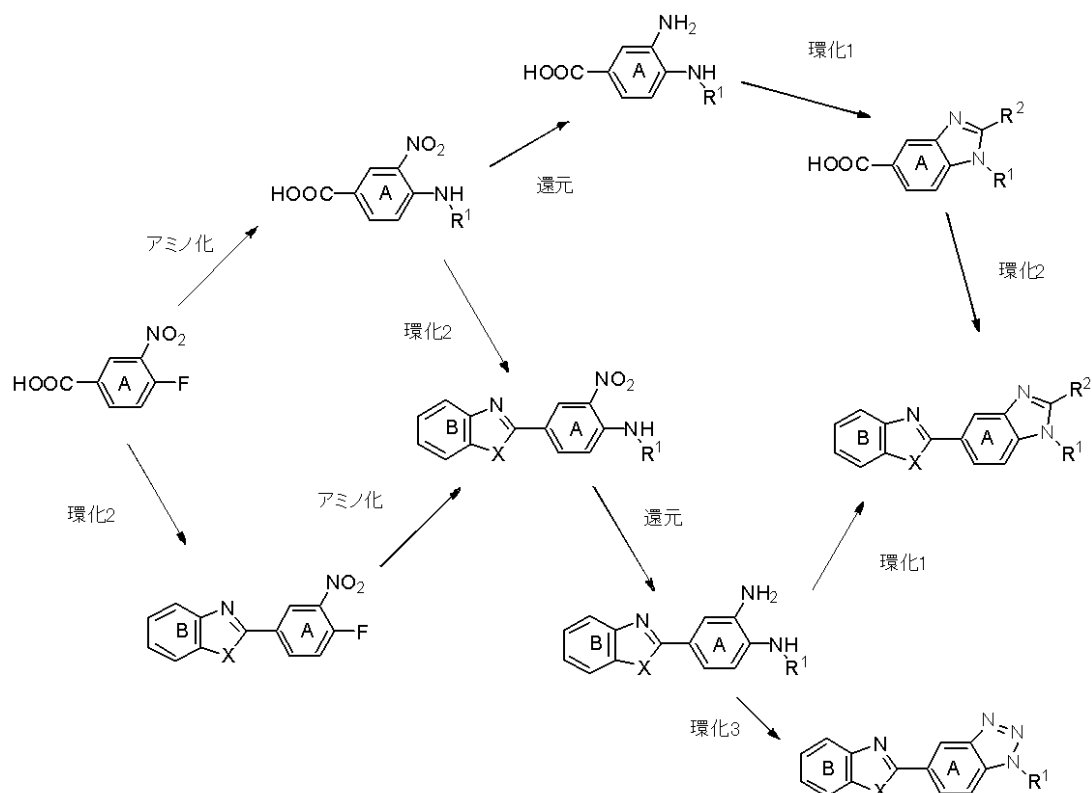
特に記載の無い限り、反応式中の化合物の各記号は、上記と同様の意味を表す。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば化合物（Ⅰ）の塩と同様のものが挙げられる。また、各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、それ自体が公知の手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。あるいは、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。

30

特に記載の無い限り、本明細書中、室温は、約10 ～ 約35 である。

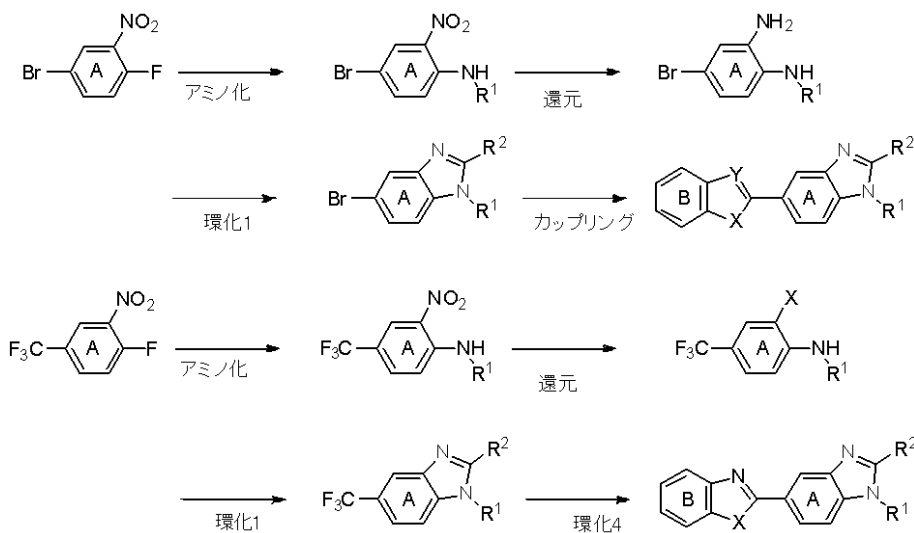
#### 【0063】

化合物（Ⅰ）は、例えば、以下のスキームに示す方法、またはそれに準じた方法によって製造することができる。



10

20



30

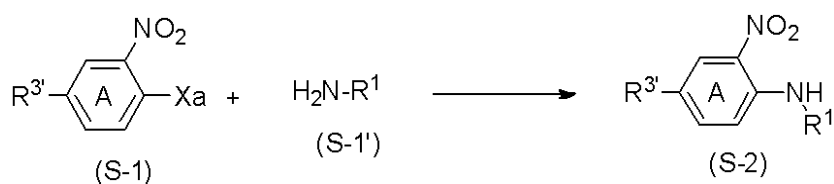
## 【 0 0 6 4 】

上記のスキーム中の工程の反応を下記に詳細に説明する。これらの反応を組み合わせることで、本発明における式 (I) で表される化合物はまたはその塩を製造することができる。

40

## 【 0 0 6 5 】

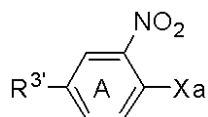
[ アミノ化 ]



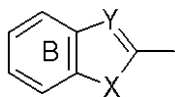
## 【 0 0 6 6 】

一般式

50



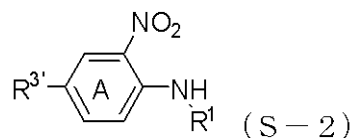
( $R^{3'}$  は、  
カルボキシル基、  
ハロゲン原子、  
トリハロメチル基、または一般式



で表される基を表し、  
 $Xa$  は脱離基を表し、  
 $X$ 、 $Y$ 、環  $A$  および環  $B$  は前記の通りである。) 10  
で表される化合物 ( $S-1$ ) と、  
一般式



( $R^1$  は前記の通りである。) 20  
で表される化合物 ( $S-1'$ ) およびその塩と  
を反応させることにより、  
一般式



( $R^1$ 、 $R^{3'}$  および環  $A$  は前記の通りである。) 30  
で表される化合物 ( $S-2$ ) を製造することができる。

#### 【0067】

$Xa$  で表される脱離基としては、例えば、  
ハロゲン原子；

置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基 (例、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、およびトリフルオロメタンスルホニルオキシ等のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基)；および置換されてもよいアリールスルホニルオキシ基 (例、ベンゼンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基、および 2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基) 等が挙げられ、特にハロゲン原子が好ましい。

#### 【0068】

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

化合物 ( $S-1'$ ) の使用量は、化合物 ( $S-1$ ) 1 モルに対し、通常 1～2 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。 40

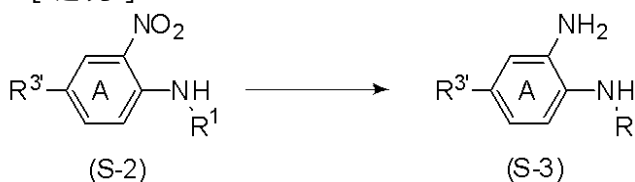
用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物類；モルホリン、ピペリジン、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミン等が挙げられる。その使用量は、化合物 ( $S-1$ ) 1 モルに対して、通常 1～2 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

溶媒としては、例えば、水；メタノール、およびエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ 50

キシドおよび N - メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が用いられ、先に記載の有機アミン類や化合物（S - 1'）を溶媒と使用してもよい。

【0069】

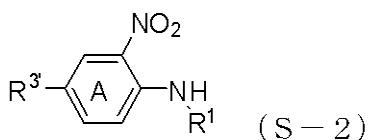
[還元]



10

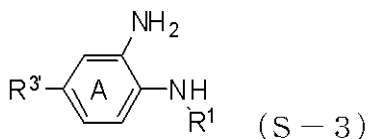
【0070】

一般式



(R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物（S - 2）を、接触還元法または金属還元試薬を用いることで、一般式



20

(R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物（S - 3）を製造することができる。

【0071】

接触還元法は、1 ~ 5 気圧の水素雰囲気下、または、場合により水素の代わりにギ酸アンモニウムを用い、金属触媒の存在下、約 0 ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲内の温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより行うことができる。

金属触媒としては、例えばパラジウム - 炭素、水酸化パラジウム - 炭素、ロジウム - 炭素、ランーニッケル、酸化白金等が挙げられ、その使用量は化合物（S - 2）に対して、通常 0.01 % ~ 100 % 重量、好ましくは 0.1 ~ 50 % 重量である。

30

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノールのようなアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；N, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

金属還元試薬を用いる場合、約 0 ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲内の温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより行うことができる。

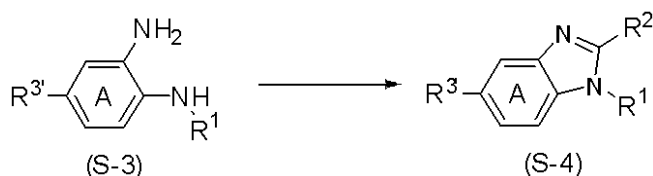
金属還元試薬としては、例えば塩化スズ（II）、還元鉄または三塩化チタン（III）等が挙げられ、その使用量は化合物（S - 2）1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

40

溶媒としては、例えば水；希塩酸；酢酸；メタノール、エタノールおよび 2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、アセトニトリルおよび N, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0072】

[環化]

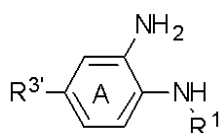


環化 1 は、酸クロライド化合物を用いた方法、カルボン酸化合物を用いた方法、アルデヒド化合物を用いた方法、トリアセタール化合物を用いた方法等の、当業者に周知の方法で行うことができる。

【 0 0 7 3 】

酸クロライド化合物を用いた場合、例えば、Zhurnal Obshchei Khimii 1962, 32(5), 1581-86 (Engl. Transl. Ver.: pp 1565-1569)に記載の方法に準じて行うことができる。

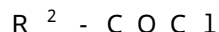
具体的には、例えば、  
一般式



( R <sup>1</sup> 、 R <sup>3</sup> ' および環 A は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 3 ) と、

一般式

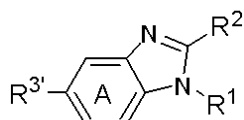


( R <sup>2</sup> は前記の通りである。 )

で表される酸クロライド化合物と

を反応させることで、

一般式



( R <sup>1</sup> 、 R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> ' および環 A は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 4 ) を製造することができる

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 2 4 時間である。

酸クロライド化合物の使用量は、化合物 ( S - 3 ) 1 モルに対し、通常 1 ～ 5 モル、好ましくは 1 ～ 2 モルである。

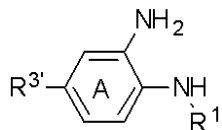
溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、アセトニトリルおよび N, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【 0 0 7 4 】

一方、カルボン酸化合物を用いた場合、例えば、Zhurnal Obshchei Khimii 1962, 32(5), 1581-86 (Engl. Transl. Ver.: pp 1565-1569)に記載の方法に準じて行うことができる。

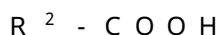
具体的には、例えば、

一般式



( R <sup>1</sup> 、 R <sup>3</sup> ' および環 A は前記の通りである。 )

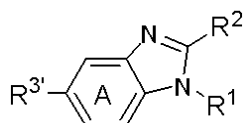
で表される化合物 (S - 3) と、  
一般式



( $R^2$  は前記の通りである。)

で表されるカルボン酸化合物と  
を反応させることで、

一般式



10

( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物 (S - 4) を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

カルボン酸化合物の使用量は、化合物 (S - 3) 1 モルに対し、通常 1～5 モル、好ましくは 1～2 モルである。

脱水縮合剤として、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸無水物；メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機スルホン酸；オキシ塩化リン、三塩化リン、五酸化二りん、硫酸、ポリリン酸、ホウ酸等の無機酸を用いてもよい。

20

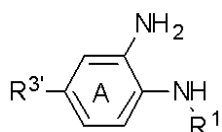
溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；またはこれらの混合溶媒等が用いられ、先に記載のカルボン酸を溶媒と使用してもよい。

【0075】

また、アルデヒド化合物を用いた場合、例えば、Synthesis 2003, No11,1683-1692に記載の方法に準じて行うことができる。

具体的には、例えば、

一般式

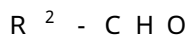


30

( $R^1$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物 (S - 3) と、

一般式

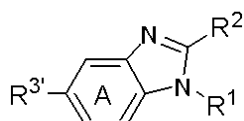


( $R^2$  は前記のとおりであり、 $R^{2'}$  はアルキル鎖を表す。)

で表されるアルデヒド化合物と

を反応させることで、

一般式



40

( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物 (S - 4) を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

アルデヒド化合物の使用量は、化合物 (S - 3) 1 モルに対し、通常 1～5 モル、好ましくは 1～2 モルである。

50

酸化剤としては、例えば *m*-クロロ過安息香酸、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、オキシソ、ベンゾフロキサン、過マンガン酸カリウム、過酸化水素、過酢酸、*tert*-ブチルヒドロパーオキサイド等があげられ、化合物(S-3) 1モルに対し、通常0.1~5モル、好ましくは0.5~2モルである。

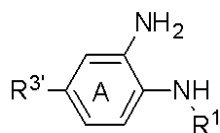
溶媒としては、例えば、水；メタノール、およびエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

【0076】

また、トリアセタール化合物を用いた場合、例えば、Synthesis 2008, (3), 387-394に記載の方法に準じて行うことができる。

具体的には、例えば、

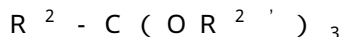
一般式



( $R^1$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物(S-3)と、

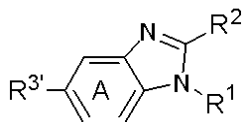
一般式



( $R^2$  は前記のとおりであり、 $R^{2'}$  はアルキル鎖を表す。)

で表されるトリアセタール化合物と

を反応させることで、一般式



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物(S-4)を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時~約24時間である。

トリアセタール化合物の使用量は、化合物(S-3) 1モルに対し、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

反応系中に触媒量の酸を加えてもよい。用いられる酸の種類としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸酸、硫酸等の無機酸類や、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。

溶媒としては、例えば、メタノール、およびエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が用いられる。先に記載のトリアセタール化合物を溶媒と使用してもよい。

【0077】

また、イミデート化合物を用いた場合、例えば、特開平4-308580に記載の方法に準じて行うことができる。

【0078】

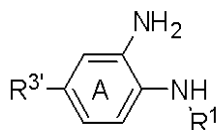
具体的には、例えば、一般式

10

20

30

40



( $R^1$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

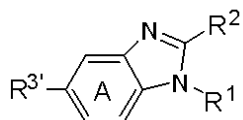
で表される化合物 (S-3) と一般式



( $R^2$  および  $R^{2'}$  は前記の通りである。)

で表されるイミデート化合物と反応させることで、

一般式



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3'}$  および環 A は前記の通りである。)

で表される化合物 (S-4) を製造することができる。

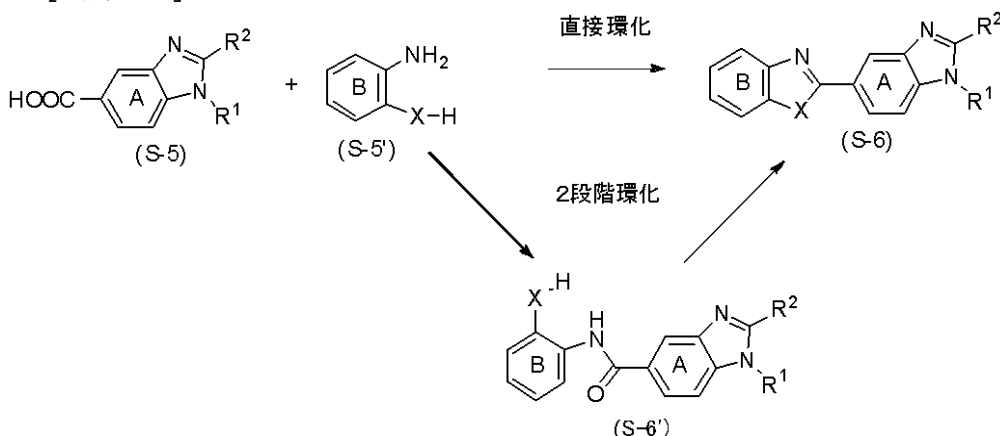
本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

イミデート化合物の使用量は、化合物 (S-3) 1 モルに対し、通常 1～5 モル、好ましくは 1～2 モルである。

溶媒としては、例えば、メタノール、およびエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび N-メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

【0079】

[環化 2]



【0080】

環化 2 (すなわち、直接環化、または 2 段階環化) は当業者に周知の方法で行うことができる。

直接環化は、例えば、Zhurnal Obshchei Khimii 1962, 32(5), 1581-86 (Engl. Transl. Ver.: pp 1565-1569) に記載の方法に準じ、上記の、カルボン酸を用いた場合の環化 1 と同様な方法で製造することができる。

具体的には、例えば、

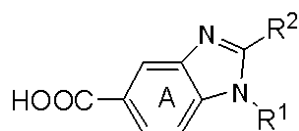
一般式

10

20

30

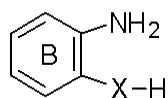
40



( R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup> および環 A は前記の通りである。 )

で表される酸化合物 ( S - 5 ) と

一般式

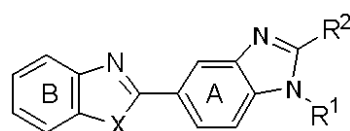


( X および環 B は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 5' ) と

を反応させることで、

一般式



( R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、X、環 A および環 B は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 6 ) を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 2 4 時間である。

化合物 ( S - 5' ) の使用量は、化合物 ( S - 5 ) モルに対し、通常 1 ～ 5 モル、好ましくは 1 ～ 2 モルである。

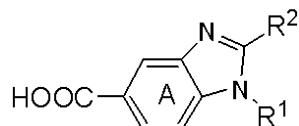
脱水縮合剤として、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸無水物；メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機スルホン酸；オキシ塩化リン、三塩化リン、五酸化二りん、硫酸、ポリリン酸、ホウ酸等の無機酸を用いてもよい

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；またはこれらの混合溶媒等が用いられ、先に記載の脱水縮合剤を溶媒と使用してもよい。

【 0 0 8 1 】

2 段階環化は、例えば Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31(9), 1778-85 Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004, 12(1), 17-21 に記載の方法に準じて行うことができる。

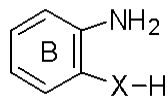
具体的には、例えば、一般式



( R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、および環 A は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 5 ) と

一般式



( X および環 B は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 5' ) とから、

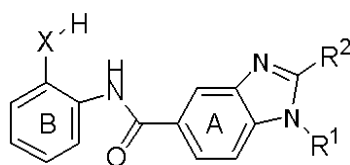
一般式

10

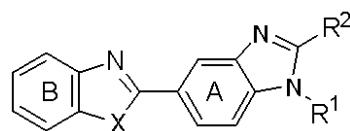
20

30

40



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、環 A および環 B は前記の通りである。)  
で表される化合物 (S - 6') を合成し、これを変換することで、  
一般式



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、環 A および環 B は前記の通りである。)  
で表される化合物 (S - 6) を製造することができる。

#### 【0082】

一工程目は、縮合剤または酸ハロゲン化剤を用いた反応である。

縮合剤を用いる場合、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

化合物 (S - 5') の使用量は、化合物 (S - 5) 1 モルに対し、通常 1～2 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

縮合剤としては、例えば、Bop (1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC (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)、DCC (N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI (カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。縮合剤の使用量は、化合物 (S - 5) に対して 1 モルに対し、通常 1～2 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

また必要に応じて化合物 (S - 5) に対して 1 当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えてもよい。

溶媒として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類等が挙げられる。

酸ハロゲン化剤を用いる場合、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 24 時間である。

化合物 (S - 5') の使用量は、化合物 (S - 5) 1 モルに対し、通常 1～2 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。酸ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (S - 5) に対して 1 モルに対し、通常 1～10 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

反応系中に触媒量の N, N - ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

溶媒として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル類；例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。

#### 【0083】

二工程目は、脱水縮合剤を用いた反応である。

反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 48 時間である。

脱水縮合剤として、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸無水物；メタンスルホ

10

20

30

40

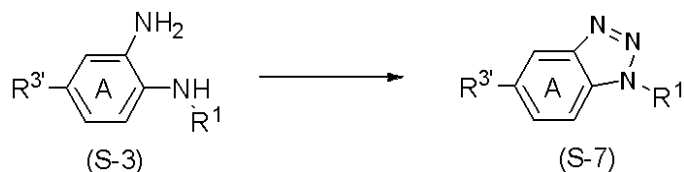
50

ン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機スルホン酸；オキシ塩化リン、三塩化リン、五酸化二りん、硫酸、ポリリン酸、ホウ酸等の無機酸を用いてもよい

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；またはこれらの混合溶媒等が用いられ、先に記載の脱水縮合剤を溶媒と使用してもよい。

【 0 0 8 4 】

[ 環化 3 ]

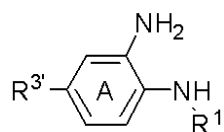


10

【 0 0 8 5 】

環化 3 は当業者に周知の方法（例えば、WO 2 0 0 5 / 8 2 9 0 1 に記載の方法）で行うことができる。

具体的には、例えば、一般式



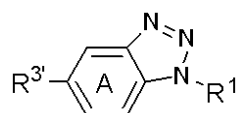
20

（ $R^1$ 、 $R^3$  および環 A は前記の通りである。）

で表される化合物（S - 3）をニトロソ化剤と

を反応させることで、

一般式



（ $R^1$ 、 $R^3$  および環 A は前記の通りである。）

で表される化合物（S - 7）を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 2 4 時間である。

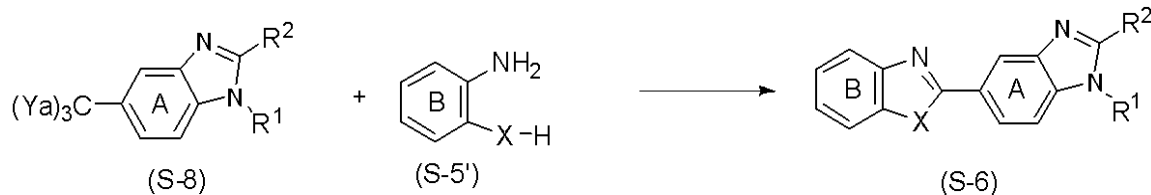
30

ニトロソ化剤としては、亜硝酸ナトリウムといったアルカリ金属亜硝酸塩類、亜硝酸メチルエステルあるいは亜硝酸イソアミルといった有機亜硝酸化合物類が上げられ、その使用量は、化合物（S - 3）1 モルに対し、通常 1 ～ 5 モル、好ましくは 1 ～ 2 モルである。

溶媒としては、水と酸の組み合わせが用いられる。酸としては、塩酸や硫酸といった無機酸類や酢酸といった有機酸類が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

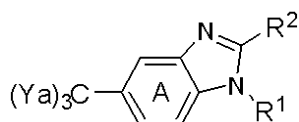
[ 環化 4 ]



40

環化 4 は当業者に周知の方法（例えば、Synthetic Communications 1998, 28(22), 4123-4135に記載の方法）で行うことができる。

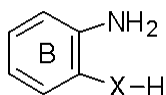
具体的には、例えば、一般式



(Yaはハロゲン原子を表し、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および環Aは前記の通りである。)

で表される化合物(S-8)と

一般式

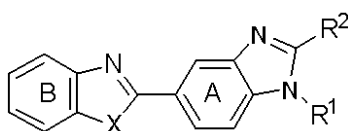


(Xおよび環Bは前記の通りである。)

で表される化合物(S-5')と

を反応させることで、

一般式



(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、環Aおよび環Bは前記の通りである。)

で表される化合物(S-6)を製造することができる。

本反応において、反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約24時間である。

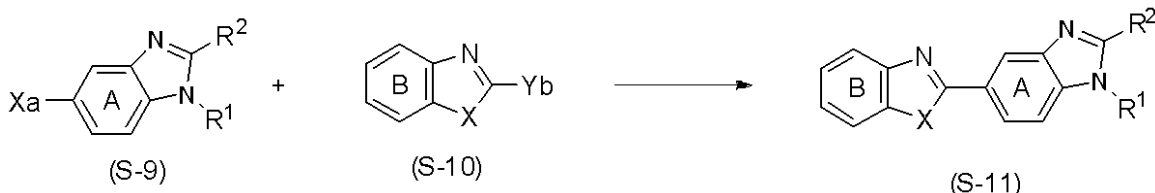
化合物(S-5')の使用量は、化合物(S-8)1モルに対し、通常1～2モル、好ましくは1～1.5モルである。

脱水縮合剤として、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸無水物；メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等の有機スルホン酸；オキシ塩化リン、三塩化リン、五酸化二りん、硫酸、ポリリン酸、ホウ酸等の無機酸を用いてもよい

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；またはこれらの混合溶媒等が

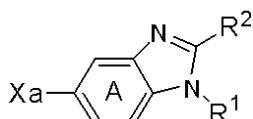
【0087】

[カップリング]



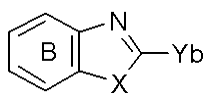
カップリングは当業者に周知の方法(例えば、富岡清監訳、「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、株式会社化学同人、2006年8月15日、p258-259；熊田クロスカップリング反応、p310-311；根岸クロスカップリング反応、p440-441；ステレーケリーカップリング反応、p.448-449；鈴木-宮浦カップリング反応に記載の方法)で行うことができる。

具体的には、例えば、一般式



(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Xaおよび環Aは前記の通りである。)

で表される化合物 ( S - 9 ) と  
一般式



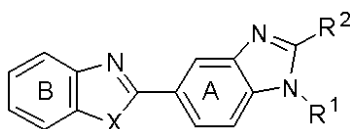
( Y b は、ホウ素酸 ( B ( O H ) <sub>2</sub> ) またはそのエステル、有機スズ ( 例えば S n B u <sub>4</sub> ( テトラブチルスズ ) 等 )、またはその他の適切な有機金属化合物を形成する金属 ( 例えばマグネシウム、亜鉛等 ) を表し、

X、および環 B は前記の通りである。 )

で表される化合物 ( S - 10 ) と

を反応させることで、

一般式



( R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、X、環 A および環 B は前記の通りである。 )

で示される化合物 ( S - 11 ) を製造することができる。

反応は、遷移金属触媒の存在下、また、場合により配位子、塩基、添加剤等の存在下、約 20 ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲内の温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより行うことができる。

化合物 ( S - 10 ) の使用量は、化合物 ( S - 9 ) 1 モルに対し、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム ( I I )、塩化パラジウム ( I I )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 )、ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウムクロリド ( I I )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )、または [ 1, 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) などが挙げられる。遷移金属触媒の使用量は、化合物 ( S - 10 ) 1 モルに対し、通常 0.0001 ~ 1 モル、好ましくは 0.001 ~ 1 モルである。

配位子としては、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 - t e r t - ブチルホスフィン、トリ - 2 - フリルホスフィン、トリ - シクロヘキシルホスフィン、トリフェニルアルシン、1, 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ( d p p f ) 等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物 ( S - 9 ) 1 モルに対し、通常 0.0001 ~ 4 モル、好ましくは 0.001 ~ 4 モルである

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 ( S - 9 ) 1 モルに対し、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 4 モルである

添加剤としては、例えば塩化リチウム、フッ化セシウム、ヨウ化銅 ( I )、臭化銅 ( I ) 等の無機塩が挙げられる。

溶媒としては、例えば水、アセトニトリルや、クロロホルムまたはジクロロメタン等の溶媒としては、例えば、水；メタノール、およびエタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、およびジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル；ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシドまたは N - メチルピロリドン等の非プロトン性溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【 0088 】

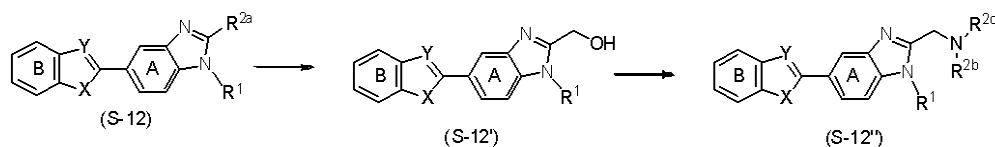
( その他の合成法 )

10

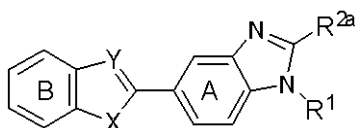
20

30

40

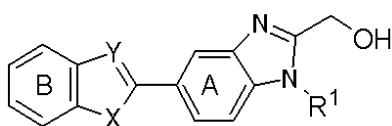


当業者に周知の方法（例えば、W O 0 3 / 0 5 3 3 4 4 に記載の方法）により、  
一般式



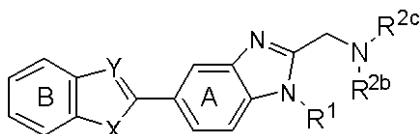
（ $R^{2a}$  はアルキルカルボニルオキシメチル基またはベンジルオキシメチル基を表し、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、環 A および環 B は前記の通りである。）

で表される化合物（S - 1 2）から、  
一般式



（ $R^1$ 、 $X$ 、 $Y$ 、環 A および環 B は前記の通りである。）

で表される化合物（S - 1 2'）を得て、さらにこれを変換することで、  
一般式



（ $R^{2b}$  および  $R^{2c}$  は水素原子または置換されていてもよい炭素原子を表し  
 $R^1$ 、 $X$ 、 $Y$ 、環 A および環 B は前記の通りである。）

で表される化合物（S - 1 2''）を製造することができる。

#### 【0089】

一工程目は、 $R^{2a}$  がアルキルカルボニルオキシメチル基の場合は加水分解、 $R^{2a}$  が  
ベンジルオキシメチル基の場合は接触還元法によって製造する方法である。

$R^{2a}$  がアルキルカルボニルオキシメチル基の場合、反応温度の範囲は、通常室温から  
還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約 2 4 時間である。

用いられるアルカリの種類は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の水酸化物が挙げ  
られ、その使用量は、化合物（S - 1 2）1 モルに対し、通常 1 ～ 1 0 モル、好ましくは  
1 ～ 3 モルである。

溶媒として、例えば、水と、メタノール、エタノールといったアルコール溶媒類；例え  
ば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 -  
ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチル  
アセトアミド等のアミド類等の混合溶媒等が用いられる。

$R^{2a}$  がベンジルオキシメチル基の場合、1 ～ 5 気圧の水素雰囲気下、または、場合に  
より水素の代わりにギ酸アンモニウムを用い、金属触媒の存在下、約 0 ～ 用いた溶媒の  
沸点までの範囲内の温度で、1 0 分間～ 4 8 時間反応させることにより行うことができる  
。

金属触媒としては、例えばパラジウム - 炭素、水酸化パラジウム - 炭素、ロジウム - 炭  
素、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられ、その使用量は化合物（S - 1 2）に対して  
る。通常 0 . 0 1 % ～ 1 0 0 % 重量、好ましくは 0 . 1 ～ 1 0 % 重量である。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノールのようなアルコー  
ル系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；N  
, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらの混合溶媒等が挙げ  
る。

10

20

30

40

50

られる。

【0090】

二工程目は、酸ハロゲン化剤を用いた反応である。

反応温度の範囲は、通常室温から還流温度であり、反応時間の範囲は、通常瞬時～約48時間である。

化合物(S-12')の使用量は、カルボン酸化合物1モルに対し、通常1～2モル、好ましくは1～1.5モルである。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。酸ハロゲン化剤の使用量は、化合物(S-12')に対して1モルに対し、通常1～10モル、好ましくは1～1.5モルである。

10

反応系中に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えてもよい。

溶媒として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。

【0091】

以上、化合物(I)の製造法について説明してきたが、これらの製造法に従って合成される化合物(I)は、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、晶出、再結晶、およびカラムクロマトグラフィー等の公知の手法によって、反応混合物中より分取および精製することができる。

20

また、化合物(I)が遊離体として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする、上記のような塩に変換することができ、逆に化合物(I)の塩として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

例えば、精製された化合物(I)を、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸類や、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類と反応させることにより、薬剤として許容し得る酸付加塩を容易に得ることが出来る。

また、精製された化合物(I)を、例えば水酸化リチウム、リチウムメチラート、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラート、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、カリウム-t-ブチラートのような無機・有機金属塩と

30

を反応させることで、薬剤として許容し得る金属塩を容易に得ることが出来る。

【0092】

本発明の化合物を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は、薬学的に(すなわち生理学的に)許容される塩および本発明の化合物のプレドラッグ形およびプロドラッグ形を含む。これらのプレドラッグ形およびプロドラッグ形もまた、本発明の範囲内である。

【0093】

40

本発明の化合物は、神経栄養因子の活性を増強する作用を有し、特にこれにより、神経の保護に重要な役割を持つN X F遺伝子発現を誘導する作用を有する。

従って、本発明の化合物は、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療または予防剤として使用できる。

また、本発明の化合物は、身体機能の回復のための理学療法効果の促進剤として使用できる。

本明細書中、疾患は障害およびその症状を含む意味で用いられる。

また、本明細書中、治療は症状の緩和を含む意味で用いられる。

【0094】

神経栄養因子の活性が関与する疾患としては、以下の脳神経変性疾患、脊髄変性疾患、

50

網膜変性疾患、末梢神経変性疾患、およびその他の疾患が挙げられる。

【0095】

脳神経変性疾患としては、例えば、  
神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ダウン症候群など）、脳虚血性疾患（脳卒中、脳梗塞、一過性脳虚血発作、クモ膜下出血、虚血性脳症、脳梗塞（ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞症、出血性脳梗塞、その他の梗塞）など）、外傷性脳損傷、白質脳症、および多発性硬化症が挙げられる。

【0096】

脊髄変性疾患としては、例えば、  
筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄損傷、種々の原因による脊髄障害、脊髄性進行性筋萎縮症、および脊髄性脳変性症（SCD）が挙げられる。

10

【0097】

網膜変性疾患としては、例えば、  
加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、高血圧性網膜症、および緑内障が挙げられる。

【0098】

末梢神経変性疾患としては例えば、  
糖尿病性神経障害、末梢神経損傷、外傷性末梢神経障害、中毒、他の毒性物質による末梢神経障害、がん化学療法による末梢神経障害、Guillain-Barre 症候群、ビタミン等の欠乏による末梢神経障害、アミロイド末梢神経障害、虚血性末梢神経障害、悪性腫瘍に伴う末梢神経障害、尿毒症性末梢神経障害、物理的原因による末梢神経障害、Charcot-Marie-Tooth病、アルコール性末梢神経障害、自律神経異常（無自覚性低血糖、胃不全麻痺、神経因性下痢および便秘、勃起不全、起立性低血圧、不整脈、心不全、無痛性心筋梗塞、発汗異常、神経因性膀胱など）、膀胱機能障害（例、無抑制膀胱、反射性膀胱、自律性膀胱、知覚麻痺性膀胱、運動麻痺性膀胱など）が挙げられる。

20

【0099】

その他の疾患としては、例えば、  
うつ病、統合失調症、てんかん、自閉症、歯周病、糖尿病、糖尿病性心筋症、糖尿病性足病変、炎症性腸疾患（例、潰瘍性大腸炎、クローン病など）、認知症に伴う問題行動（例、徘徊、攻撃的行為など）、不安症、疼痛、聴覚障害、骨疾患（例、骨粗しょう症など）、関節疾患（例、シャルコー関節、変形性関節症、リウマチなど）、ヒルシュスブルング病が挙げられる。

30

【0100】

なかでも、本発明の化合物は、脳虚血性疾患、または糖尿病性神経障害に対して好適に適用される。

【0101】

本発明の化合物は、毒性が低いので、そのまま、または薬学的に許容される担体等と混合して製剤される組成物（例、医薬組成物）として、神経栄養因子の活性が関与する疾患の予防または治療のため、ヒト等の哺乳動物に経口的、または非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膈内、および腹腔内などへの投与を含む。

40

【0102】

本発明の組成物は、例えば、本発明の化合物の1種以上と、薬学的に許容される担体、賦形剤、および/または添加剤等を含有する。

本発明の組成物は、その形態に応じて、公知の方法により、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤、および/または添加剤（例、医薬添加剤、食品添加剤、化粧品添加剤）等とを混合することにより、製造することができる。

本発明の組成物に用いられる、薬学的に許容される担体、賦形剤、および/または添加剤等は、前記組成物の具体的用途に応じて適宜選択することができる。また、当該組成物の形態も、具体的用途に応じて、例えば、種々の固体、液体等の形態とすることができる

50

。

例えば、本発明の医薬組成物または本発明の化合物を医薬品として用いる場合には、具体的な形態として、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、シロップ剤、カプセル剤、懸濁化剤、エマルジョン剤、エキス剤および丸剤等の経口剤、注射剤、外用液剤、軟膏剤等の経皮吸収剤（皮膚外用剤）、坐剤および局所等への非経口剤等をあげることができる。

経口剤は、例えば、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、澱粉、コーンスターチ、白糖、乳糖、ぶどう糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、大豆レシチン、ショ糖、脂肪酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ケイ酸マグネシウム、無水ケイ酸等の担体や賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、希釈剤、保存剤、着色剤、香料、安定化剤、保湿剤、防腐剤、酸化防止剤等の医薬品添加剤を用いて、通常の方法に従って製造することができる。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の化合物の種類、投与形態等によって異なるが、通常は経口の場合にはヒト成人で1日あたり有効成分量として約1 mg ~ 約2 g、好ましくは有効成分量として約5 mg ~ 約1 gを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0103】

非経口剤のうち、注射剤は、生理食塩水、滅菌水リンゲル液等の水溶性溶剤、植物油、脂肪酸エステル等の非水溶性溶剤、ブドウ糖、塩化ナトリウム等の等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、懸濁化剤、乳化剤等の医薬品添加剤を用いて、通常の方法に従って製造することができる。外用液剤、ゲル状軟膏等の経皮吸収剤、直腸内投与のための坐剤等も通常の方法に従って製造することができる。このような非経口剤を投与するには、注射（皮下、静脈内等）、経皮投与、直腸投与すればよい。局所剤は、例えば、本発明の化合物をエチレンビニル酢酸ポリマー等の徐放性ポリマーのペレットに取り込ませて製造することができる。このペレットを治療すべき組織中に外科的に移植すればよい。

投与量は、投与される哺乳動物の年令、性別、体重、疾患の程度、本発明の組成物または本発明の化合物の種類、投与形態等によって異なるが、通常は注射の場合にはヒト成人で有効成分量として約0.1 mg ~ 約500 mgを投与すればよい。また、前記の1日の投与量を1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【実施例】

#### 【0104】

以下、本発明を合成例、実施例、製剤例および試験例等によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例のみに限定されるものではない。

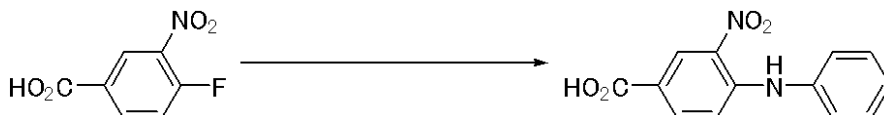
#### 【0105】

##### 合成例1

##### 5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成

##### 合成例1-1

##### 3-ニトロ-4-フェニルアミノ安息香酸の合成



ナスフラスコに、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(2.51 g, 13.56 mmol)、アニリン(2.52 g, 27.12 mmol)、及びエタノール(9.5 mL)を入れ、還流条件下で16時間加熱撹拌させた。室温まで冷却後、希塩酸(1M, 50 mL)に混合物を注ぎ、蒸留水(100 mL)で希釈、そのまま室温で30分撹拌した。析出した結晶を濾取、希塩酸(1M, 約3 mL X 3回)、蒸留水(約5 mL X 2回)に続き、ジエチルエーテル(約3 mL)で洗浄した。得られた結晶を減圧加熱乾燥することにより表題化合物(3.39 g, 定量的)を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 7.13 (d, 1 H,  $J = 9.0$  Hz), 7.30 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 7.37 (d, 1 H,  $J = 7.5$  Hz), 7.48 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 7.93 (d, 1 H,  $J = 2.0, 9.0$  Hz), 8.64 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 9.80 (s, 1 H)

, 13.00 (brs, 1 H).

【0106】

#### 合成例1-2

##### 3-アミノ-4-フェニルアミノ安息香酸の合成



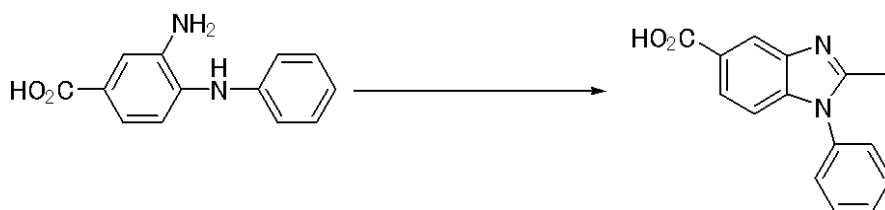
三口フラスコに、3-ニトロ-4-フェニルアミノ安息香酸（合成例1-1参照）（1.67 g, 6.70 mmol）、パラジウム/炭素（Pd:10%, 0.170 g）、及びテトラヒドロフラン-（34 mL）を入れ、減圧/水素ガス置換を3回繰り返して水素置換し、室温で2.5時間撹拌した。室素置換後、蒸留水（20 mL）を加えて10分撹拌、セライト層（20 mm 厚）で不溶物を濾別、更に同層をテトラヒドロフラン-（20 mL X 3回）で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて溶媒を減圧留去した。酢酸エチル（約50 mL X 4回）抽出、蒸留水（30 mL）洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去、更に減圧乾燥することにより表題化合物（1.45 g, 収率95.3%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 4.98 (brs, 2 H), 6.83 (dt, 1 H, J= 7.4, 1.0 Hz), 6.97 (dd, 2 H, J= 7.6, 1.0 Hz), 7.06 (d, 1 H, J= 8.3 Hz), 7.15 (dd, 1 H, J= 8.2, 1.9 Hz), 7.23 (t, 2 H, J= 7.4 Hz), 7.33 (d, 1 H, J= 1.9 Hz), 7.35 (s, 1 H), 12.25 (brs, 1 H).

【0107】

#### 合成例1-3

##### 2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の合成



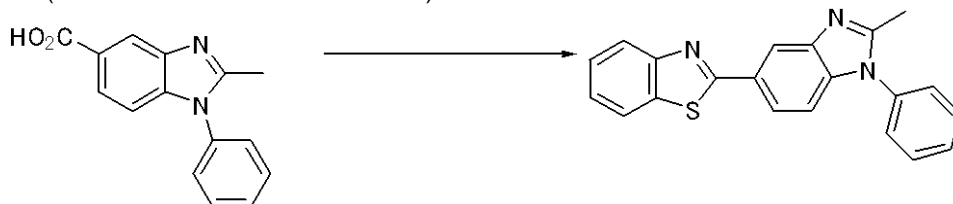
三口フラスコに、3-アミノ-4-フェニルアミノ安息香酸（合成例1-2参照）（1.40 g, 6.35 mmol）、及び脱水トルエン（15 mL）を入れ還流させた。ここに塩化アセチル（1.00 g, 12.70 mmol）/トルエン溶液（約2.5 mL）を約15分で滴下後、同条件下2.5時間撹拌した。室温まで放冷、希水酸化ナトリウム水溶液（10%, 200 mL）で抽出した。暗橙色水層を分液した後、氷冷（5-10℃）、液性を濃塩酸（12M）で約pH 4にした。析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄、減圧加熱乾燥することにより表題化合物（1.34 g, 収率83.5%）を淡紫色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 2.47 (s, 3 H), 7.18 (d, 1 H, J= 8.4 Hz), 7.58 (d, 2 H, J= 7.0 Hz), 7.59 (dt, 1 H, J= 9.1, 1.5 Hz), 7.67 (t, 2 H, J= 7.7 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J= 8.5, 1.4 Hz), 8.21 (d, 1 H, J= 1.0 Hz), 12.75 (brs, 1 H).

【0108】

#### 合成例1-4

##### 5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成



三口フラスコに、2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（合成例1-3参照）（1.33 g, 5.28 mmol）、及び脱水テトラヒドロフラン-（30 mL）を入れ、室温で

塩化オキサリル(0.70 g, 5.30 mmol)を滴下した。続いて反応混合物を50℃で3時間撹拌した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去して得られる淡黄色残渣に、脱水テトラヒドロフラン-(10 mL)、更に2-アミノベンゼンチオール(0.66 g, 5.27 mmol)を加え、50℃で16時間撹拌した。室温まで放冷後、クロロホルム(50 mL X 3回)で抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約50 mL)、次いで飽和食塩水(約50 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去して得られる暗黄色油状残渣(1.84 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 90 g, EtOAc/CHCl<sub>3</sub>= 1/5 to 1/4)で精製することにより表題化合物(0.46 g, 収率25.5%)を橙色粉末として得た。

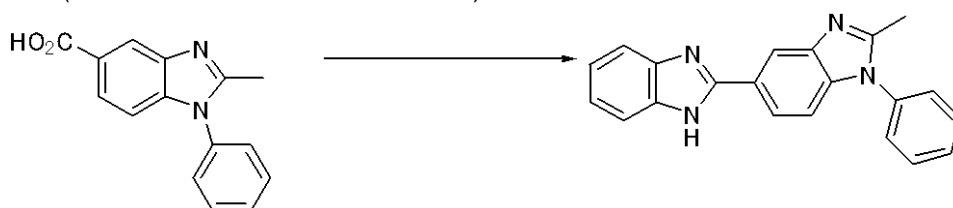
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2.55 (s, 3 H), 7.21 (d, 1 H, J= 8.4 Hz), 7.37 (dt, 1 H, J= 7.1, 1.1 Hz), 7.40-7.43 (m, 2 H), 7.48 (dt, 1 H, J= 8.3, 1.2 Hz), 7.53-7.58 (m, 1 H), 7.58-7.67 (m, 2 H), 7.90 (d, 1 H, J= 7.9 Hz), 8.06 (dd, 1 H, J= 8.5, 1.6 Hz), 8.07 (d, 1 H, J= 8.0 Hz), 8.41 (d, 1 H, J= 1.3 Hz).

10

【0109】

#### 合成例2

5-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成



20

還流冷却管付ニッロフラスコ(20 mL)に、2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(合成例1-3参照)(0.15 g, 0.59 mmol)、及びポリリン酸(約2 g)を入れ、120℃に加熱した。ここに1,2-ジアミノベンゼン(0.09 g, 0.83 mmol)を加え、160℃に加熱、同条件下で20時間撹拌した。室温まで放冷後、氷を加え、液性を濃アンモニア水(28%)で約pH 9にした。析出した結晶を濾取、蒸留水洗浄(約3 mL X 2回)、更に乾燥することにより表題化合物(0.25 g, 定量的)を緑味淡黄色結晶として得た。

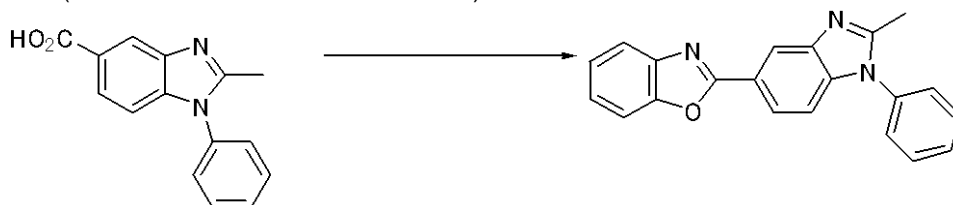
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 2.50 (s, 3 H), 7.15-7.23 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H, J= 8.5 Hz), 7.58-7.65 (m, 4 H), 7.65-7.73 (m, 3 H), 8.09 (dd, 1 H, J= 8.5, 1.5 Hz), 8.44 (d, 1 H, J= 0.9 Hz), 12.87 (brs, 1 H).

30

【0110】

#### 合成例3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成



40

還流冷却管付ニッロフラスコ(20 mL)に、2-メチル-1-フェニルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(合成例1-3参照)(0.15 g, 0.59 mmol)、2-アミノフェノール(0.09 g, 0.82 mmol)、及びポリリン酸(約2 g)を入れ、160℃に加熱、同条件下で20時間撹拌した。室温まで放冷後、氷を加え、液性を濃アンモニア水(28%)で約pH 9にした。析出した結晶を濾取、蒸留水洗浄(約3 mL X 2回)、更に乾燥することにより表題化合物(0.13 g, 収率68%)を緑味淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2.56 (s, 3 H), 7.24 (d, 1 H, J= 8.4 Hz), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.57-7.65 (m, 4 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 8.17 (dd, 1 H, J= 8.5, 1.6 Hz), 8.63 (d, 1 H, J= 1.1 Hz).

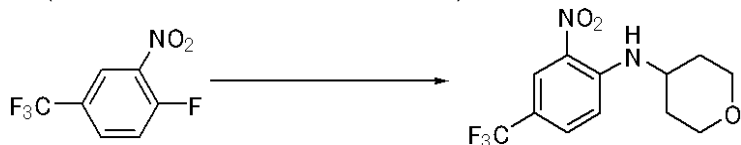
50

## 【 0 1 1 1 】

## 合成例4

2-アミノ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ-4-トリフルオロメチルベンゼンの合成  
合成例4-1

1-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゼンの合成



ミッロフラスコ(200 mL)に、1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゼン(1.5 g, 7.61 mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン(1.00 g, 9.89 mmol)、及びピリジン(16 mL)を入れ、98 で23時間撹拌した。生成した黄色油状物を室温まで放冷し、蒸留水(約20 mL)を撹拌しながら加え、析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(2.00 g, 収率90.5%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.66-1.76 (m, 2 H), 2.06-2.10 (m, 2 H), 3.56-3.62 (m, 2 H), 3.77-3.80 (m, 1 H), 4.02-4.07 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H,  $J=9.1$  Hz), 7.61 (dd, 1 H,  $J=9.1, 2.3$  Hz), 8.33 (brd, 1 H,  $J=6.3$  Hz), 8.49 (d, 1 H,  $J=1.2$  Hz).

## 【 0 1 1 2 】

## 合成例4-2

2-アミノ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ-4-トリフルオロメチルベンゼンの合成



ミッロフラスコ(200 mL)に、1-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゼン(合成例4-1参照)(1.00 g, 3.45 mmol)、及びテトラヒドロフラン(17 mL)を入れ、振盪して均一溶液とした。ここにパラジウム/炭素(Pd: 10%, 0.09 g)を加え、再度振盪させた。続いて減圧/水素ガス置換を3回繰り返して水素雰囲気とし、同条件下室温で4時間激しく振盪させた後、窒素置換し、蒸留水(40 mL)を加えて10分振盪、セライト層(20 mm 厚)で不溶物を濾別、同層を酢酸エチルで更に洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて溶媒を減圧留去して、表題化合物(0.66 g, 収率73.6%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.53-1.57 (m, 2 H), 2.04-2.07 (m, 2 H), 3.35 (brs, 2 H), 3.51-3.58 (m, 3 H), 3.65 (brs, 1 H), 4.00-4.05 (m, 2 H), 6.65 (d, 1 H,  $J=8.3$  Hz), 6.95 (d, 1 H,  $J=1.9$  Hz), 7.07 (dd, 1 H,  $J=8.3, 1.1$  Hz).

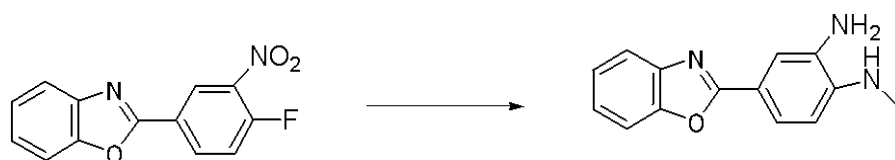
## 【 0 1 1 3 】

## 合成例5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1,2-ジメチルベンゾイミダゾールの合成

## 合成例5-1

(2-メチルアミノアニリ-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.2mmol)を炭酸カリウム(50mg、3.5mmol)、40%モノメチルアミン水溶液(270mg、3.5mmol)を含むエタノール(5mL)溶液に加え、還流条件下で2時間加熱撹拌した。反

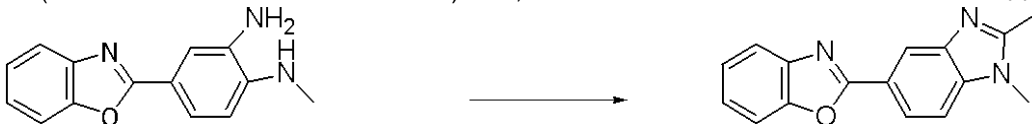
応終了後、室温まで冷却し、水を加えて析出した結晶を濾過し、結晶を水で洗浄後、減圧加熱乾燥することにより得られた結晶を10%パラジウム炭素(50mg)を含むメタノール：テトラヒドロフラン=1：1混合溶液(20mL)溶液を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で8時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(80mg, 収率53%)を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.95 (3H, s), 6.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz).

【0114】

合成例5-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1,2-ジメチルベンゾイミダゾールの合成

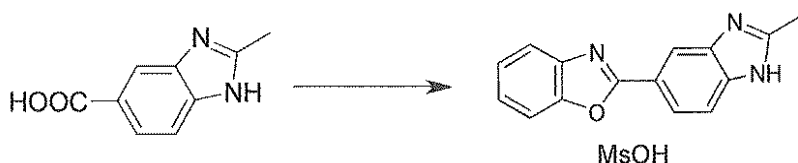


(2-メチルアミノアニリ-5-イル)ベンゾオキサゾール(合成例5-2参照)(75mg, 0.31mmol)をDMF(2mL)に溶解し、90%アセトアルデヒド水溶液(46mg, 0.94mmol)ついでオキソソ(192mg, 0.31mmol)を加え、室温にて2時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液(0.10g/15mL)へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物(50.3mg, 収率61%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.33-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

【0115】

合成例6. 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールメタンスルホン酸塩の合成



2-メチルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(1.00g, 5.7mmol)、2-アミノフェノール(0.68g, 6.2mmol)、クロロホルム(20mL)、トリエチルアミン(0.69g, 6.8mmol)及びWSC(1.20g, 6.2mmol)を室温で終夜攪拌した。反応終了後、濃縮した残さに水(50mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をジオキサン(30mL)に溶解し、メタンスルホン酸(0.48mL)を加えて10時間還流・攪拌した。冷却後、析出した固体を濾取し、THFで洗浄した後に50で減圧乾燥することにより、表題化合物(0.82g, 収率42%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.36 (3H, s), 2.83 (3H, s), 7.42-7.51 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.52 (1H, s).

【0116】

合成例7

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-エチル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

【0117】

合成例7-1

10

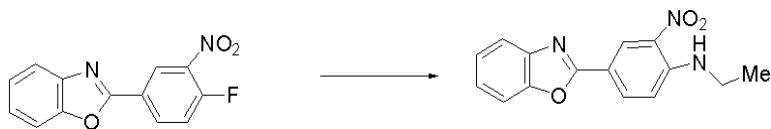
20

30

40

50

## 2-(4-エチルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成



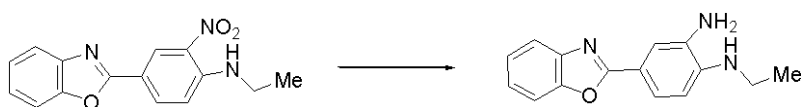
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(321mg、2.32mmol)、エチルアミン水溶液(ca. 70%、149mg、2.32mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥して表題化合物(310mg、収率94.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.45 (2H, ddd, J = 14.3, 7.2, 5.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 8.27-8.31 (2H, m), 9.05 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0118】

## 合成例7-2

## 2-(2-エチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール

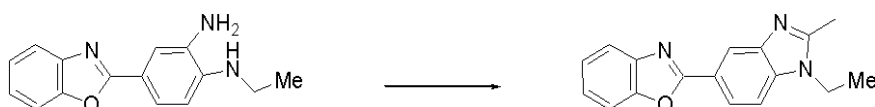


ニトロ(300mg、1.06mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(246mg、収率92%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.50-7.79 (4H, m).

【0119】

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-エチル-2-メチルベンゾイミダゾール



アミン(248mg、0.979mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(161mg、1.47mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(230mg、収率83%)を桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.65 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.26-7.43 (3H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.21 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.56 (1H, s).

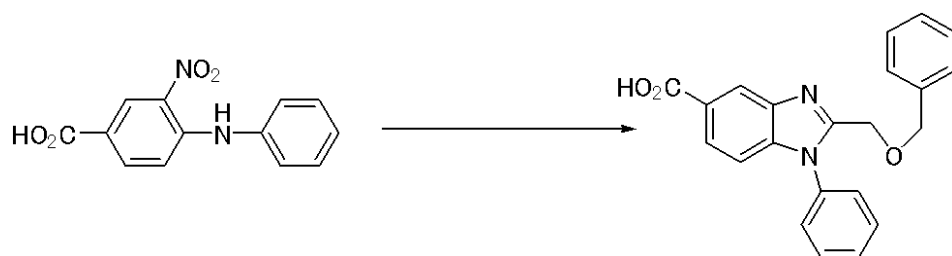
【0120】

## 実施例1

## 5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-フェニル-2-(フェニルメトキシ)メチルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例1-1

## 1-フェニル-2-(フェニルメトキシ)メチルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の合成



還流冷却管付四ッ口フラスコ(300 mL)に、3-アミノ-4-フェニルアミノ安息香酸(合成例1-1参照)(3.09 g, 13.54 mmol)、及び脱水トルエン(45 mL)を入れ還流させた。ここに塩化ベンジルオキシアセチル(5 g, 27.08 mmol)/トルエン溶液(約3 mL)を約10分で滴下した。同条件下15時間撹拌した。室温まで放冷、希水酸化ナトリウム水溶液(10%, 100 mL)で抽出した。トルエン(80 mL)で洗浄、暗橙色水層を分液した後、冷却(5-10 )、液性を濃塩酸(12M)でpH 4にした。析出した結晶を濾取、蒸留水洗浄、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(4.21 g, 収率86.8%)を淡紫色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 4.46 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.14 (dd, 2 H,  $J=7.9, 1.5$  Hz), 7.25-7.32 (m, 4 H), 7.58-7.68 (m, 5 H), 7.91 (dd, 1 H,  $J=8.6, 1.5$  Hz), 8.33 (d, 1 H,  $J=1.5$  Hz), 12.90 (brs, 1 H).

#### 実施例 1 - 2

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-フェニル-2-(フェニルメトキシ)メチルベンゾイミダゾールの合成



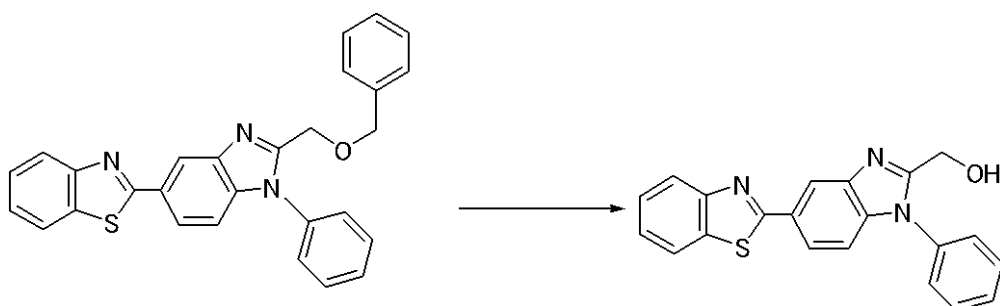
還流冷却管付四ッ口フラスコ(500 mL)に、1-フェニル-2-(フェニルメトキシ)メチルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例1-1参照)(4.00 g, 11.16 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン-(63 mL)を入れ、塩化オキサリル(1.65 g, 13.0 mmol)を加えた後、50 に加温、3時間撹拌した。室温まで放冷、溶媒を減圧留去した。残渣の緑味乳白色半固体に脱水テトラヒドロフラン-(30 mL)を再度加え、2-アミノベンゼンチオール(1.40 g, 11.22 mmol)を徐々に加えた後、50 に加温、16時間撹拌した。室温まで放冷、析出した結晶を濾取、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約20 mL)で洗浄、析出固体を濾取して原料と表題化合物の混合物(原料/表題化合物= 約1/1 ( $^1\text{H-NMR}$ に基づく), 2.43 g)を得た。濾液を室温で更に16時間放置して析出する結晶を濾取、飽和炭酸カリウム水溶液でリバルブ洗浄、蒸留水洗浄、次いで減圧加熱乾燥することにより表題化合物(0.82 g, 収率16%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 4.48 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 7.16 (dd, 2 H,  $J=7.9, 1.9$  Hz), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.38 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 7.46 (dt, 1 H,  $J=8.1, 1.1$  Hz), 7.55 (dt, 1 H,  $J=8.3, 1.1$  Hz), 7.60-7.70 (m, 5 H), 8.06 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 8.08 (dd, 1 H,  $J=8.5, 1.7$  Hz), 8.14 (d, 1 H,  $J=7.5$  Hz), 8.44 (d, 1 H,  $J=1.3$  Hz).

【0121】

#### 実施例 2

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成



還流冷却管付ナスフラスコ(50 mL)に5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-フェニル-2-(フェニルメトキシ)メチルベンゾイミダゾール(実施例1-2参照)(0.40 g, 0.89 mmol)、及び希塩酸(6M, 5 mL)を入れ、2時間還流した。得られた淡黄色透明溶液を氷冷したところ乳白色懸濁液になった。析出結晶を濾取、蒸留水、次いでt-ブチルメチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物(0.30 g, 収率94%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 4.73-4.77 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H,  $J=8.6$  Hz), 7.49 (t, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 7.58 (t, 1 H,  $J=7.2$  Hz), 7.64-7.77 (m, 5 H), 8.10 (d, 1 H,  $J=8.2$  Hz), 8.15 (dd, 1 H,  $J=8.6, 1.6$  Hz), 8.17 (d, 1 H,  $J=8.1$  Hz), 8.45-8.50 (m, 1 H).

【0122】

実施例3

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-フェニルベンゾイミダゾールの合成



ニッロフラスコ(20 mL)に、5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-フェニルベンゾイミダゾール(実施例2参照)(0.24 g, 0.67 mmol)、及び脱水ジクロロメタン(3 mL)を入れ、冷却(5-10 )した。ここに塩化チオニル(0.114 g, 0.96 mmol)を滴下した。室温にて10分攪拌後、脱水N,N-ジメチルホルムアミド(3 drops)を添加、続いて1時間還流させた。室温まで放冷、溶媒を減圧留去することにより対応する塩化物を緑味乳白色固体として調製し、ここに及び脱水テトラヒドロフラン-(3 mL)を入れ、ジメチルアミン/テトラヒドロフラン-溶液(2.0M, 1.1 mL)を滴下した。40 まで加温、2時間攪拌した。室温まで放冷、溶媒を減圧留去、残渣を酢酸エチル(50 mL X 2 回)で抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約30 mL X 2 回)、次いで蒸留水(約30 mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られる淡黄色残渣(0.25 g)をクロロホルムとシリカゲル(0.5 g)から吸着粉末を調製し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 10 g,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$ )で精製、更にPTLCで単離することにより表題化合物(0.08 g, 2.9%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.31 (s, 6 H), 3.59 (s, 2 H), 7.28 (d, 1 H,  $J=8.6$  Hz), 7.37 (dt, 1 H,  $J=7.6, 1.1$  Hz), 7.49 (dt, 1 H,  $J=7.7, 1.1$  Hz), 7.50-7.66 (m, 5 H), 7.90 (d, 1 H,  $J=7.9$  Hz), 8.06 (d, 1 H,  $J=8.1$  Hz), 8.11 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 8.48 (s, 1 H).

【0123】

実施例4

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例4-1

4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸の合成



4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (126.4g, 0.68mol) をエタノール (880mL) に溶解した。トリエチルアミン (82.6g, 0.82mol)、4-アミノテトラヒドロピラン- (82.7g, 0.81mol) を順に滴下し、滴下後、反応液を加熱還流した。5時間還流した後、トリエチルアミン (8.3g, 82mmol)、アミノテトラヒドロピラン- (8.3g, 81mmol) を加えて、更に9時間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2N HCl (880mL) と水 (880mL) を加え、暫く攪拌した後、得られた固体を濾取した。60℃で通風乾燥することにより、表題化合物 (183.3g, 定量的) を黄色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 1.55-1.70 (2H, m), 1.95 (2H, d,  $J = 10.9$  Hz), 3.44-3.53 (2H, m), 3.84-4.01 (3H, m), 7.27 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.96 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 実施例 4 - 2

##### 3-アミノ-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)安息香酸の合成



20

4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸 (実施例 4 - 1 参照) (202g, 0.76mol) を THF (2.2L) とメタノール (1.5L) の混合溶液に溶解し、Pd/C (5%, wet, 20g) を加えて5気圧で水添反応を行った。3時間で水素の吸収が止まったので、系内をアルゴン置換後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (180g, 定量的) を濃灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 1.36-1.51 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.85-3.92 (2H, m), 4.92 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.16-7.20 (2H, m).

30

#### 実施例 4 - 3

##### 2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の合成



3-アミノ-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)安息香酸 (実施例 4 - 2 参照) (90g, 0.38mol) をジオキサン (900mL) に溶解し、10℃に冷却後、塩化アセチル (35.0g, 0.45mol) のジオキサン (900mL) 溶液を35分かけて滴下した。還流条件下で2.5時間加熱攪拌した後、塩化アセチル (15.8g, 0.20mol) のジオキサン (200mL) 溶液を反応液に追加し、更に、還流条件下で3時間加熱攪拌した。次いで、4N HCl ジオキサン溶液 (100mL) を加えて、還流条件下で8時間加熱攪拌後、室温まで冷却し、得られた固体を濾取、ヘキサン洗浄することにより、表題化合物 (105g, 定量的) を淡紫色固体として得た。

40

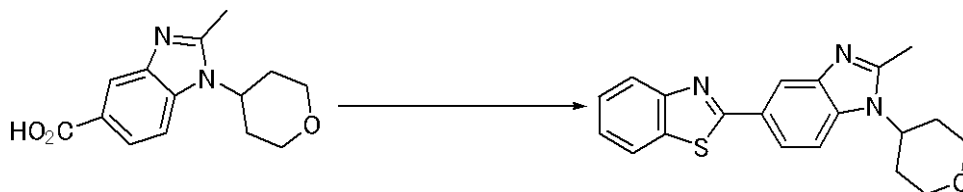
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 1.95-2.02 (2H, m), 2.49-2.52 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.53-3.64 (2H, m), 4.06 (2H, dd,  $J = 11.6, 3.9$  Hz), 4.82-4.91 (1H, m), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.3$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

#### 実施例 4 - 4

##### 5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール

50

## ールの合成



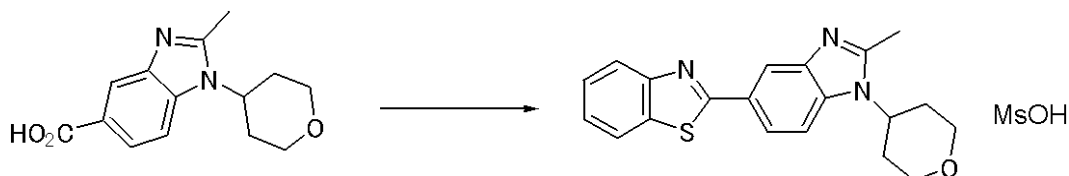
還流冷却管付四ッ口フラスコ(50 mL)に、2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例4-3参照)(0.28 g, 1.08 mmol)、2-アミノベンゼンチオール(0.14 g, 1.08 mmol)、及びポリリン酸(約11 g)を入れ、150 に加熱、17時間撹拌した。室温まで放冷後、氷冷(0-5 )、液性を濃アンモニア水(28%)で約pH 9にした。溶媒の減圧留去に次いで茶色粘性残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、再度溶媒を減圧留去して得られる残渣をPTLCで精製することにより、表題化合物(0.007 g, 収率1.8%)を緑味淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.87-1.91 (m, 2 H), 2.55-2.65 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 3.57-3.64 (m, 2 H), 4.21-4.25 (m, 2 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 7.37 (dt, 1 H,  $J = 7.2, 1.1$  Hz), 7.48 (dt, 1 H,  $J = 8.3, 1.1$  Hz), 7.63 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.91 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 8.07 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 8.08 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 8.35 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz).

【0124】

## 実施例5

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール・メタンスルホン酸塩の合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(43.0g, 0.17mol)、トルエン(400mL)、塩化チオニル(39.3g, 0.33mol)及びDMF(1.3g)をアルゴン気流下90 に昇温した。4時間撹拌した後、溶媒を減圧濃縮した。これをトルエン(250mL)とTHF(150mL)の混合溶液にけん濁させ、2-アミノチオフェノール(20.7g, 0.17mol)のトルエン(100mL)溶液に、0 で25分かけて滴下した。トルエン(100mL)とTHF(900mL)を追加して、室温で24時間撹拌した。その後、2-アミノチオフェノール(30.7g, 0.25mol)を追加して、16時間撹拌した。反応混合物を濾過して酢酸エチルで洗浄し、得られた固体を水(1L)に溶解し、クロロホルム(1L)を加えて、24% NaOH水溶液で水層をアルカリ性(pH=10)に調整した。クロロホルム(1L)を追加して分液し、クロロホルム層を水(500mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濾過後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 800g, クロロホルム/メタノール=50/1-30/1)により精製し、得られた固体(29.7g)をメタノール(100mL)とクロロホルム(150mL)の混合溶液に溶解し、メタンスルホン酸(24.6g)を加えた。暫く撹拌した後、酢酸エチル(100mL)を加えて冷却し、得られた結晶を濾取して酢酸エチル-メタノールで洗浄し、40 で減圧乾燥することにより、表題化合物(22.0g, 収率29.9%)を微緑灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm): 1.99-2.07(2H, m), 2.36 (3H, s), 2.39-2.52 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz), 4.09 (2H, dd,  $J = 11.4, 3.8$  Hz), 4.85-4.96 (1H, m), 7.48-7.63 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 8.18-8.24 (3H, m), 8.46 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0125】

## 実施例6

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベン

## ゾイミダゾールの合成

## 実施例 6 - 1

## 2-メトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾールの合成



10

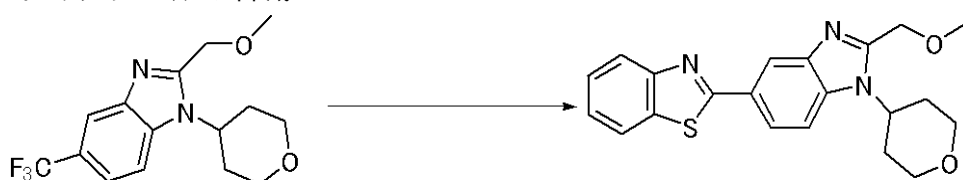
還流冷却管付四ッ口フラスコ(50 mL)に、2-アミノ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ-4-トリフルオロメチルベンゼン(合成例 4 参照)(0.62 g, 2.38 mmol)、及び脱水1,4-ジオキサン(8.5 mL)を入れ還流させた。ここに塩化メトキシアセチル(0.57 g, 5.25 mmol) / 1,4-ジオキサン溶液(約1.5 mL)を約10分で滴下した。同条件下2時間撹拌した。室温まで放冷、蒸留水を加え、溶媒を減圧留去した。t-ブチルメチルエーテル抽出、食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去することにより表題化合物(0.58 g, 収率77.4%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.89-1.92 (m, 2 H), 2.37-2.50 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.50-3.58 (m, 2 H), 4.04-4.08 (m, 2 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 7.68 (dd, 1 H,  $J=8.7, 1.5$  Hz), 8.07 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H,  $J=8.7$  Hz).

20

## 実施例 6 - 2

## 5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-メトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



ナスフラスコに、2-メトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール(実施例 6 - 1 参照)(0.102 g, 0.32 mmol)、2-アミノベンゼンチオール(0.041 g, 0.33 mmol)、及びポリリン酸(約2 g)を入れ、120 に加熱、48時間撹拌した。放冷後、氷を加え、液性を濃アンモニア水(28%)で約pH 9にした。クロロホルムで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得られる粗生成物(0.21 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/ $\text{CHCl}_3=1/20$ )で精製することにより、表題化合物(0.010 g, 収率8.1%)を淡黄色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.90-1.94 (m, 2 H), 2.58-2.70 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.58-3.65 (m, 2 H), 4.20-4.24 (m, 2 H), 4.69-4.78 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 7.38 (dt, 1 H,  $J=8.1, 1.1$  Hz), 7.49 (dt, 1 H,  $J=7.5, 1.2$  Hz), 7.72 (d, 1 H,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (d, 1 H,  $J=8.0$  Hz), 8.08 (d, 1 H,  $J=7.7$  Hz), 8.14 (dd, 1 H,  $J=8.7, 1.7$  Hz), 8.42 (d, 1 H,  $J=1.4$  Hz).

40

【 0 1 2 6 】

## 実施例 7

## 2-アセトキシメチル-5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 7 - 1

## 2-アセトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の合成



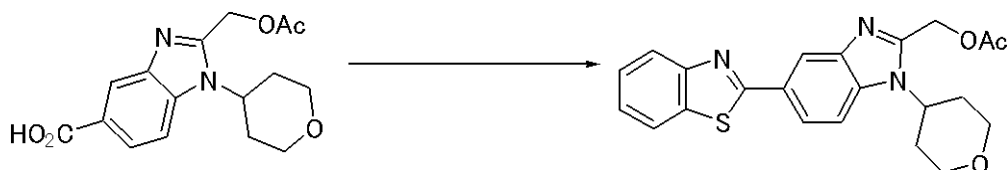
還流冷却管付四ッ口フラスコ(1 L)に、3-アミノ-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)安息香酸(14.53 g, 45.65 mmol)、及び脱水1,4-ジオキサン(226 mL)を入れ、還流させた。ここに塩化アセトキシアセチル(12.57 g, 92.07 mmol)/1,4-ジオキサン溶液(100 mL)を約15分で滴下した。同条件下13時間撹拌した。室温まで放冷、析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄後、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(13.46 g, 収率92.6%)を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.89-1.92 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 3.53-3.59 (m, 2 H), 4.03-4.07 (m, 2 H), 4.70-4.82 (m, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 7.94-7.96 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H).

実施例 7 - 2

2-アセトキシメチル-5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



20

還流冷却管付四ッ口フラスコ(500 mL)に、2-アセトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(5.98 g, 18.79 mmol)、脱水テトラヒドロフラン-(158 mL)、及び塩化オキサリル(2.86 g, 22.50 mmol)を入れ、室温で脱水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を滴下、続いて反応混合物を50 で5時間半撹拌した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去して得られる淡黄色残渣にテトラヒドロフラン-(100 mL)、更に2-アミノベンゼンチオール(2.35 g, 18.79 mmol)を加え、50 で19時間撹拌した。室温まで放冷後、析出した結晶を濾取、蒸留水洗浄に続き、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(9.00 g, 定量的)を白色粉末として得た。

30

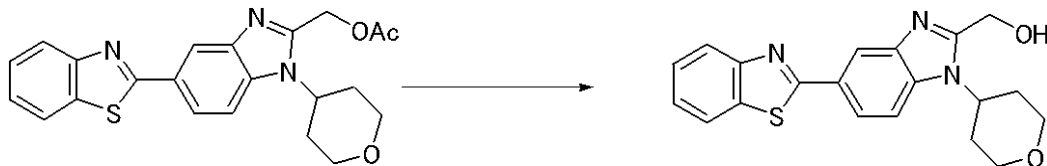
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.90-1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.59-2.70 (m, 2 H), 3.56-3.62 (m, 2 H), 4.21-4.30 (m, 2 H), 4.52-4.62 (m, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 7.38 (dt, 1 H,  $J=7.6, 1.1$  Hz), 7.49 (dt, 1 H,  $J=7.7, 1.2$  Hz), 7.72 (d, 1 H,  $J=8.7$  Hz), 7.90 (d, 1 H,  $J=8.0$  Hz), 8.07 (d, 1 H,  $J=8.1$  Hz), 8.16 (dd, 1 H,  $J=8.6, 1.7$  Hz), 8.45 (d, 1 H,  $J=1.4$  Hz).

【0127】

実施例 8

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

40



四ッ口フラスコ(1 L)に2-アセトキシメチル-5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 7 - 2 参照)(5.00 g, 12.27 mmol)、及びメタノール(253 mL)を入れ、室温で水酸化リチウム水溶液(1.0M, 61 mL)を加えた。同条件下、2時間撹拌後、氷冷(0-10 )下、液性を希塩酸(1M)で約pH 5にした。析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄、次いで減圧加熱乾燥することにより表題化合物(4.28 g,

50

収率95.4%)を緑味白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (ppm): 2.00-2.03 (m, 2 H), 2.38-2.45 (m, 2 H), 3.55-3.61 (m, 2 H), 4.06-4.10 (m, 2 H), 4.82-4.86 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.50 (dt, 1 H,  $J = 8.1, 1.2$  Hz), 7.59 (dt, 1 H,  $J = 8.3, 1.3$  Hz), 8.12 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 8.15-8.23 (m, 3 H), 8.42 (s, 1 H).

【0128】

#### 実施例 9

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

ナスフラスコに、5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例8参照)(0.431 g, 1.179 mmol)、塩化オキサリル(0.178 g, 1.40 mmol)、及び脱水ジクロロメタン(22 mL)を入れ、室温で脱水N,N-ジメチルホルムアミド(5滴)を加えた後、3時間半還流した。室温まで放冷、溶媒を減圧留去した。黄色残渣に脱水テトラヒドロフラン(1 mL)及び無水ヨウ化ナトリウム(0.267 g, 1.78 mmol)、更にはジメチルアミン/テトラヒドロフラン-溶液(2.0M, 5 mL)を加え、16時間還流した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去した。黄色残渣(0.80 g)をクロロホルム(約30 mL)とシリカゲル(3.2 g)からシリカゲル吸着粉末を調製、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 32 g,  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/20$ )で精製することにより表題化合物(0.176 g, 収率38.0%)を淡黄色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.86-1.90 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 3.53-3.61 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.18-4.23 (m, 2 H), 4.8-4.93 (m, 1 H), 7.35 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 7.48 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz), 7.69 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.89 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 8.06 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz), 8.11 (dd, 1 H,  $J = 8.6, 1.4$  Hz), 8.38 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz).

30

【0129】

#### 実施例 10

5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール 塩酸塩 の合成



ナスフラスコに、5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例9参照)(0.176 g, 0.448 mmol)、脱水ジエチルエーテル(1 mL)、及び脱水1,4-ジオキサン(7 mL)を入れ、0-5 で撹拌した。ここに塩化水素/ジエチルエーテル溶液(2.0M, 2 mL)を徐々に加えた後、同条件で30分撹拌した。生成した結晶を濾取、ジエチルエーテル(約2 mL X 3回)洗浄に続き、減圧乾燥することにより表題化合物(0.186 g, 収率96.9%)を淡黄色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (ppm): 1.95-2.02 (m, 2 H), 2.35-2.55 (m, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 3.56-3.65 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 4.71-4.85 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 7.46 (dt, 1 H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.56 (dt, 1 H,  $J = 7.7, 1.3$  Hz), 8.01 (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 8.06 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 8.08 (dd, 1 H,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.15 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 8

50

.37 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 10.95 (brs, 1 H).

【0130】

#### 実施例 1 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

ナスフラスコ(100 mL)に、2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(0.64 g, 2.46 mmol)、2-アミノフェノール(0.32 g, 2.95 mmol)、及びポリリン酸(約18 g)を入れ、160 に加熱、17時間攪拌した。放冷後、氷を加え、液性を濃アンモニア水(28%)で約pH 9にした。クロロホルム(約50 mL X 3 回)で抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して得られる粗生成物(0.08 g)をP TLC( $\text{CHCl}_3$ )で重展開精製することにより、表題化合物(0.002 g, 収率0.2%)を黄褐色半固体として得た。

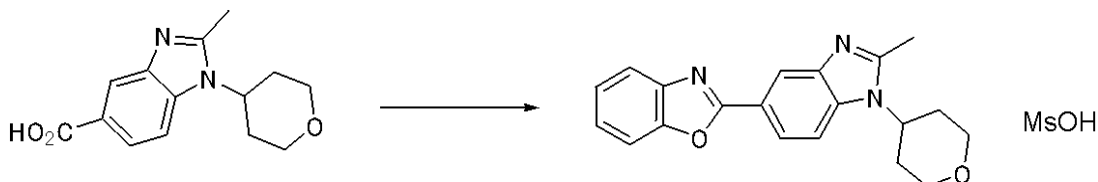
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.88-1.92 (m, 2 H), 2.58-2.68 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 3.57-3.64 (m, 2 H), 4.21-4.25 (m, 2 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 7.29(d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.33-7.35 (m, 2 H), 7.59-7.62 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.18 (dd, 1 H, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.57 (d, 1 H, J = 1.4 Hz).

20

【0131】

#### 実施例 1 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-メタンスルホン酸塩の合成



30

2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(51.2g, 0.19mol)、2-アミノフェノール(24.0g, 0.21mol)、脱水DMF(500mL)及びWSC(45.0g, 0.23mol)をアルゴン気流下で3時間攪拌した。水(2L)を加え、得られた固体を濾取、水洗し、50 で減圧乾燥して得られた固体(45.2g, 0.13mol)をジオキサン(500mL)に溶解し、メタンスルホン酸(62.5g, 0.65mol)を加えて90 で8時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、水(1L)を加え、1N NaOHでpH=4に調整した。クロロホルム(2L)を加えて抽出し、次いで、水層をクロロホルム(1L)で抽出して合わせ、有機層を食塩水(1L)で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>脱水、濾過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム(100mL)と酢酸エチル(150mL)に溶解し、メタンスルホン酸(25.0g)を加えた。冷却下、暫く攪拌した後、析出した固体を濾取し、50 で減圧乾燥することにより、表題化合物(23.7g, 収率28.1%)を淡紫色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm): 1.99-2.07(2H, m), 2.36 (3H, s), 2.39-2.51 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 11.4 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 11.4, 3.8 Hz), 4.87-4.96 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 8.31-8.32 (2H, m), 8.54 (1H, s).

【0132】

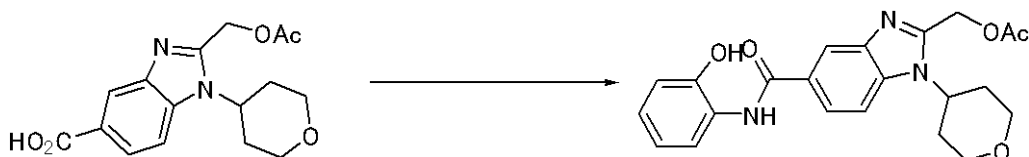
#### 実施例 1 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

50

## 実施例 13 - 1

2-アセトキシメチル-5-(2-ヒドロキシアニリノカルボニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



還流冷却管付四ッ口フラスコ(200 mL)に、2-アセトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 7 - 1 参照)(1.50 g, 4.71 mmol)、脱水テトラヒドロフラン-(40 mL)、及び塩化オキサリル(0.657 g, 5.18 mmol)を入れ、室温で脱水N,N-ジメチルホルムアミド(0.4 mL)を滴下、続いて反応混合物を50℃で14時間撹拌した。室温まで放冷、溶媒を減圧留去して得られる淡黄色残渣を0-5℃に冷却し、テトラヒドロフラン-(40 mL)、ジイソプロピルアミン(0.79 mL, 5.65 mmol)、更に2-アミノフェノール(0.57 g, 5.81 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。析出した結晶を濾取、テトラヒドロフラン-洗浄に続き、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(2.40 g, 定量的)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (ppm): 1.90-1.93 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.41-2.53 (m, 2 H), 3.54-3.60 (m, 2 H), 4.05-4.09 (m, 2 H), 4.76-4.82 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 6.85 (dt, 1 H,  $J = 7.7, 1.5$  Hz), 6.94 (dd, 1 H,  $J = 8.1, 1.4$  Hz), 7.05 (dt, 1 H,  $J = 8.1, 1.4$  Hz), 7.69 (dd, 1 H,  $J = 7.9, 1.5$  Hz), 7.98-8.00 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 10.00 (brs, 1 H).

## 実施例 13 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



ナスフラスコ(50 mL)に、2-(アセトキシメチル)-5-(2-ヒドロキシアニリノカルボニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 13 - 1 参照)(0.50 g, 1.22 mmol)、トルエン(6.3 mL)、及びp-トルエンスルホン酸水和物(1.60 g, 8.41 mmol)を入れ、1時間半還流させた。放冷後、液性を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性にした。析出した結晶を濾取、トルエンに続き、ヘキサンで洗浄、次いで減圧加熱乾燥させ、表題化合物と5-(ベンゾオキサゾール-5-イル)-2-アセトキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの混合物(0.25 g:  $^1\text{H-NMR}$ により其々0.57 mmol及び0.13 mmol含有すると推定)を白色粉末として得た。この混合物及びメタノール7 mLをナスフラスコ(50 mL)に入れ、室温にて、水酸化リチウム水溶液(1M, 0.3 mL)を加えて30分間撹拌後、液性を希塩酸(1M)で約pH6にした。析出する結晶を濾取、蒸留水洗浄に続き、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(0.07 g, 収率16.4%)を淡桃白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (ppm): 1.99-2.02 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 2 H), 3.54-3.60 (m, 2 H), 4.06-4.10 (m, 2 H), 4.82-4.89 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 7.82-7.88 (m, 2 H), 8.23 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz), 8.29 (dd, 1 H,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.48 (d, 1 H,  $J = 1.3$  Hz).

【0133】

## 実施例 14

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(テトラヒドロピラン

## -4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



還流冷却管付ナスフラスコ(50 mL)に、5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例13参照) (0.055 g, 0.16 mmol)、塩化オキサリル(0.024 g, 0.19 mmol)、及び脱水ジクロロメタン(3 mL)を入れ、室温で脱水N,N-ジメチルホルムアミド(5滴)を加えた後、3時間半還流した。室温まで放冷、溶媒を減圧留去した。黄色残渣に脱水テトラヒドロフラン-(5 mL)及び無水ヨウ化ナトリウム(0.036 g, 0.24 mmol)、更にはジメチルアミン/テトラヒドロフラン-溶液(2.0M, 3 mL)を加え、14時間還流した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去した。黄色残渣(0.70 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Silica gel: 2.6 g, MeOH/C

10

HCl<sub>3</sub>= 1/5)で精製することにより表題化合物(0.026 g, 収率43%)を淡黄色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) (ppm): 2.07 (s, 6 H), 2.10-2.16 (m, 2 H), 2.54-2.63 (m, 2 H), 3.76-3.80 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.06-4.10 (m, 2 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.75-7.80 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H, J= 8.7 Hz), 8.27 (dd, 1 H, J= 8.7, 1.6 Hz), 8.56 (d, 1 H, 1.3 Hz).

20

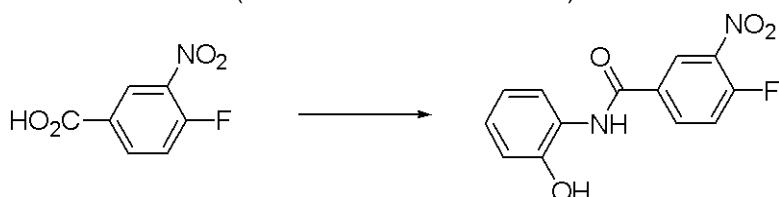
【0134】

## 実施例15

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例15-1

4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ニトロベンズアニリドの合成



30

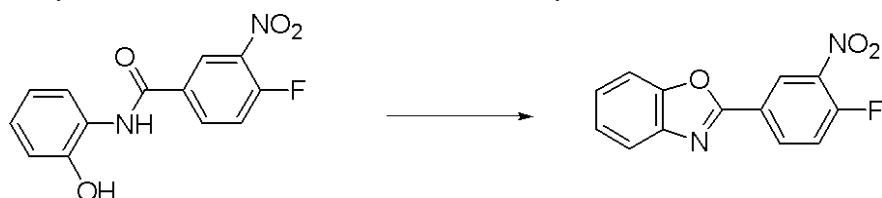
4-フルオロ3-ニトロ安息香酸(2.00g、10.8mmol)のクロロホルム(40mL)溶液に、2-アミノフェノール(1.18g、10.8mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.17g、11.3mmol)、トリエチルアミン(1.15g、11.3mmol)を加えて、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加えて希釈し、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物(2.02g、収率68%)を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 6.84 (1H, td, J= 7.6, 1.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J= 8.1, 1.5 Hz), 7.08 (1H, ddd, J= 8.5, 6.9, 1.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J= 7.8, 1.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J= 11.2, 8.7 Hz), 8.39 (1H, ddd, J= 8.7, 4.2, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J= 7.3, 2.3 Hz), 9.69 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).

40

## 実施例15-2

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成



50

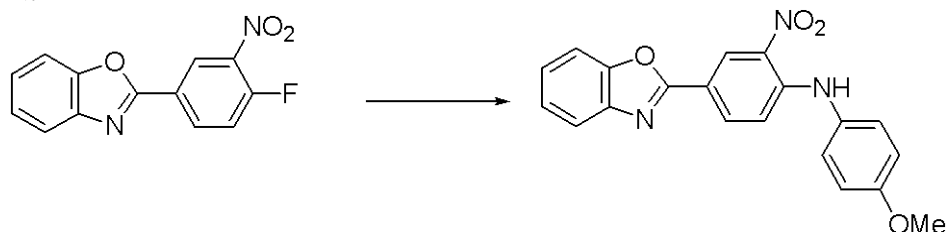
## 4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ニトロベンズアニリド(実施例15-1参照)

(2.00g、7.24mmol)のトルエン(50mL)懸濁液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物(2.07g、10.9mmol)を加えて、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温で10分間撹拌した。析出した結晶を濾過、水、トルエンで洗浄後、結晶を乾燥させることで表題化合物(1.30g、収率70%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 7.44-7.53 (2H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.55-8.61 (1H, m), 8.80-8.84 (1H, m).

## 実施例15-3

## 2-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成

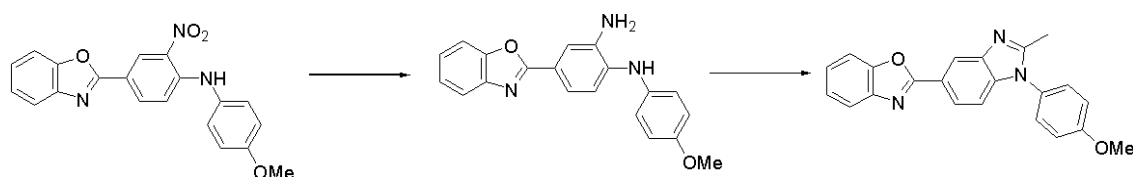


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.19mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(295mg、2.32mmol)、p-アニシジン(357mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、析出した結晶を濾過、水、エタノールで洗浄後、結晶を乾燥させることで表題化合物(359mg、収率86%)を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 3.81 (3H, s), 7.05-7.11 (3H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.73-7.81 (2H, m), 8.17 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.83 (1H, br s).

## 実施例15-4

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-3参照)(150mg、0.415mmol)を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン-(5mL)溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状物のトルエン(5mL)溶液に、塩化アセチル(70.8mg、0.902mmol)を加え、還流条件下で2.5時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(47mg、収率32%)を暗茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.53 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.05-7.37 (7H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

## 【0135】

## 実施例16

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-シクロヘキシル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成  
実施例16-1

## 2-(4-シクロヘキシルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成

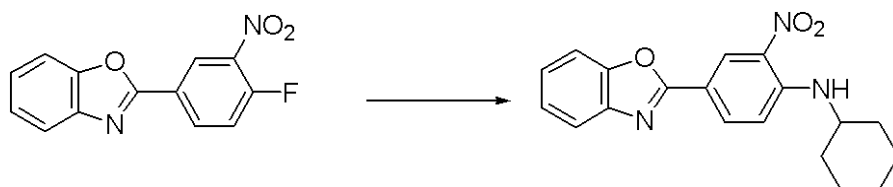
10

20

30

40

50

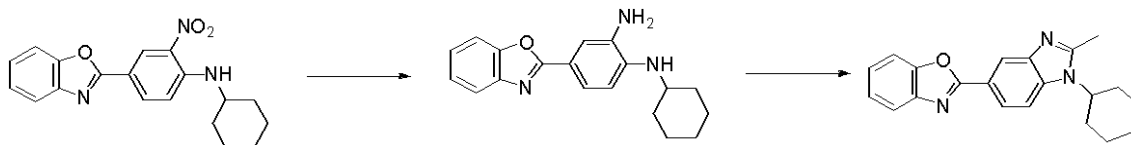


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.19mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(295mg、2.32mmol)、シクロヘキシルアミン(288mg、2.32mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(191mg、収率48%)を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.36-2.11 (10H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.26 (1H, ddd,  $J = 9.2, 3.1, 0.5$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.06 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 実施例16-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-シクロヘキシル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(4-シクロヘキシルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例16-1参照)(185mg、0.548mmol)を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン(5mL)溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で5時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状物のジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液に、アセトアルデヒド-ジメチルホルムアミド溶液(約2%、1.35mL、0.586mmol)、水(0.1mL)、オキシソ(117mg、0.190mmol)を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(24.5mg、収率14%)を淡茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.26-2.30 (10H, m), 2.68 (3H, s), 4.17-4.26 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.15 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

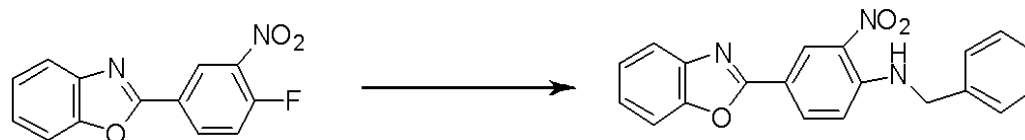
【0136】

#### 実施例17

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-ベンジル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例17-1

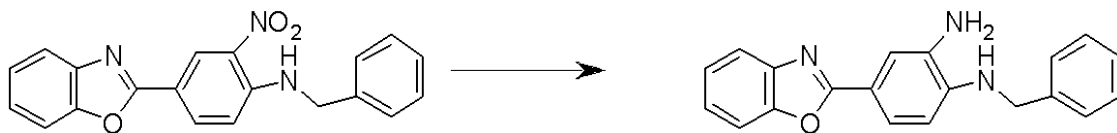
2-(4-ベンジルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.19mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(195mg、2.32mmol)、ベンジルアミン(311mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加えた。析出した結晶を濾過、水、エタノールで洗浄後、結晶を乾燥させることで表題化合物(347mg、収率84%)を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 4.64 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.31-7.44 (7H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.72 (1H, br s), 9.09 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

## 実施例 17-2 2-(2-ベンジルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

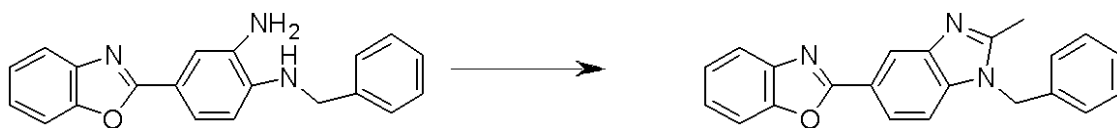


2-(4-ベンジルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 17-1 参照) (340mg、0.985mmol) に、10% 酢酸水溶液 (5 mL)、エタノール (8mL)、鉄粉 (165mg、2.95mmol) を加え、還流条件下で 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、セライト濾過後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (87mg, 収率 28%) を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 4.42 (2H, s), 6.74 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.24-7.76 (10H, m).

## 実施例 17-3

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-ベンジル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-ベンジルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 17-2 参照) (80.0mg、0.254mmol) のジメチルホルムアミド (2m) 溶液に、アセトアルデヒド水溶液 (約 90%、47.7  $\mu\text{L}$ 、0.761mmol)、オキソン (102mg、0.165mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (35.2mg, 収率 41%) を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.62 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.30-7.37 (6H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

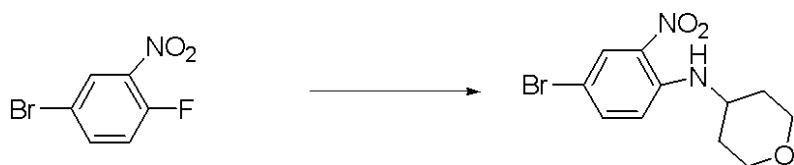
【0137】

## 実施例 18

## 5-(ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 18-1

## 5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ニトロベンゼンの合成



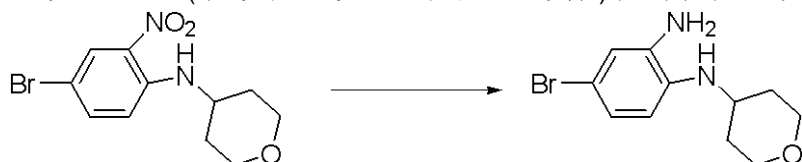
ナスフラスコに、5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン (3.0g, 13.6mmol)、トリエチルアミン (1.66g, 16.3mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン (1.52g, 15.0mmol) 及びエタノール (60mL) を入れ、還流条件下で 2 時間加熱撹拌させた。反応混合物を減圧濃縮した後、水 (60mL) を加え、そのまま室温で 30 分撹拌した。析出した結晶を濾取、水で洗浄した。得られた結晶を減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (3.55g, 収率 86%) を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.60-1.74 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 3.52-3.78 (3H, m), 4.03 (2H, td,  $J = 8.0, 4.1$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.49 (1H, ddd,  $J = 9.2, 2.4, 0.6$  Hz), 8.06-8.08 (1H, m), 8.33

(1H, d, J = 2.4 Hz).

#### 実施例 18 - 2

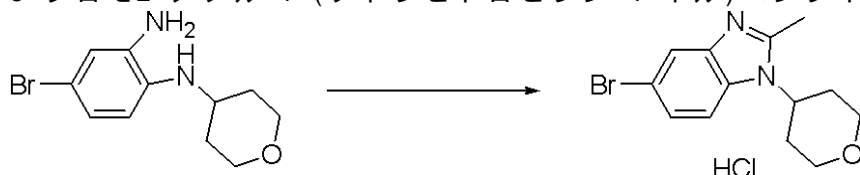
##### 5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリンの合成



三口フラスコに、5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ニトロベンゼン (実施例 18 - 1 参照) (3.54 g, 11.8 mmol)、10% 酢酸水溶液 65 mL を入れ、その後電解鉄 (6.56 g, 118 mmol) を加えて 15 分還流・撹拌した。室温まで放冷後、セライトで不溶物を濾別、更に同層を 10% 酢酸水溶液 65 mL で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて酢酸エチル (約 50 mL X 4 回) 抽出、蒸留水 (30 mL) 洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去、更に減圧乾燥することにより表題化合物 (2.72 g, 収率 85.4%) を淡黄色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.43-1.58 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.36-3.56 (3H, m), 4.00 (2H, dt, J = 11.8, 3.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.85-6.90 (2H, m).

#### 実施例 18 - 3

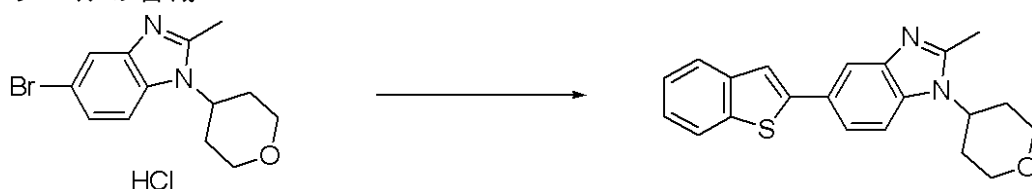
##### 5-ブロモ-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-塩酸塩の合成



三口フラスコに、5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 18 - 2 参照) (2.72 g, 10.0 mmol)、及び脱水トルエン (20 mL) を入れ還流させた。ここに塩化アセチル (1.57 g, 20.0 mmol) / トルエン溶液 (約 2.5 mL) を約 15 分で滴下後、同条件下 2 時間撹拌した。室温まで放冷後、減圧濃縮を行い、残さをヘキサン (20 mL) でリスラリー化した。析出した結晶を濾取、ヘキサンで洗浄した。得られた結晶を減圧加熱乾燥することにより表題化合物 (3.14 g, 収率 94.7%) を淡紫色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.94-1.97 (2H, m), 2.30-2.49 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 11.5 Hz), 4.05 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 4.79-4.88 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 8.00-8.03 (2H, m).

#### 実施例 18 - 4

##### 5-(ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-ブロモ-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-塩酸塩 (実施例 18 - 3 参照) (0.38 g, 1.15 mmol)、2-ベンゾチオフェンボロン酸 (0.25 g, 1.40 mmol)、エタノール (5 mL)、トルエン (5 mL)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.1 mL) を仕込み、脱気した。テトラキス(トフェニルフォスフィン)パラジウム (0.08 g, 0.07 mmol) を添加し、3 時間過熱還流した。冷却後、エタノール、水を加えてセライト濾過し、エタノール、水でろ上物を洗浄した。ろ液を濃縮し、析出した結晶をろ取、水、ヘキサンで洗浄、乾燥して表題化合物 (315 mg, 収率 78.9%) を淡褐色結晶として得た。

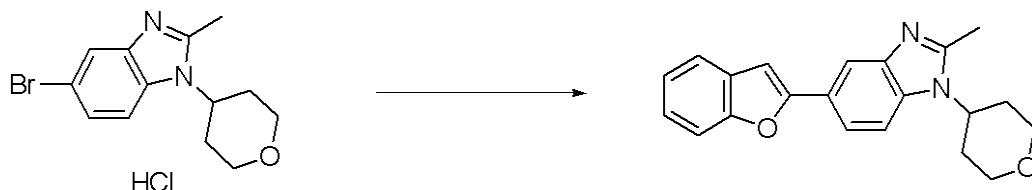
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.88 (2H, dd, J = 12.7, 2.1 Hz), 2.56-2.62 (2H

, m), 2.68 (3H, s), 3.60 (2H, dd, J = 12.1, 10.3 Hz), 4.20-4.25 (2H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.04 (1H, s).

【0138】

#### 実施例 19

5-(ベンゾフラン-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

5-ブロモ2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例18-3参照)(0.41g, 1.24mmol)、2-ベンゾフラン-ボロン酸(0.25g, 1.40mmol)、エタノール(5mL)、トルエン(5mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液(2.1mL)を仕込み、脱気した。テトラキス(トフェニルフォスフィン)パラジウム(0.08g, 0.07mmol)を添加し、3時間過熱還流した。冷却後、エタノール、水を加えてセライト濾過し、エタノール、水でろ上物を洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて酢酸エチル(約50 mL X 4回)抽出、蒸留水(30 mL)洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物(145mg, 収率 35.3%)を淡褐色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.86-1.90 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.60 (2H, td, J = 11.8, 1.8 Hz), 4.22 (2H, dd, J = 11.8, 4.6 Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.57-7.59 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 1.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.4 Hz).

【0139】

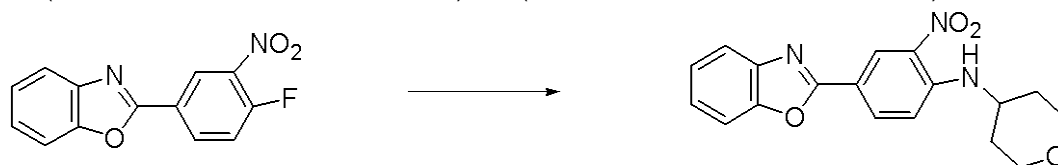
#### 実施例 20

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

30

#### 実施例 20 - 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ニトロベンゼンの合成



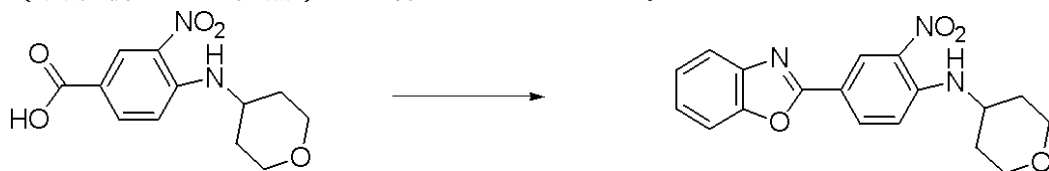
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-フルオロニトロベンゼン(実施例15-2参照)(0.55g, 2.13mmol)、トリエチルアミン(0.26g, 2.57mmol)、アミノテトラヒドロピラン(0.24g, 2.34mmol)をエタノール(10mL)に加え、この反応液を還流条件下で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して減圧濃縮を行い、得られた残さに0.1N塩酸水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(約50 mL X 4回)抽出、蒸留水(30 mL)洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物(440mg, 収率 60.9%)を淡褐色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.67-1.81 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 3.7-3.67 (2H, m), 3.76-3.77 (1H, m), 4.03-4.10 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, tt, J = 6.5, 2.5 Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.1 Hz)

50

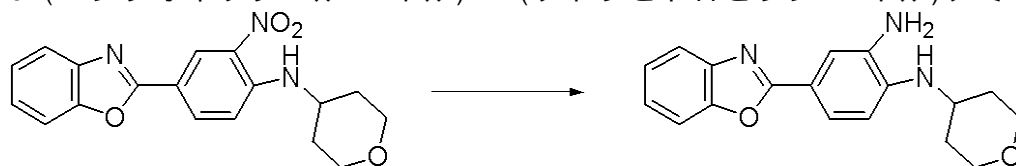
また本中間体は以下のように4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸(実施例4-1参照)から得ることもできる。



4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸(実施例4-1参照)(8.0g, 30.0mmol)、2-アミノフェノール(3.61g, 33.0mmol)、クロロホルム(350mL)及びWSC 19.7g(100mmol)を室温で3時間攪拌した。反応マスを減圧濃縮後、水(500mL)を加えてリッスラーを行い、スラリーマスを濾取する。得られた固形物を水及びエタノールで洗浄した後に50℃で減圧乾燥を行って得られた固体をジオキサン(160mL)に溶解し、メタンスルホン酸(17.0g)を加え、還流条件で10時間攪拌した。室温まで放冷した後に溶媒を減圧濃縮し、得られた残さにヘキサン(160mL)を加えてリッスラー化し、固形分を濾取し、50℃で減圧乾燥することにより、表題化合物(7.70g, 収率75.5%)を淡黄色固体として得た。  
実施例20-2

10

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリンの合成



20

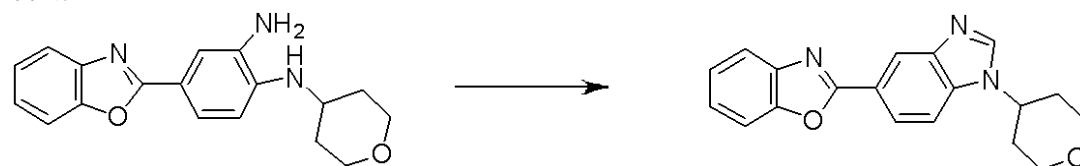
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ニトロベンゼン(実施例20-1参照)(1.00g, 0.76mol)をTHF50mLとメタノール50mLの混合溶液に溶解し、Pd/C(5%, wet, 0.5g)を加えて水添反応を行った。室温で終夜攪拌後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(812mg, 収率89.1%)を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.56-1.61 (2H, m), 1.90-2.27 (2H, m), 3.25-3.83 (5H, m), 4.06-4.11 (2H, m), 6.73 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.47-7.55 (1H, m), 7.59-7.77 (3H, m).

30

実施例20-3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例20-2参照)(0.20g, 0.646mmol)、オルソギ酸トリエチル(5mL)に触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を加え、100℃にて1.5時間加熱した。反応液を冷却、酢酸エチル、水を加え、抽出した。水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、析出した結晶をろ取、ヘキサン/酢酸エチル混合液にて洗浄、乾燥して、表題化合物(65mg, 収率31.5%)を淡赤褐色結晶として得た。

40

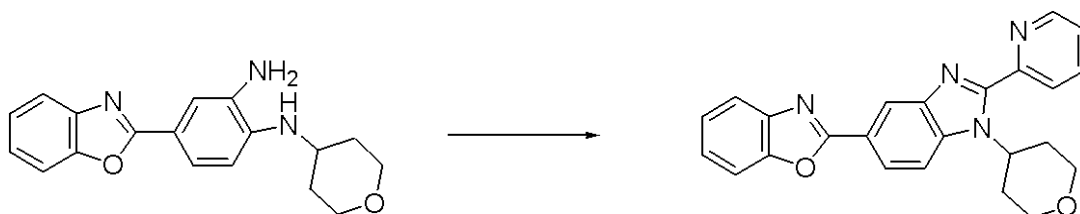
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.21-2.30 (4H, m), 3.65 (2H, dt,  $J = 16.0, 8.0$  Hz), 4.16-4.24 (2H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.28 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.71 (1H, s).

【0140】

実施例21

50

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-ピリジル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



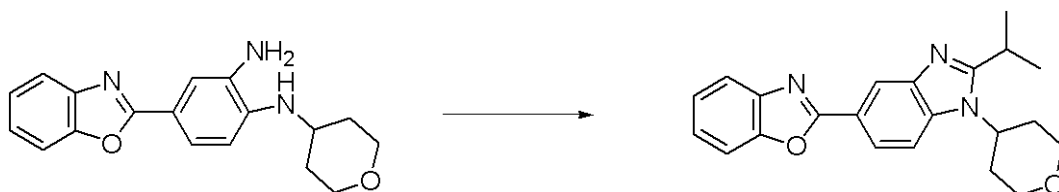
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.06g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.09g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して、表題化合物 (135mg, 収率 70.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.03-2.08 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 5.85-5.92 (1H, m), 7.31-7.44 (3H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.88-7.93 (2H, m), 8.24-8.35 (2H, m), 8.71-8.75 (2H, m).

【0141】

実施例 22

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-イソプロピル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



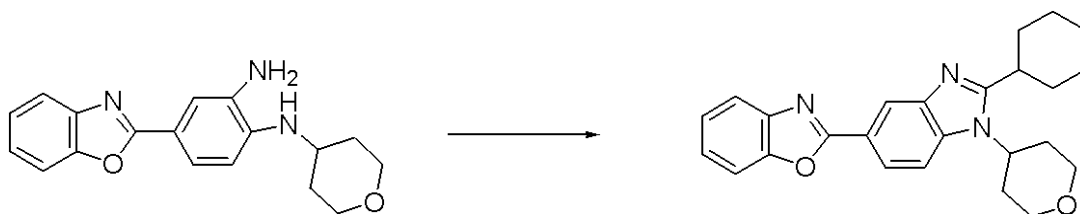
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、イソプロピルアルデヒド (0.04g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.09g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (70mg, 収率 43.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.50 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.88 (2H, d,  $J = 11.0$  Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 3.23-3.33 (1H, m), 3.61 (2H, t,  $J = 11.7$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.1$  Hz), 4.50-4.54 (1H, m), 7.33-7.34 (2H, m), 7.61-7.75 (3H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.63 (1H, s).

【0142】

実施例 23

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-シクロヘキシル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

20

30

40

50

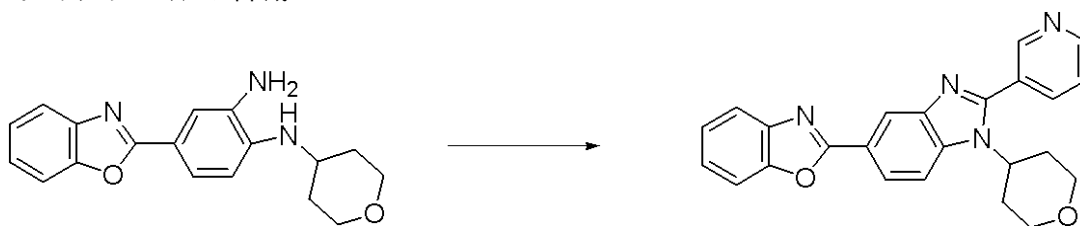
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、シクロヘキシルアルデヒド (0.06g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.09g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (116mg, 収率 59.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.35-1.55 (3H, m), 1.86-2.05 (9H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.63 (2H, t,  $J = 11.2$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.8$ , 4.2 Hz), 4.45-4.54 (1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.56-7.78 (3H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.6$ , 1.6 Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【0143】

実施例 24

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(3-ピリジル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



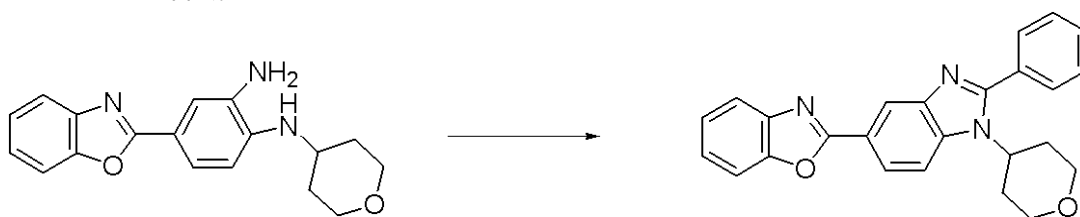
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、3-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.06g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.09g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (95.0mg, 収率 49.5%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.93 (2H, dd,  $J = 12.5$ , 2.6 Hz), 2.68-2.83 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 4.19 (2H, dd,  $J = 11.5$ , 4.3 Hz), 4.51-4.63 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.77-7.86 (2H, m), 8.07 (1H, dt,  $J = 7.9$ , 1.8 Hz), 8.29 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 1.8 Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.83 (1H, dd,  $J = 4.9$ , 1.8 Hz), 8.91 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0144】

実施例 25

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-フェニル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、フェニルアルデヒド (0.06g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.09g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグ

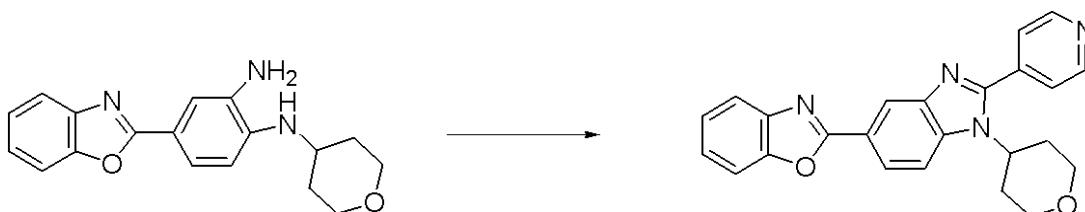
ラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物(115mg, 収率59.9%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.91 (2H, dd,  $J = 13.2, 3.1$  Hz), 2.66-2.81 (2H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.56-7.68 (6H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.26 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.69-8.69 (1H, m).

【0145】

#### 実施例 26

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-ピリジル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



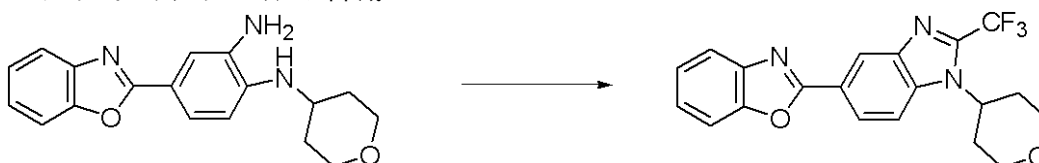
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例20-2参照)(0.15g, 0.484mmol)をDM(F3mL)、水(0.1mL)に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド(0.06g, 0.561mmol)とオキソン(0.19g, 0.310mmol)を加え、室温にて2時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液(0.09g/15mL)へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物(117mg, 収率60.9%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.93 (2H, dd,  $J = 12.8, 2.7$  Hz), 2.67-2.83 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 4.20 (2H, dd,  $J = 11.8, 4.5$  Hz), 4.54-4.66 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.30 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.71-8.72 (1H, m), 8.87 (2H, dd,  $J = 4.3, 1.6$  Hz).

【0146】

#### 実施例 27

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例20-2参照)(0.20g, 0.646mmol)をトリフルオロ酢酸(7mL)中、4時間半加熱還流した。反応液を冷却し、水を添加、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して表題化合物(139mg, 収率55.5%)を白色結晶として得た。

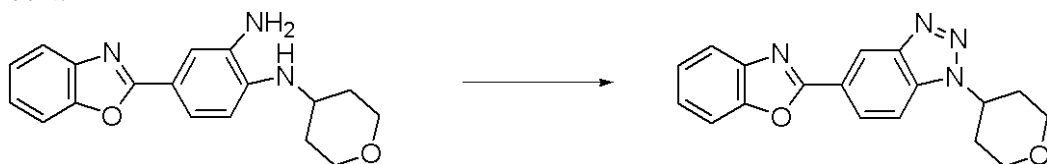
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.99 (2H, dd,  $J = 12.4, 2.9$  Hz), 2.60-2.76 (2H, m), 3.61 (2H, td,  $J = 12.0, 1.8$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.9, 4.6$  Hz), 4.67-4.79 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.76-7.87 (2H, m), 8.37 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.76-8.77 (1H, m).

【0147】

#### 実施例 28

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ベンゾトリアゾールの

合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.35g, 1.13mmol) の濃塩酸 (2mL) 溶液を 0 に冷却した中へ亜硝酸ナトリウム 0.09g (1.24mmol) を含む水溶液 (0.5mL) を滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、0 に冷却、1N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して茶褐色結晶 (0.17g, 収率 46.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.17-2.22 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.69 (2H, td,  $J = 11.9, 2.1$  Hz), 4.22-4.27 (2H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 0.7$  Hz), 7.79-7.82 (1H, m), 8.45 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.5$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J = 1.4, 0.7$  Hz).

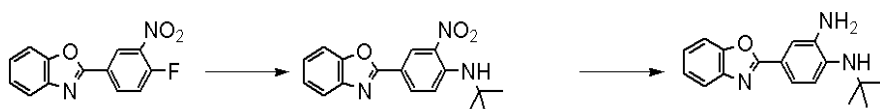
【 0 1 4 8 】

実施例 29

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-tertブチルベンゾイミダゾールの合成

実施例 29 - 1

2-(2-tertブチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

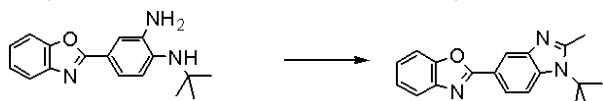


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (300mg, 1.16mmol) のエタノール (5mL) 懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (195mg, 2.32mmol)、tertブチルアミン (212mg, 2.90mmol) を加え、還流条件下で 4 時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を 10% パラジウム炭素 (50mg) を含むテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (50.1mg, 収率 19%) を赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.45 (9H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.19-7.33 (2H, m), 7.47-7.54 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.67-7.73 (2H, m).

実施例 29 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-tertブチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-tertブチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 29 - 1 参照) (45.0mg, 0.160mmol) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、アセトアルデヒド水溶液 (約 90%, 235  $\mu\text{L}$ , 0.480mmol)、オキソソ (63.9mg, 0.104mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、濾過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (18.2mg, 収率 38%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.86 (9H, s), 2.85 (3H, s), 7.32-7.37 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.8, 1$

10

20

30

40

50

.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.7 Hz).

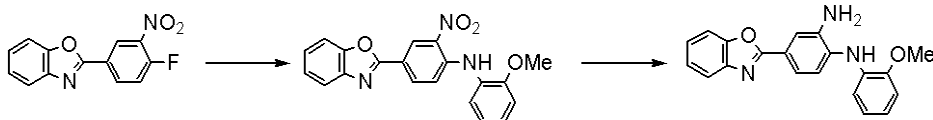
【0149】

### 実施例 30

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 30 - 1

2-(2-(2-メトキシフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



10

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 15-2 参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(195mg、2.32mmol)、o-アニシジン(357mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で8時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(51.9mg, 収率14%)を赤色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 3.92 (3H, s), 6.87-7.00 (4H, m), 7.30-7.35 (3H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m).

#### 実施例 30 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(2-メトキシフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 30-1 参照)(48.0mg、0.135mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(約90%、20.5μl、0.405mmol)、オキソン(53.9mg、0.0878mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、濾過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(18.2mg, 収率38%)を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.12-7.16 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.61-8.62 (1H, m).

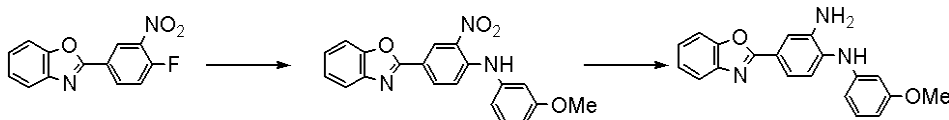
【0150】

### 実施例 31

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 31 - 1

2-(2-(3-メトキシフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 15-2 参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(195mg、2.32mmol)、m-アニシジン(357mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撹拌した。反応終

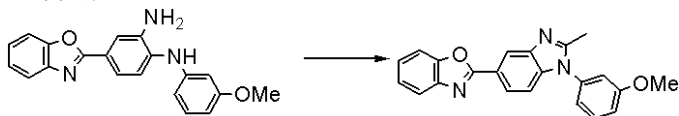
50

了後、室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン-(5mL)溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で8時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(58.5mg, 収率15%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 3.79 (3H, s), 6.50-6.58 (3H, m), 7.16-7.35 (4H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.65-7.76 (3H, m).

#### 実施例 3 1 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



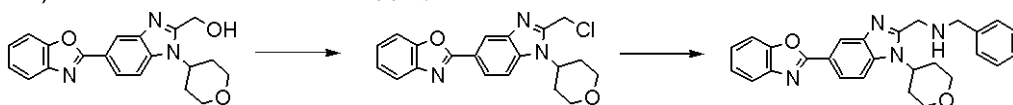
2-(2-(3-メトキシフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 3 1 - 1 参照) (55.0mg, 0.166mmol) のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(約 90%, 31.2  $\mu\text{l}$ , 0.405mmol)、オキソソ(66.3mg, 0.108mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、濾過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(17.3mg, 収率29%)を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.57 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz), 7.25-7.38 (3H, m), 7.52 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0151】

#### 実施例 3 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ベンジルアミノメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 1 3 - 2 参照) (168mg, 0.481mmol) に塩化チオニル(1.5mL)を加え、還流条件下で2時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、濃縮した。得られた結晶のテトラヒドロフラン-懸濁液に、ヨウ化ナトリウム(108mg, 0.722mmol)、ベンジルアミン(258mg, 2.41mmol)を加え、還流条件下で1.5時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(182mg, 収率86%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.83-1.91 (2H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.11-4.21 (4H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 7.31-7.43 (7H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0152】

#### 実施例 3 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-((1-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 3 3 - 1

10

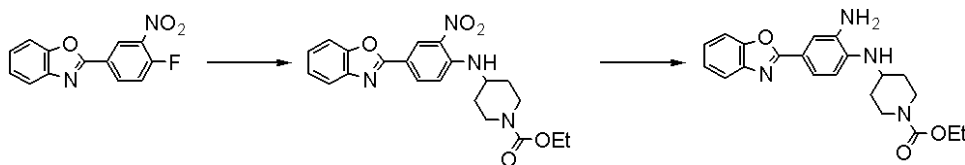
20

30

40

50

2-(2-(4-(1-エトキシカルボニル)ピペリジノアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

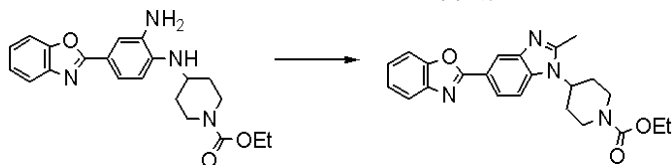


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(195mg、2.32mmol)、4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸エチル(499mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で3時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン-(5mL)溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で5時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(162mg、収率37%)を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.38-1.53 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 4.08-4.20 (4H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz).

実施33-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-((1-エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(4-(1-エトキシカルボニル)ピペリジノアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例33-1参照)(157mg、0.413mmol)のジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(約90%、77.7 $\mu\text{L}$ 、1.24mmol)、オキシソ(254mg、0.413mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(76.7mg、収率46%)を灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.96 (2H, d,  $J = 10.9$  Hz), 2.36-2.52 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.33-4.54 (3H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.55 (1H, s).

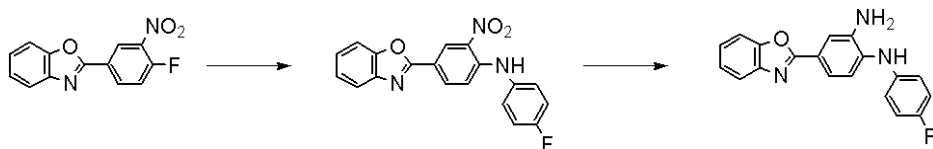
【0153】

実施例34

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

実施例34-1

2-(2-(4-フルオロフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(195mg、2.32mmol)、4-フルオロアニリン(322mg、2.90mmol)を加え、還流条件下で4時間加熱撈拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を10%パラジウム炭素(50mg)を含むテトラヒドロフラン-(5mL)溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で4時間撈拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(40.0mg、収率11%)を茶色結晶として得た。

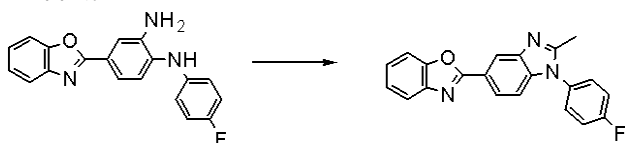
10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 6.92-7.05 (4H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m).

【0154】

#### 実施例34-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



20

2-(2-(4-フルオロフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例34-1参照)(38.0mg、0.119mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(約90%、22.6 $\mu$ l、0.360mmol)、オキソン(73.2mg、0.119mmol)を加え、室温で3時間撈拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、濾過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(20.0mg、収率49%)を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.54 (3H, s), 7.20 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.28-7.43 (6H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz).

30

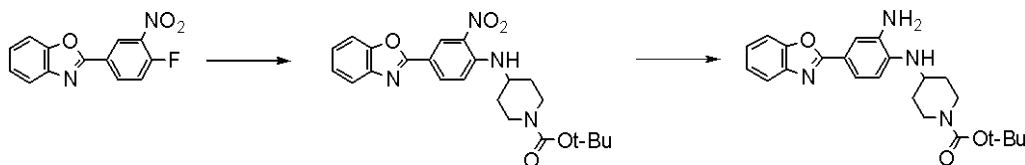
【0155】

#### 実施例35

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例35-1

2-(2-(4-(1-tertブトキシカルボニル)ピペリジノアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



40

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(500mg、1.94mmol)のエタノール(10mL)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(329mg、3.88mmol)、4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン(970mg、4.84mmol)を加え、還流条件下で2時間加熱撈拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶を10%パラジウム炭素(100mg)を含むテトラヒドロフラン-(5mL)溶液に加え

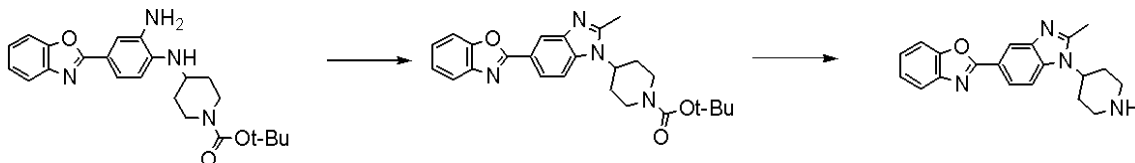
50

、フラスコ内を水素で置換し、室温で22時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(353mg, 収率45%)を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.37-1.45 (2H, m), 1.48 (9H, s), 2.05-2.12 (2H, m), 2.99 (2H, t,  $J = 11.5$  Hz), 3.50-3.58 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz).

#### 実施例 35 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(4-(1-tertブトキシカルボニル)ピペリジノアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 35 - 1 参照) (350mg、0.857mmol) のジメチルホルムアミド (3mL) 溶液に、アセトアルデヒド水溶液 (約 90%、161  $\mu\text{L}$ 、2.57mmol)、オキソソ (527mg、0.887mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣のクロロホルム (5mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで2回、酢酸エチルで1回、水層を洗浄した。得られた水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、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で精製することで表題化合物(20.0mg, 収率7.0%)を無色のアメ状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.93-2.03 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.85-2.96 (2H, m), 3.41 (2H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.29-4.38 (1H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.70-7.79 (2H, m), 8.15-8.20 (1H, m), 8.56 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

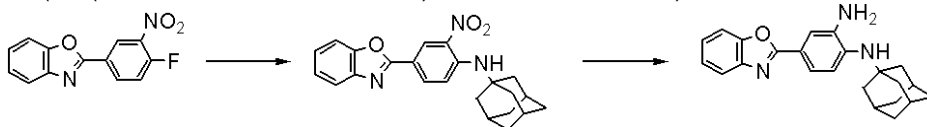
#### 【 0 1 5 6 】

#### 実施例 36

1-アダマンチル-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 36 - 1

2-(2-(1-アダマンチルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

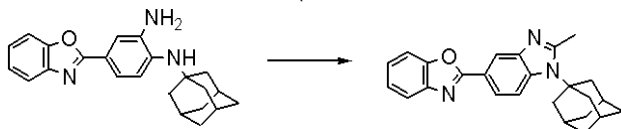


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 15 - 2 参照) (300mg、1.16mmol) のエタノール (5mL) 懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (195mg、2.32mmol)、1-アダマンタンアミン (185mg、1.22mmol) を加え、還流条件下で4時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶を濾過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶を10%パラジウム炭素 (100mg) を含むテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(67.0mg, 収率16%)を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.72 (6H, br s), 2.01 (6H, br s), 2.16 (3H, br s), 7.03 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.62-7.71 (3H, m).

## 実施例 36 - 2

## 1-アダマンチル-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



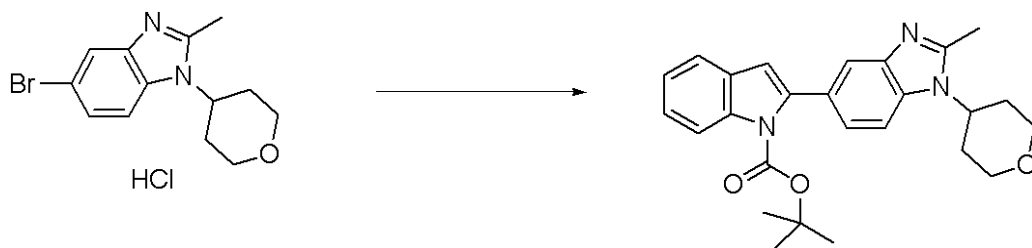
2-(2-(1-アダマンチルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 36 - 1 参照) (65.0mg、0.181mmol) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、アセトアルデヒド水溶液 (約 90%、34.0  $\mu$ l、0.542mmol)、オキソソ (111mg、0.181mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物 (33.4mg、収率48%) を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.86 (6H, br s), 2.34 (3H, br s), 2.55 (6H, br s), 2.89 (3H, s), 7.32-7.35 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.7$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz).

【0157】

## 実施例 37

## 5-(N-t-ブトキシカルボニルインドール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



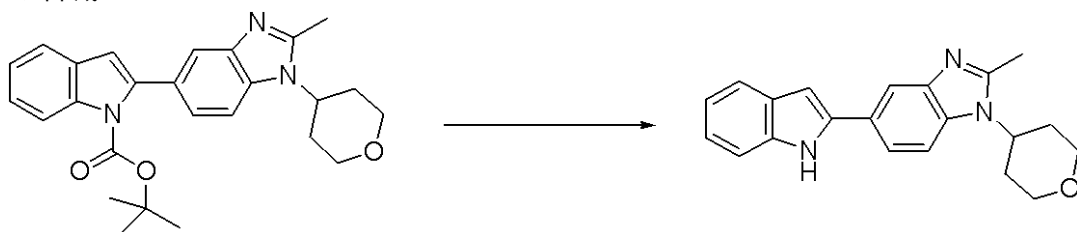
5-ブロモ2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール (実施例 18 - 3 参照) (0.40g、1.21mmol)、2-(N-t-ブトキシカルボニルインドール-) ボロン酸 (0.35g、0.242mmol)、エタノール (5mL)、トルエン (5mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.8mL) を仕込み、脱気した。テトラキス(トフェニルフォスフィン)パラジウム (0.07g、0.07mmol) を添加し、3時間過熱還流した。冷却後、エタノール、水を加えてセライト濾過し、エタノール、水でろ上物を洗浄した。ろ液を濃縮し、析出した結晶をろ取、水、ヘキサンで洗浄、乾燥して表題化合物 (215mg、収率 41.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.31 (9H, s), 1.87 (2H, dd,  $J = 12.5, 2.6$  Hz), 2.59-2.68 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.60 (2H, td,  $J = 12.1, 1.9$  Hz), 4.22 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.5$  Hz), 4.41-4.46 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J = 0.7$  Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

【0158】

## 実施例 38

## 5-(インドール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



10

20

30

40

50

5-(N - t - ブトキシカルボニルインドール - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)ベンゾイミダゾール(実施例 3 8 - 1 参照) (200mg、0.463mmol) を 1N 塩酸水溶液 (10mL) に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、3 日静置して析出した結晶をろ取り、これを飽和重曹水 (5mL) に加えて 30 分攪拌した。析出した結晶をろ取り、水にて洗浄、乾燥して、表題化合物 (155mg, 定量的) を淡褐色結晶として得た。

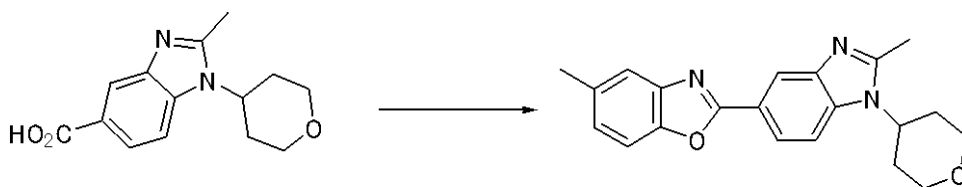
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 2.00 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.40-2.45 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 11.3 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 11.3, 3.6 Hz), 4.84-4.88 (1H, m), 7.04-7.12 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01-8.13 (2H, m), 8.24 (1H, s), 11.88 (1H, s).

10

【 0 1 5 9 】

#### 実施例 3 9

5-(5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照) (0.25g, 0.96mmol)、2-アミノ-4-メチルフェノール (0.13g, 1.05mmol)、脱水DMF (10mL) 及びWSC (0.22g, 1.14mmol) を室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、水 (50 mL) を加え、析出した結晶を濾過し、濾残を水/クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をトルエン (5mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 (0.43 g, 2.26 mmol) を加えて 2 時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後に水 (5mL) を加えて得られた固体を濾取し、水で洗浄した後に 50 で減圧乾燥することにより、表題化合物 (95mg, 収率 28.5%) を淡褐色固体として得た。

20

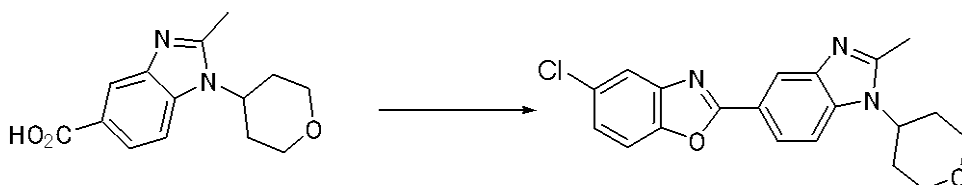
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.88 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.30-2.45 (5H, m), 2.67 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 11.2 Hz), 4.06 (2H, dd, J = 11.2, 4.1 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.6 1.3 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.3 Hz).

30

【 0 1 6 0 】

#### 実施例 4 0

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



40

2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照) (0.25g, 0.96mmol)、2-アミノ-4-クロロフェノール (0.15g, 1.05mmol)、脱水DMF (10mL) 及びWSC (0.22g, 1.14mmol) を室温で終夜攪拌した。反応終了後、水 (50 mL) を加え、析出した結晶を濾過し、濾残を水/クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をトルエン (5mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 (0.32 g, 1.68 mmol) を加えて 2 時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後に水 (5mL) を加えて得られた固体を濾取し、水で洗浄した後に 50 で減圧乾燥することにより、表題化合物 (54mg, 収率 15.3%) を淡褐色固体として得た。

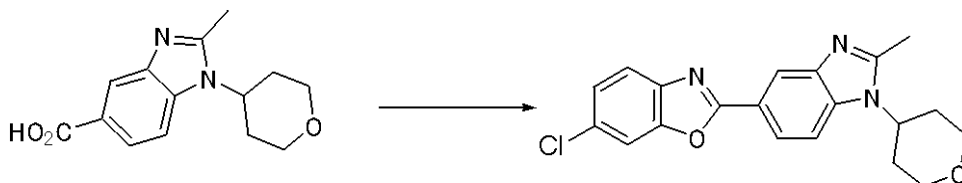
50

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.88 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.36-2.41 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 11.0 Hz), 4.02-4.09 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89-7.91 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.2 Hz).

【0161】

#### 実施例 4 1

5-(6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



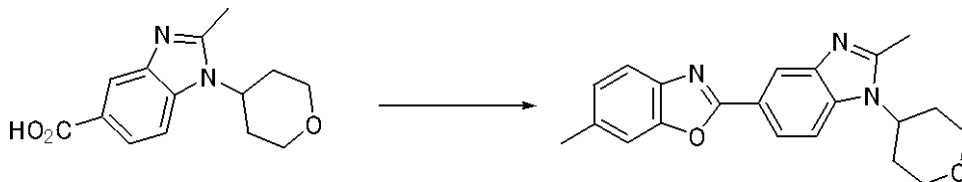
2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4-3 参照) (0.25g, 0.96mmol)、2-アミノ-5-クロロフェノール (0.15g, 1.05mmol)、脱水DMF (10mL) 及びWSC (0.22g, 1.14mmol) を室温で終夜攪拌した。反応終了後、水 (50mL) を加え、析出した結晶を濾過し、濾残を水/クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をトルエン (5mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 (0.38 g, 2.00 mmol) を加えて2時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後に水 (5mL) を加えて得られた固体を濾取し、水で洗浄した後に50で減圧乾燥することにより、表題化合物 (5mg, 収率1.4%) をオレンジ色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.88 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.38-2.43 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 11.0 Hz), 4.02-4.08 (2H, m), 4.65-4.68 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0162】

#### 実施例 4 2

5-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4-3 参照) (0.25g, 0.96mmol)、2-アミノ-5-メチルフェノール (0.13g, 1.05mmol)、脱水DMF (10mL) 及びWSC (0.22g, 1.14mmol) を室温で終夜攪拌した。反応終了後、水 (50mL) を加え、析出した結晶を濾過し、濾残を水/クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をトルエン (5mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 (0.45 g, 2.37 mmol) を加えて2時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後に水 (5mL) を加えて得られた固体を濾取し、水で洗浄した後に50で減圧乾燥することにより、表題化合物 (16mg, 収率4.8%) をオレンジ色固体として得た。

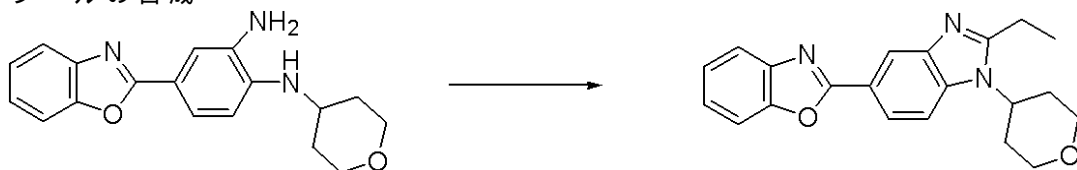
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.85-1.90 (2H, m), 2.34-2.52 (8H, m), 3.58 (2H, t, J = 11.0 Hz), 4.00-4.08 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (

1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0163】

#### 実施例 43

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.15g, 0.484mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、プロピルアルデヒド (0.03g, 0.561mmol) についてオキソン (0.19g, 0.310mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.10g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (44.7mg, 収率 26.6%) を淡褐色結晶として得た。

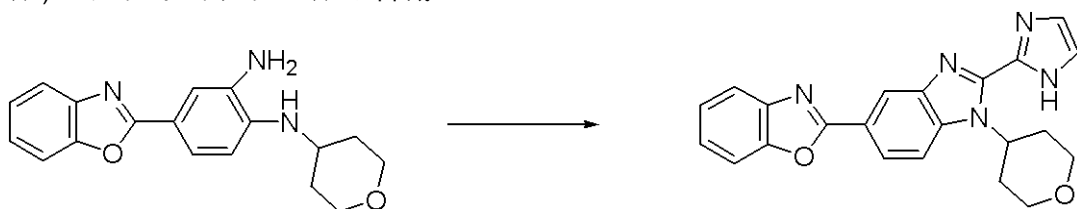
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.37 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.86 (2H, d, J = 9.1 Hz), 2.39-2.49 (2H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.59 (2H, t, J = 11.1 Hz), 4.02-4.08 (2H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz).

20

【0164】

#### 実施例 44

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(イミダゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



30

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.10g, 0.32mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、2-イミダゾール-カルボアルデヒド (0.03g, 0.31mmol) についてオキソン (0.13g, 0.21mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.10g / 15mL) へ添加した。クロロホルムにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (15mg, 収率 12.1%) を淡褐色結晶として得た。

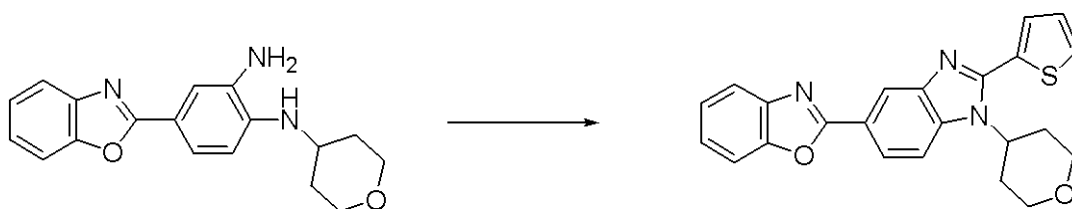
40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2.13 (2H, dd, J = 12.4, 3.4 Hz), 2.66-2.82 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 11.5 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 6.66-6.79 (1H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.7, 1.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.4 Hz).

【0165】

#### 実施例 45

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(チオフェン-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (0.13g, 0.42mmol) を DMF (3mL)、水 (0.1mL) に溶解し、2-チオフェンカルボアルデヒド (0.05g, 0.45mmol) についてオキソン (0.17g, 0.28mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液 (0.10g / 15mL) へ添加した。酢酸エチルにて抽出、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をヘキサンと少量の酢酸エチルにて洗浄、乾燥して表題化合物 (60mg, 収率 36%) を淡褐色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.96 (2H, dd,  $J = 12.9, 2.8$  Hz), 2.71-2.80 (2H, m), 3.55 (2H, td,  $J = 12.0, 1.8$  Hz), 4.22 (2H, dd,  $J = 11.6, 4.7$  Hz), 4.93-4.98 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.25 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【0166】

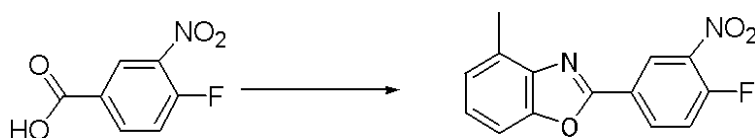
実施例 46

20

2-メチル-5-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 46 - 1

2-フルオロ-5-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-ニトロベンゼンの合成



3-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (1.00g, 5.40mmol)、DMF 1 滴のトルエン (10mL) の懸濁液に、塩化チオニル (0.78g, 6.56mmol) を加えて還流条件で 3 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残さを 2-ヒドロキシ-6-メチルアニリン (0.66g, 5.4mmol)、トリエチルアミン (0.66g, 6.5mmol)、テトラヒドロフラン (5mL) に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、水 (50mL) を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた結晶をトルエン (20mL) に加え、次いで p-トルエンスルホン酸水和物 (1.14g, 5.99mmol) を加えて 2 時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、水 (5mL) を加えた後に酢酸エチル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することにより、表題化合物 (0.50g, 収率 37.%) を淡褐色固体として得た。

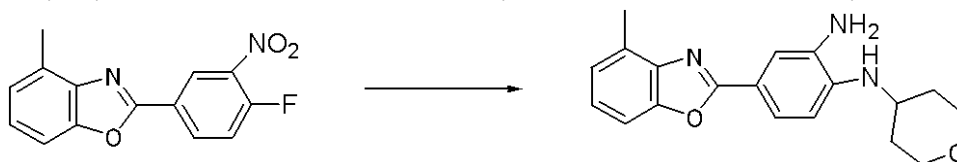
30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.67 (3H, s), 7.26-7.33 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 8.52-8.55 (1H, m), 8.95 (1H, dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz).

40

実施例 46 - 2

2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-フルオロ-5-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-ニトロベンゼン (実施例 46 - 1 参照) (0.50g, 1.8mmol) のエタノール (10mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.22g

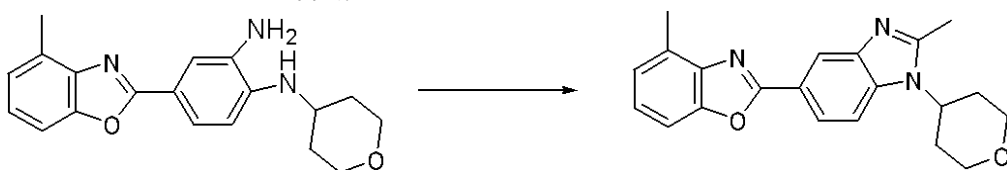
50

, 2.17mmol)、アミノテトラヒドロピラン-(0.20g、1.9mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却した後に希塩酸(1M, 10mL)に混合物を注ぎ、クロロホルム(50 mL)で抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約50 mL)、次いで飽和食塩水(約50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム乾燥に続き、溶媒を減圧留去して得られる結晶を、パラジウム/炭素(Pd:10%, 0.06 g)、及び酢酸エチル:メタノール=1:1混合溶液(20 mL)に加え、減圧/水素ガス置換を3回繰り返して水素置換し、室温で2.5時間攪拌した。窒素置換後、セライト層(20 mm 厚)で不溶物を濾別、更に同層をメタノール(20 mL X 3回)で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて溶媒を減圧留去することにより表題化合物(0.56 g, 収率94.3%)を黒褐固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.71-1.77 (2H, m), 2.12 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.66 (3H, s), 3.57-3.66 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 9.2, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.0 Hz).

#### 実施例 46 - 3

2-メチル-5-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 46 - 2 参照)(0.56g、1.7mmol)、水(0.18mL)を含むジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(約 90%、90mg、1.8mmol)、オキソン(0.69mg、1.1mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、濾過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物(123mg, 収率20.4%)を淡茶色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (ppm): 1.85-1.91 (2H, m), 2.39 (2H, td, J = 12.4, 4.4 Hz), 2.60 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.58 (2.2H, t, J = 11.3 Hz), 4.06 (2H, dd, J = 11.3, 4.0 Hz), 4.62-4.71 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.5 Hz).

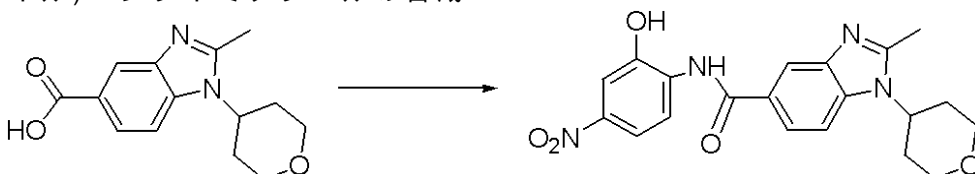
【0167】

#### 実施例 47

2-メチル-5-(6-ニトロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 47 - 1

5-(2-ヒドロキシ-4-ニトロアニリノカルボニル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



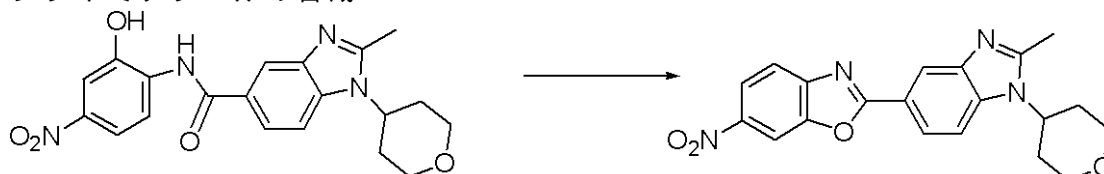
2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(0.75g, 2.9mmol)、DMF1滴を含むトルエン(10mL)の懸濁液に、塩化チオニル(0.41g, 3.4mmol)を加えて還流条件で7時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残さを2-ヒドロキシ-5-ニトロアニリン(0.44 g, 2.9mmol)、トリエチルアミ

ン(0.32g, 3.2mmol)、テトラヒドロフラン-(5mL)に加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、水(30mL)を加えて析出した結晶を濾取し、結晶を水で洗浄後、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(195mg, 収率17.1%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 1.99 (2H, d,  $J = 9.5$  Hz), 2.49-2.52 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 11.2$  Hz), 4.08 (2H, dd,  $J = 11.2$ , 3.8 Hz), 4.85-4.89 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 1.5 Hz), 8.16-8.20 (2H, m), 8.38 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.95 (1H, s), 11.22 (1H, s).

#### 実施例 47 - 2

2-メチル-5-(6-ニトロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



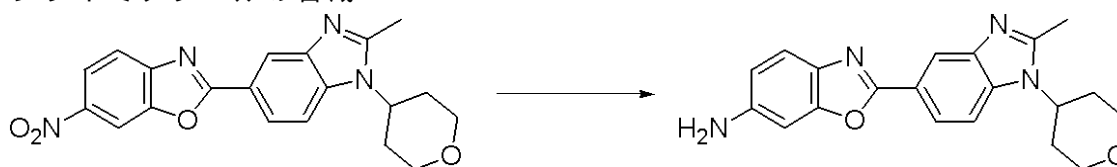
5-(2-ヒドロキシ-4-ニトロアニリノカルボニル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 47-1 参照)(195mg, 0.492mmol)をトルエン(20mL)に加え、次いでp-トルエンスルホン酸水和物(280mg, 1.47mmol)を加えて4時間還流・攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、重層水(10mL)を加えて1時間室温で攪拌した。析出した結晶を濾過し、結晶を水で洗浄後、減圧加熱乾燥することにより表題化合物(144mg, 収率77.4%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) (ppm): 1.87 (2H, d,  $J = 12.7$  Hz), 2.34-2.51 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.57 (2H, t,  $J = 11.0$  Hz), 4.05 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.60-4.75 (1H, m), 7.92-8.00 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.31 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 2.1 Hz), 8.37 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

【0168】

#### 実施例 48

2-メチル-5-(6-アミノベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-5-(6-ニトロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 47-2 参照)(135mg, 0.357mmol)をパラジウム/炭素(Pd:10%, 0.06g)を含むメタノール(20mL)に加え、減圧/水素ガス置換を3回繰り返して水素置換し、室温で2.5時間攪拌した。窒素置換後、セライト層(20mm厚)で不溶物を濾別、更に同層をメタノール(20mL X 3回)で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物(50mg, 収率40.2%)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.87 (2H, dd,  $J = 12.6$ , 2.6 Hz), 2.58-2.69 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.59 (2H, t,  $J = 11.5$  Hz), 4.21 (2H, dd,  $J = 11.5$ , 4.5 Hz), 4.41-4.46 (1H, m), 6.68 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 2.0 Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.47 (1H, s).

【0169】

#### 実施例 49

10

20

30

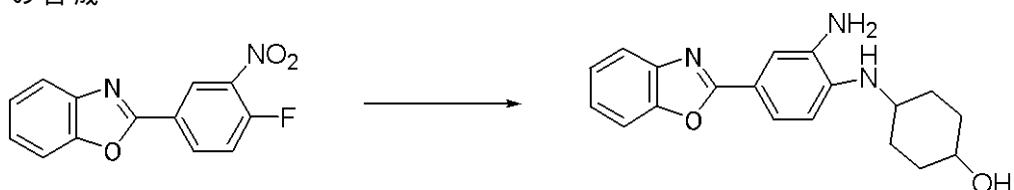
40

50

# 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 49 - 1

(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



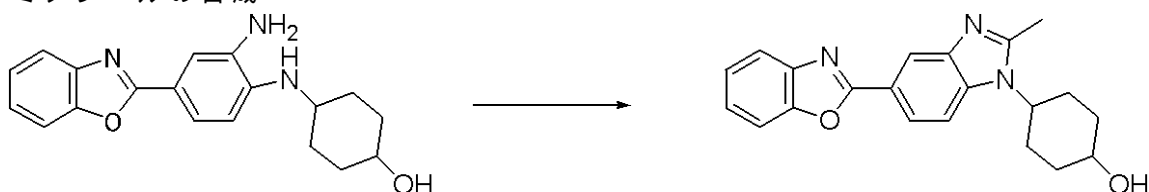
10

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 15 - 2 参照)(0.60 g, 2.3mmol)をトリエチルアミン(0.70 g, 7.0mmol)、4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(0.53g, 2.5mmol)を含むアセトニトリル(20mL)溶液に加え、還流条件下で2時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加えて析出した結晶を濾過し、結晶を水で洗浄後、減圧加熱乾燥することにより得られた結晶を10%パラジウム炭素(50 mg)を含むメタノール：テトラヒドロフラン=1:1混合溶液(20mL)溶液を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で8時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(0.50g, 収率67%)を淡赤色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.18-1.85 (6H, m), 2.07 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.20 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.70-3.73 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.31 (3H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.63-7.64 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m).

20

## 実施例 49 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



30

2-(2-(2-メトキシフェニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 49 - 1 参照)(0.20g, 0.62mmol)、メチルイミダート塩酸塩(0.07g, 0.68mmol)及びメタノールを還流条件下で5時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物(0.14g, 収率64%)を薄赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.58-2.38 (9H, m), 2.68 (3H, s), 3.86-3.94 (1H, m), 4.26 (1H, tt, J = 12.2, 4.1 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.6 Hz).

40

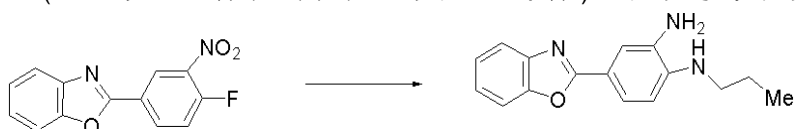
【0170】

## 実施例 50

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 50 - 1

2-(2-n-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



50

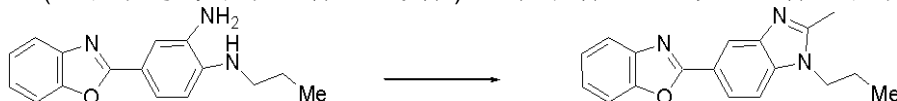
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、n-プロピルアミン(82.4mg、1.39mmol)を加え、2.5時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(152mg、収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.67-1.77 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.50-7.79 (4H, m).

10

#### 実施例50-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-n-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例50-1参照)(148mg、0.554mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(ca. 90%、104  $\mu\text{l}$ 、1.66mmol)、オキソン(341mg、0.554mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(46.6mg、収率29%)を灰色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.01 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.82-1.95 (2H, m), 2.65 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.30-7.43 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0171】

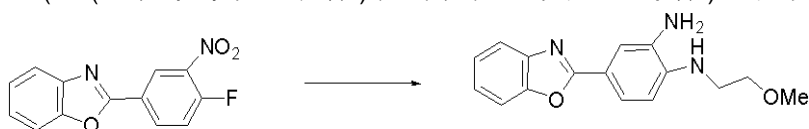
#### 実施例51

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

30

#### 実施例51-1

2-(2-(2-メトキシエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



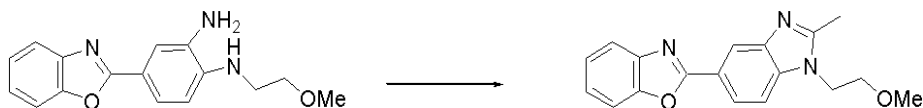
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、2-メトキシエチルアミン(105mg、1.39mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(102mg、収率31%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.35-3.42 (5H, m), 3.67-3.71 (2H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.50-7.77 (4H, m).

#### 実施例51-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(2-メトキシエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例51-1参照)(98mg、0.346mmol)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、アセトアルデヒド水溶液(ca. 90%、65.1μl、1.66mmol)、オキソン(213mg、0.346mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(41.4mg、収率39%)を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.67 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.33 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

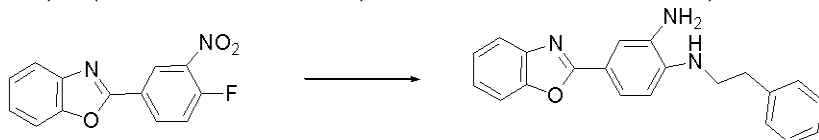
【0172】

#### 実施例52

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-フェニルエチル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例52-1

2-(2-(2-フェニルエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

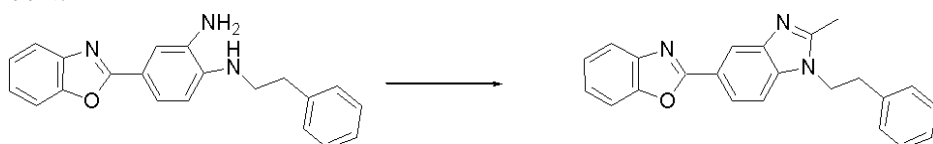


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、2-フェニルエチルアミン(169mg、1.39mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(143mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.01 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.50 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.25-7.79 (11H, m).

#### 実施例52-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-フェニルエチル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(2-フェニルエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例52-1参照)(140mg、0.425mmol)のメタノール(5ml)溶液に、1,1,1-トリメトキシエタン(61.3mg、0.510mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(98.4mg、収率66%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.22 (3H, s), 3.10 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.35 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.2$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0173】

10

20

30

40

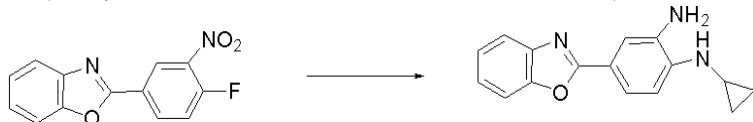
50

## 実施例 5 3

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-cyc-プロピルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 5 3 - 1

## 2-(2-cyc-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、シクロプロピルアミン(99.3mg、1.74mmol)を加え、7時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(141mg、収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.56-0.62 (2H, m), 0.79-0.86 (2H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.51-7.81 (4H, m).

## 実施例 5 3 - 2

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-cyc-プロピルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-cyc-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 5 3 - 1 参照)(140mg、0.425mmol)のメタノール(5ml)溶液に、1,1,1-トリメトキシエタン(75mg、0.624mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することでイミダゾール63.5mg(42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.07-1.13 (2H, m), 1.23-1.33 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.22-3.30 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.2$  Hz), 8.52 (1H, s).

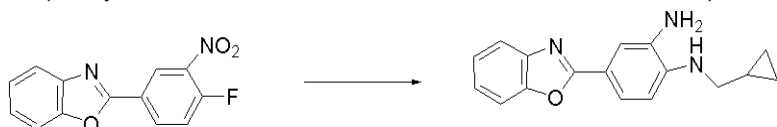
【0174】

## 実施例 5 4

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-cyc-プロピルメチルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例 5 4 - 1

## 2-(2-cyc-プロピルメチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



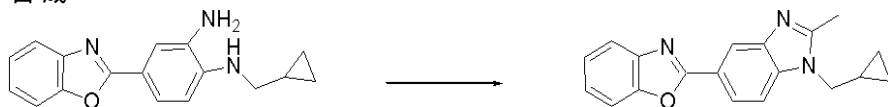
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、シクロプロピルメチルアミン(176mg、1.28mmol)を加え、7時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(142mg、収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.27-0.32 (2H, m), 0.58-0.64 (2H, m), 1.13-1.23 (1H, m),

m), 3.05 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.50-7.77 (4H, m).

#### 実施例 5 4 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-cyc-プロピルメチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-cyc-プロピルメチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 5 4 - 1 参照)(140mg、0.425mmol)のメタノール(5ml)溶液に、1, 1, 1 - トリメトキシエタン(75mg、0.624mmol)を加え、10時間加熱還流した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(81.9mg、収率54%)を桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.38-0.44 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 2.67 (3H, s), 4.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.2 Hz).

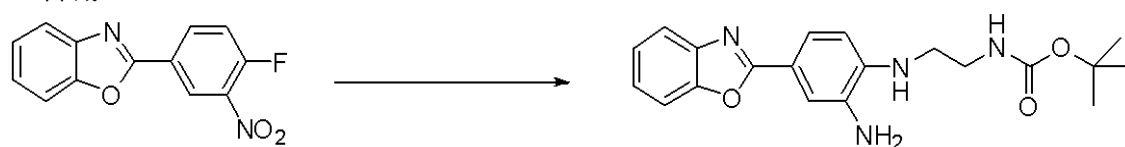
【 0 1 7 5 】

#### 実施例 5 5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 5 5 - 1

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

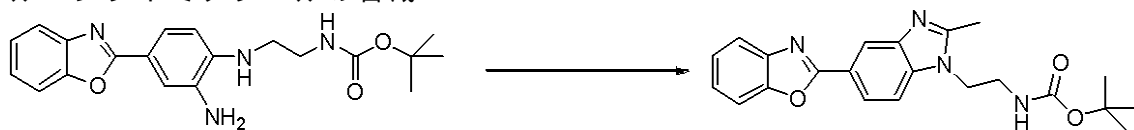


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(600mg、2.32mmol)をトリエチルアミン(469mg、4.65mmol)と2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミン(447mg、2.79mmol)を含むアセトニトリル(10ml)溶液に加え、5時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(550mg、収率64%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 (9H, s), 3.34-3.49 (5H, m), 4.48 (1H, br s), 4.87 (1H, br s), 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68-7.76 (2H, m).

#### 実施例 5 5 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 5 5 - 1 参照)(200mg、0.567mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(102mg、0.851mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム

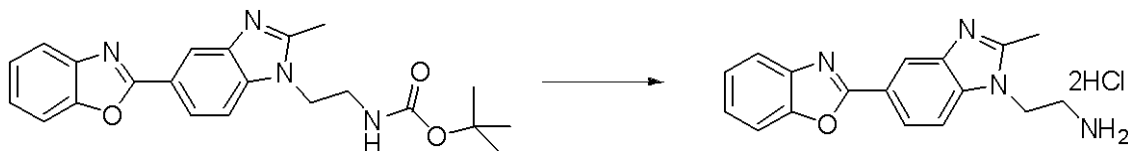
で乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物(160mg, 収率72%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.47 (9H, s), 2.64 (3H, s), 3.53-3.55 (2H, m), 4.33 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 5.12 (1H, s), 7.33-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.45 (1H, s).

【0176】

#### 実施例 5 6

1-(2-アミノエチル)-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾール塩酸塩の合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾイミダゾール (実施例 5 5 - 2 参照)(100mg、0.255mmol)を 4 N塩酸-ジオキサン溶液(10ml)に加え、5時間加熱還流した。反応終了後、濃縮乾固することで表題化合物(95 mg, 定量的)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2.72 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.54 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.06-8.11 (2H, m).

【0177】

#### 実施例 5 7

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)ベンゾイミダゾールの合成



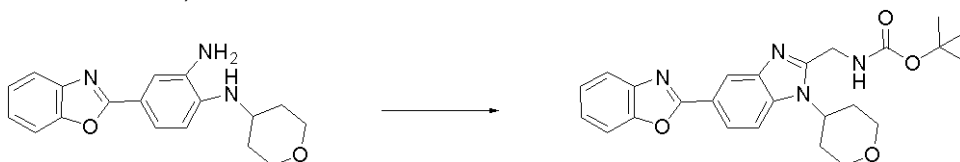
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(300mg、1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(176mg、1.28mmol)、3-フェニルプロピルアミン(189mg、1.39mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のメタノール(5ml)溶液に、1,1,1-トリメトキシエタン(108mg、0.896mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(58.5mg、収率14%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11-2.22 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.72 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.12 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.16-7.35 (8H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.54 (1H, s).

【0178】

#### 実施例 5 8

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(tert-ブトキシカルバミドメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例

20 - 2 参照)(300mg、0.97mmol)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、N - Boc - 2 - アミノアセトアルデヒド(232mg、1.45mmol)、オキシソ(388mg、0.631mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(130mg、30%)を桃色結晶として得た。

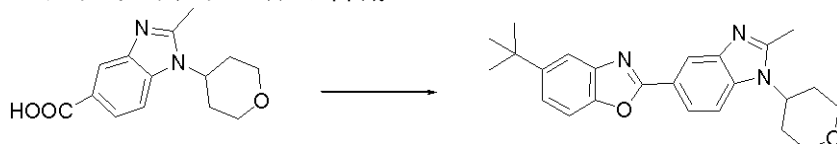
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.49 (9H, s), 1.83-1.88 (2H, m), 2.53-2.68 (2H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 4.70-4.83 (3H, m), 5.59 (1H, br s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.21 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0179】

10

#### 実施例 5 9

5-(5-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(250mg, 0.842mmol)、2 - アミノ - 4 - tert - ブチルフェノール(139mg, 0.842mmol)、DMF(2mL)、クロロホルム(5mL)及びWSC(178mg, 0.926mmol)を加え、22時間攪拌した。水を加え、得られた固体を濾取、水洗し、乾燥して得られた固体のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(140mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(160mg、収率49%)を白色結晶として得た。

20

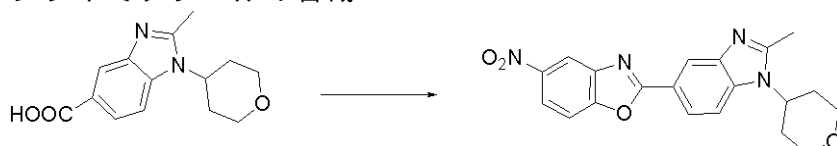
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.40 (9H, s), 1.85-1.92 (2H, m), 2.54-2.69 (5H, m), 3.60 (2H, t,  $J = 11.6$  Hz), 4.22 (2H, dd,  $J = 11.6, 4.1$  Hz), 4.40-4.50 (1H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.54 (1H, s).

30

【0180】

#### 実施例 6 0

5 - (5 - ニトロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(264mg, 0.888mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残さを2-アミノ-4-ニトロフェノール(137mg, 0.888mmol)、トリエチルアミン(449mg, 4.44mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(140mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(66mg、収率20%)を白色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.91 (2H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.59-2.72 (5H, m), 3.61 (3H, t,  $J = 12.0$  Hz), 4.21-4.28 (3H, m), 4.42-4.53 (1H, m), 7.70 (

50

2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s).

【0181】

#### 実施例 6 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ベンジル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照)(200mg、0.646mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、フェニルアセトアルデヒド(101mg、0.840mmol)、オキソン(258mg、0.420mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(110mg、収率42%)を淡茶色アモルファスとして得た。

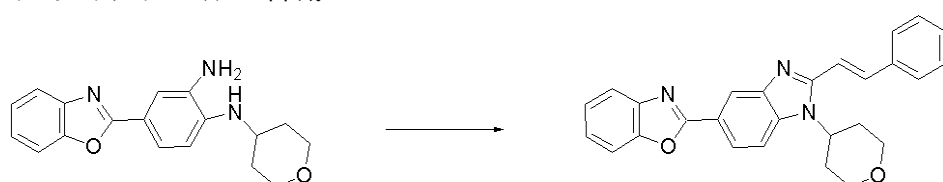
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39 (2H, dd,  $J = 12.5, 2.6$  Hz), 2.37-2.53 (2H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 4.05 (2H, dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz), 4.32-4.42 (3H, m), 7.22-7.38 (7H, m), 7.56-7.68 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

20

【0182】

#### 実施例 6 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-*trans*-シンナム-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照)(200mg、0.646mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、*trans*-シンナムアルデヒド(111mg、0.840mmol)、オキソン(258mg、0.420mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(97mg、収率36%)を淡黄色結晶として得た。

30

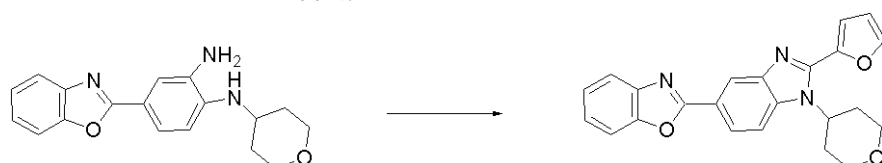
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.94-2.01 (2H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 4.26 (2H, dd,  $J = 11.6, 4.4$  Hz), 4.64-4.75 (1H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.59-7.72 (4H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

40

【0183】

#### 実施例 6 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(フラン-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例

50

20 - 2 参照) (200mg、0.646mmol) のジメチルホルムアミド(2ml) 溶液に、フルフラール(80.7mg、0.840mmol)、オキソン(258mg、0.420mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(121mg、収率49%)を淡黄色結晶として得た。

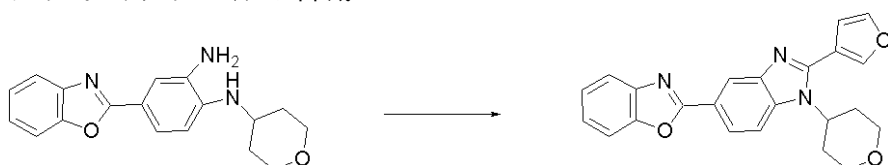
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.00 (2H, dd,  $J = 12.8$ , 2.6 Hz), 2.63-2.79 (2H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 4.23 (2H, dd,  $J = 11.6$ , 4.4 Hz), 5.09-5.21 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J = 3.5$ , 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 3.5$ , 0.7 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 1.8$ , 0.7 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 1.6 Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

10

#### 【0184】

##### 実施例 6 4

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(フラン-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



20

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照) (200mg、0.646mmol) のジメチルホルムアミド(2ml) 溶液に、3 - フルアルデヒド(80.7mg、0.840mmol)、オキソン(258mg、0.420mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(171mg、収率69%)を淡黄色結晶として得た。

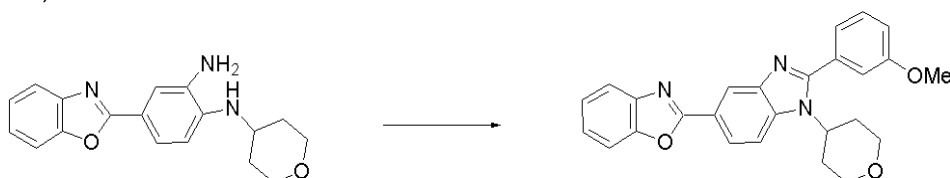
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87-1.94 (2H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.22 (2H, dd,  $J = 11.5$ , 4.5 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 6.79 (1H, dd,  $J = 1.9$ , 0.7 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, dd,  $J = 1.5$ , 0.7 Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 1.6 Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

30

#### 【0185】

##### 実施例 6 5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(3-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



40

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照) (200mg、0.646mmol) のメタノール(5ml) 溶液に、エチル - 3 - メトキシベンゾイミダート塩酸塩(153mg、0.711mmol)を加え、8時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(216mg、収率79%)を淡茶色アモルファスとして得た。

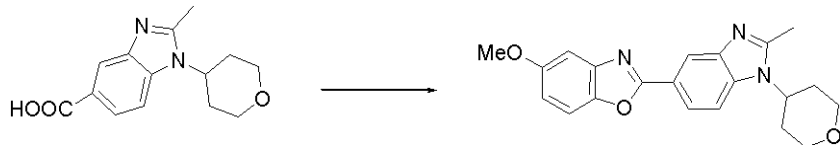
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.92-1.98 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.35-3.45 (5H, m), 3.86 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 7.06-7.57 (6H, m), 7.79-7.84 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 1.5 Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

50

## 【 0 1 8 6 】

## 実施例 6 6

5 - (5 - メトキシベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



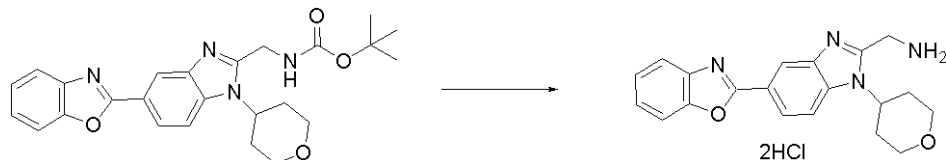
2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照) (250mg, 0.842mmol)、2-アミノ-3-メトキシフェノール(139mg, 0.842mmol)、DMF(5mL)及びWSC(178mg, 0.926mmol)を加え、22時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(283mg, 2.95mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(10mg、収率3.3%)を茶色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.86-1.93 (2H, m), 2.55-2.70 (5H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.23 (2H, dd, J = 11.8, 4.5 Hz), 4.41-4.50 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.5 Hz).

## 【 0 1 8 7 】

## 実施例 6 7

2-アミノメチル-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール塩酸塩の合成



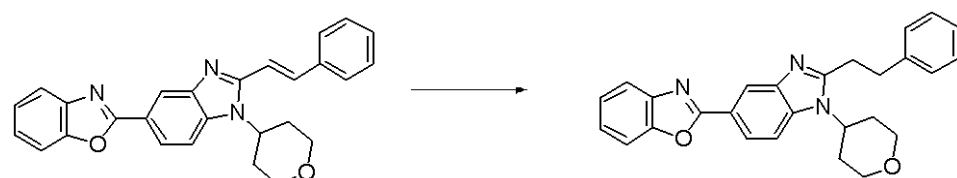
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(tert-ブトキシカルバミドメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 5 8 参照)(116mg, 0.259mmol)のジオキサン(3 ml)溶液に、4 N 塩化水素 ジオキサン溶液(1ml)を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を、室温まで冷却し、濾過、得られた結晶を、THFで洗浄し、乾燥して表題化合物(101mg、収率93%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 1.77-1.84 (2H, m), 2.22-2.38 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.04 (2H, dd, J = 11.5, 3.8 Hz), 4.35-4.46 (3H, m), 7.02-7.13 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.9, 1.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.3 Hz).

## 【 0 1 8 8 】

## 実施例 6 8

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-フェニルエチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-trans-シンナム-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベン

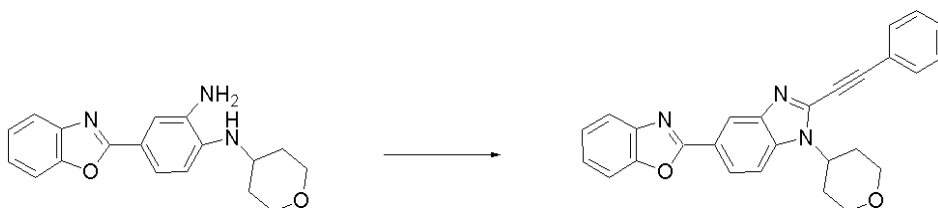
ゾイミダゾール(実施例 6 2 参照)(80mg, 0.189mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(20mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(61.5mg、収率76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.56 (2H, dd,  $J = 12.5, 2.6$  Hz), 2.45-2.61 (2H, m), 3.27 (4H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 4.14 (2H, dd,  $J = 11.6, 4.5$  Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 7.20-7.38 (7H, m), 7.56-7.67 (2H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

#### 【0189】

##### 実施例 6 9

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-フェニルエチニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



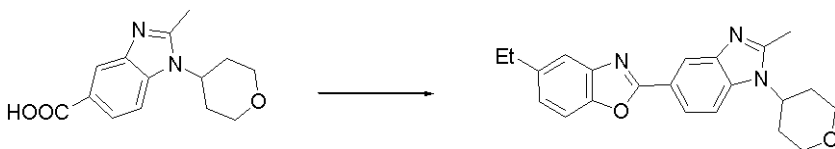
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照)(38.0mg、0.119mmol)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、フェニルブパルギルアルデヒド(ca. 90%、22.6  $\mu\text{l}$ 、0.360mmol)、オキソン(73.2mg、0.119mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(20.0mg、収率49%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.98-2.04 (2H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.26 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.5$  Hz), 4.85-4.94 (1H, m), 7.33-7.49 (5H, m), 7.59-7.80 (5H, m), 8.29 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

#### 【0190】

##### 実施例 7 0

5-(5-エチルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を2-アミノ-4-エチルフェノール(106mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(40mg、収率18%)を淡黄色結晶として得た。

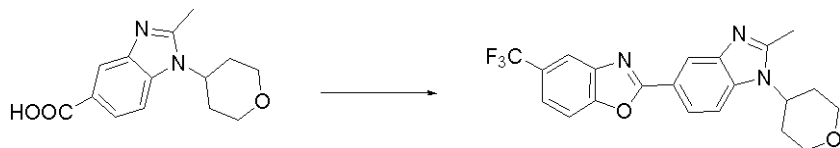
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.31 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.86-1.93 (2H, m), 2.55-2.70 (5H, m), 2.79 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 4.23 (2H, dd,  $J = 11.9, 4.6$  Hz), 4.41-4.50 (1H, m), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.$

3, 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0191】

#### 実施例 7 1

5-(5-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を4-トリフルオロメチル-2-アミノフェノール(132mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(28.8mg、収率12%)を白色結晶として得た。

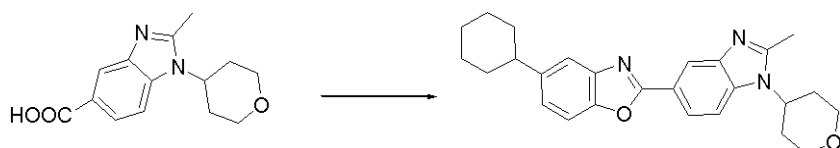
20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.88-1.93 (2H, m), 2.55-2.72 (5H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 4.24 (2H, dd, J = 11.7, 4.6 Hz), 4.41-4.53 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.69 (2H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 8.04 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0192】

#### 実施例 7 2

5-(5-cyc-ヘキシルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



30

2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を4-cyc-ヘキシル-2-アミノフェノール(117mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(125mg、収率49%)を白色結晶として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.18-1.92 (13H, m), 2.56-2.70 (5H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 4.23 (2H, dd, J = 11.5, 4.5 Hz), 4.41-4.50 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0193】

#### 実施例 7 3

5-(5-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン

50

## -4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例4-3参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を2-アミノ-4-メトキシカルボニルフェノール(117mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(37mg、収率15%)をとって得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.88-1.94 (2H, m), 2.55-2.72 (5H, m), 3.56-3.65 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.9, 4.5$  Hz), 4.42-4.52 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

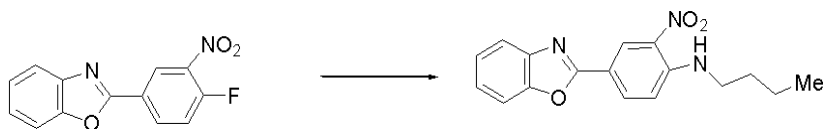
【0194】

## 実施例74

## 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-n-ブチル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

## 実施例74-1

## 2-(4-n-ブチルシアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成

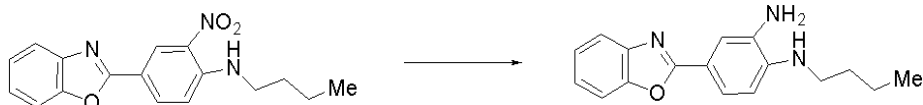


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(300mg, 1.16mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(321mg, 2.32mmol)、ブチルアミン(170mg, 2.32mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥して表題化合物(358mg、収率99.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.02 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.45-1.59 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 3.40 (2H, td,  $J = 7.0, 5.3$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.29 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 8.38 (1H, br s), 9.06 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

## 実施例74-2

## 2-(2-n-ブチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール



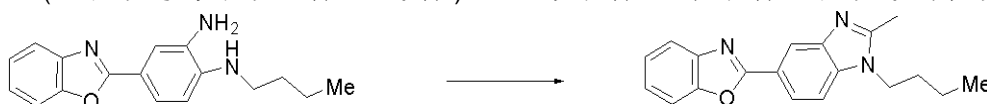
2-(4-n-ブチルシアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例74-1参照)(353mg, 1.13mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(305mg、収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.42-1.56 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),

7.23-7.33 (2H, m), 7.50-7.79 (4H, m).

#### 実施例 7 4 - 3

#### 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-n-ブチル-2-メチルベンゾイミダゾール



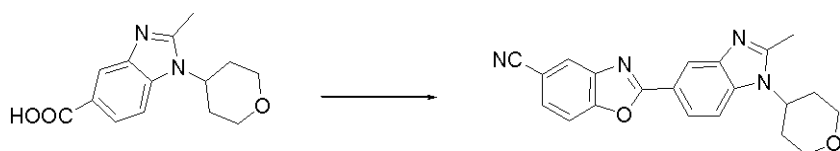
2-(2-n-ブチルシアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 7 4 - 2 参照)(300mg、1.07mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(175mg、1.60mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(293mg、収率90%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.35-1.50 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.65 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.27-7.42 (3H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.56 (1H, s).

【0195】

#### 実施例 7 5

#### 5-(5-シアノベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



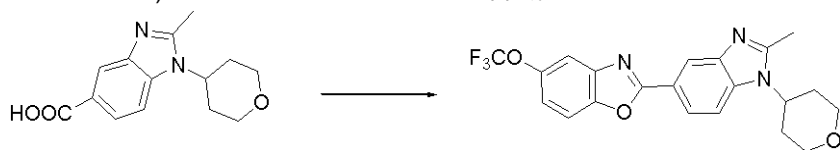
2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を2-アミノ-4-シアノフェノール(82.1mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(26.1mg、12%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.89-1.95 (2H, m), 2.54-2.72 (5H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.9, 4.6$  Hz), 4.42-4.54 (1H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0196】

#### 実施例 7 6

#### 5-(5-トリフルオロメトキシベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 4 - 3 参照)(182mg, 0.612mmol)、塩化チオニル(2ml)を加えて還流条件で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を2-アミノ-4-トリフルオロメトキシフェノール(117mg, 0.612mmol)、トリエチルアミン(309mg, 3.06mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)に加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(5mL

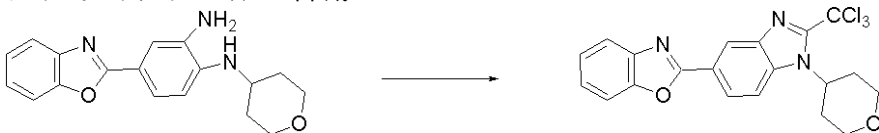
) 溶液に、メタンスルホン酸(353mg, 1.46mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(64mg、収率25%)を桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87-1.93 (2H, m), 2.54-2.72 (5H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.8, 4.4$  Hz), 4.40-4.54 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0197】

#### 実施例 77

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-トリクロロメチルベンゾイミダゾールの合成



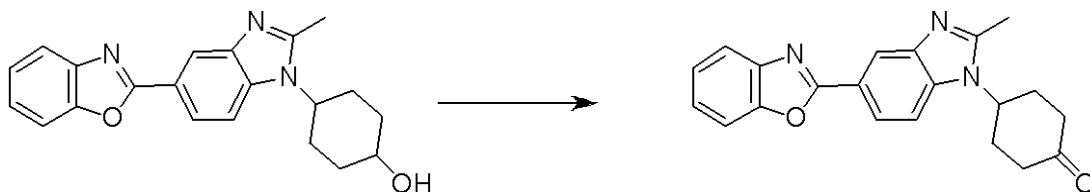
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照)(150mg、0.485mmol)の酢酸(3ml)溶液に、2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸メチル塩酸塩(94.1mg、0.533mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、水を加え、析出した結晶を濾過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(196mg、収率93%)を灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.04-2.11 (2H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 4.25 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.6$  Hz), 5.29-5.38 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 8.34 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.3$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0198】

#### 実施例 78

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(シクロヘキシサノン-4-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メチルベンゾイミダゾール(実施例 49 - 2 参照)(50mg、0.14mmol)のクロロホルム(3ml)溶液に、DDQ(35mg、0.16mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(20mg、収率40%)を赤褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.73-2.77 (9H, m), 5.03 (1H, br), 7.39-7.42 (2H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.00-8.15 (2H, m), 8.36 (1H, s).

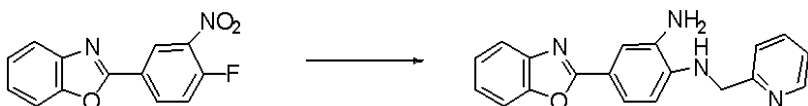
【0199】

#### 実施例 79

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-ピコリル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 79 - 1

2-(2-(2-ピコリル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



10

20

30

40

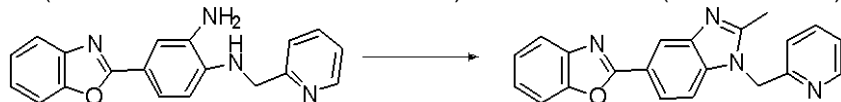
50

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(500mg、1.9mmol)を2-ピコリルアミン(520mg、4.8mmol)を含むアセトニトリル(5ml)懸濁液に加え、2.5時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(480mg、収率78%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) : 4.50 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.97 (2H, s), 6.10 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, td,  $J = 7.7$ , 2.0 Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz). 10

#### 実施例79-2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-ピコリル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(2-ピコリル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例79-1参照)(250mg、0.79mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(100mg、0.87mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物(250mg、収率93%)を白色結晶として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) : 2.62 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.33-7.38 (4H, m), 7.74-7.79 (4H, m), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.3 Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

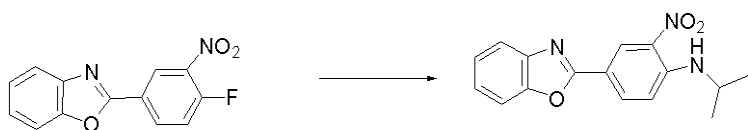
【0200】

#### 実施例80

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-iso-プロピルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例80-1

2-(4-iso-プロピルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例15-2参照)(200mg、0.774mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(214mg、1.55mmol)、イソプロピルアミン(137mg、2.32mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥して表題化合物(227mg、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.38 (3H, s), 1.41 (3H, s), 3.88-4.01 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.26-8.36 (2H, m), 9.06 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz). 40

##### 実施例80-2

2-(2-iso-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



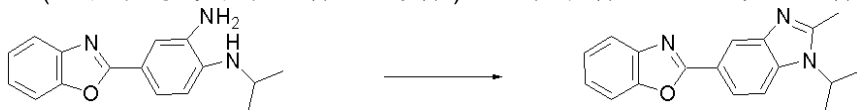
2-(4-iso-プロピルアミノ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例80-1参照)(224mg、0.753mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(40mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する 50

ことで表題化合物 (184mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 3.68-3.78 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.50-7.78 (4H, m).

#### 実施例 80 - 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル) -2-メチル-1-iso-プロピルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-iso-プロピルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 80 - 2 参照) (180mg、0.673mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(111mg、1.01mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (196mg、定量的)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.67 (3H, s), 1.70 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.66-4.76 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

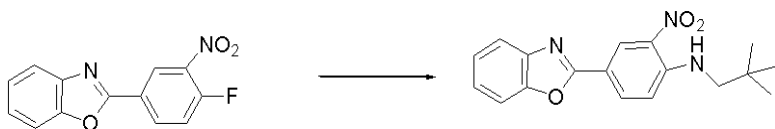
【0201】

#### 実施例 81

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル) -2-メチル-1-neo-ペンチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 81 - 1

2-(4-neo-ペンチルアミノ -3- ニトロフェニル)ベンゾオキサゾールの合成

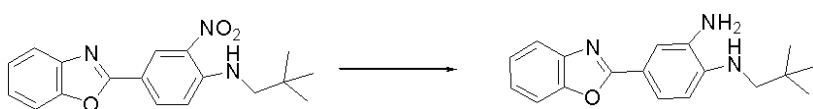


2-(4-フルオロ -3- ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 15 - 2 参照) (200mg、0.774mmol)のエタノール(5ml)懸濁液に、炭酸カリウム(214mg、1.55mmol)、ネオペンチルアミン(135mg、1.55mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥して表題化合物(245mg、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.11 (9H, s), 3.19 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.28 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 8.60 (1H, br s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 実施例 81 - 2

2-(2-neo-ペンチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-neo-ペンチルアミノ -3- ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 81 - 1 参照) (242mg、0.744mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(40mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(196mg、収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (9H, s), 2.98 (2H, s), 6.73 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.49-7.79 (4H, m).

#### 実施例 81 - 3

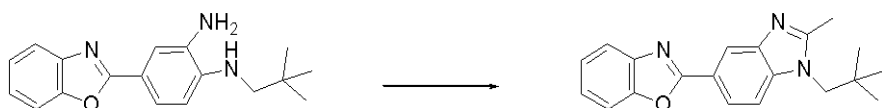
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル) -2-メチル-1-neo-ペンチルベンゾイミダゾールの合成

10

20

30

40



2-(2-*neo*-ペンチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例81-2参照)(192mg、0.650mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(107mg、0.975mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(155mg、収率75%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.08 (9H, s), 2.67 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.32-7.37 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

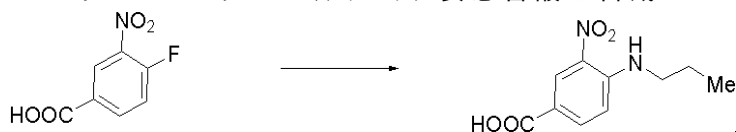
【0202】

#### 実施例82

5-(5-アミノベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-*n*-プロピルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例82-1

3-ニトロ-4-*n*-プロピルアミノ安息香酸の合成



4-トリフルオロ-3-ニトロ安息香酸(2.0g、10.8mmol)のエタノール(20ml)懸濁液に、炭酸カリウム(2.34mg、16.2mmol)、プロピルアミン(1.27g、21.6mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、10%塩酸と酢酸でpH5に調整し、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥して表題化合物(1.94g、収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.08 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.74-1.84 (2H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 8.45 (1H, br s), 8.97 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

##### 実施例82-2

3-アミノ-4-*n*-プロピルアミノ安息香酸

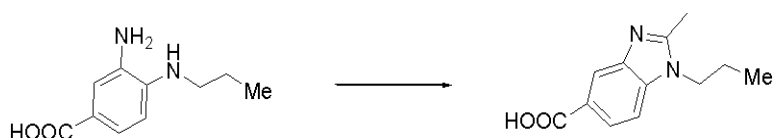


3-ニトロ-4-*n*-プロピルアミノ安息香酸(実施例82-1参照)(1.94g、10.8mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮することで表題化合物(1.68g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.96 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.54-1.65 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 5.10 (1H, br s), 6.40 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.13-7.20 (2H, m).

##### 実施例82-3

2-メチル-1-*n*-プロピルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸



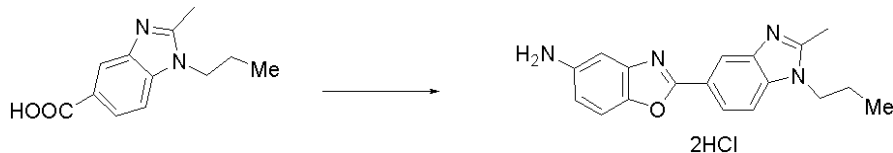
3-アミノ-4-*n*-プロピルアミノ安息香酸(実施例82-2参照)(1.68g、8.65mmol)のメタノール(17ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(1.14g、10.4mmol)を加え、4時間加

熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、室温で10分撹拌した。得られた結晶を濾過、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することで表題化合物(2.20g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 0.94 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.76-1.89 (2H, m), 2.86 (3H, s), 4.39 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 8.03-8.11 (2H, m), 8.27 (1H, s).

#### 実施例 8 2 - 4

#### 5-(5-アミノベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾールの合成



2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(実施例 8 2 - 3 参照)(1.0g, 3.93mmol)、塩化チオニル(8ml)を加えて還流条件で3時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣に2-アミノフェノール(456mg, 2.96mmol)、トリエチルアミン(899mg, 8.88mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)を加え、室温で14時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣のジオキサン(10mL)溶液に、メタンスルホン酸(1.42g, 14.8mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶を、濾過、水洗後、乾燥させた。得られた残渣に鉄粉(400mg, 7.12mmol)、10%酢酸水溶液(20mL)、エタノール(20mL)を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、セライト濾過し、得られた濾液を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、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で精製し、得られた油状物をテトラヒドロフラン(3ml)に溶かし、1M 塩化水素ジエチルエーテル溶液(1ml)を加えた。析出した結晶を、濾過、テトラヒドロフランで洗浄後、乾燥させることで表題化合物(168mg、収率25%)を淡緑色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 0.85 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.73-1.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz), 7.56 (1H, br s), 7.64 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.27 (1H, s).

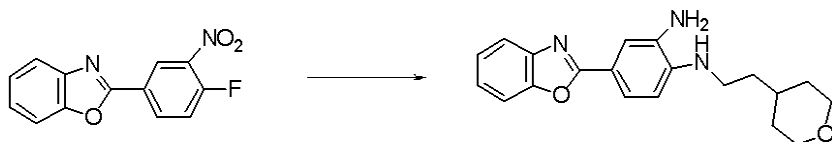
【0203】

#### 実施例 8 3

#### 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 8 3 - 1

#### 2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(800mg、3.1mmol)を2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチルアミン(520mg、3.9mmol)及びトリエチルアミン(500mg、3.9mmol)を含むアセトニトリル(5ml)溶液に加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で終夜撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(450mg、収率43%)をシロップ状として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.07-1.66 (7H, m), 2.95-3.34 (4H, m), 3.85 (2H, d)

d,  $J = 11.0$ ,  $3.5$  Hz),  $4.91$  (2H, br),  $5.18$  (1H, t,  $J = 5.2$  Hz),  $6.56$  (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  $7.26-7.43$  (5H, m),  $7.62-7.67$  (2H, m).

#### 実施例 83 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)ベンゾオキサゾール (実施例 83 - 1 参照) (300mg、0.89mmol) のメタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (220mg、1.96mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物 (190mg、収率59%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) :  $1.21-1.34$  (2H, m),  $1.60-1.66$  (5H, m),  $2.60$  (3H, s),  $3.24-3.40$  (2H, m),  $3.85$  (2H, dd,  $J = 11.4$ ,  $3.3$  Hz),  $4.27$  (2H, t,  $J = 7.4$  Hz),  $7.38-7.42$  (2H, m),  $7.71-7.82$  (3H, m),  $8.08$  (1H, dd,  $J = 8.5$ ,  $1.5$  Hz),  $8.33$  (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

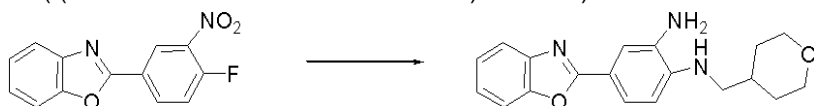
【0204】

#### 実施例 84

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-((テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 84 - 1

2-((テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)ベンゾオキサゾールの合成

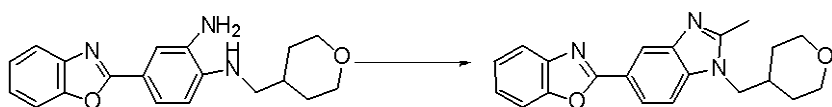


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (900mg、3.5mmol) を (テトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミン (520mg、3.9mmol) 及びトリエチルアミン (500mg、4.3mmol) を含むアセトニトリル (5ml) 溶液に加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (100mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮することで表題化合物 (790mg、収率70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) :  $1.22-1.275$  (2H, m),  $1.73$  (2H, d,  $J = 12.7$  Hz),  $1.82-1.95$  (1H, m),  $3.05$  (2H, t,  $J = 6.0$  Hz),  $3.27-3.32$  (2H, m),  $3.88$  (2H, dd,  $J = 11.4$ ,  $2.8$  Hz),  $4.92$  (2H, s),  $5.27$  (1H, t,  $J = 5.4$  Hz),  $6.57$  (1H, d,  $J = 8.9$  Hz),  $7.26-7.35$  (2H, m),  $7.39-7.43$  (2H, m),  $7.60-7.69$  (2H, m).

#### 実施例 84 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-((テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)ベンゾイミダゾールの合成



2-((テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)ベンゾオキサゾール (実施例 84 - 1 参照) (300mg、0.93mmol) のメタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (120mg、1.11mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物 (290mg、収率90%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.37-1.41 (4H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.18-3.28 (2H, m), 3.83 (2H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.16 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.39-7.41 (2H, m), 7.77-7.82 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.32 (1H, s).

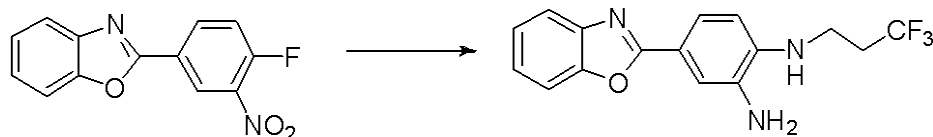
【0205】

#### 実施例 8 5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 8 5 - 1

2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

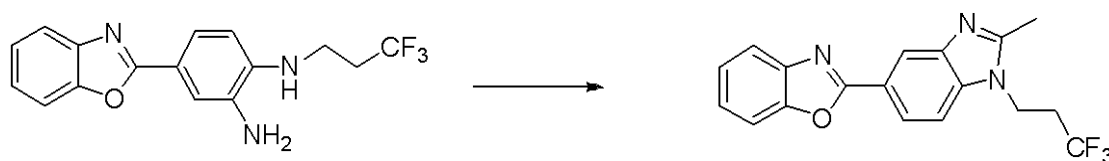


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(500mg、3.5mmol)を(テトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミン(360mg、2.4mmol)及びトリエチルアミン(590mg、7.3mmol)を含むアセトニトリル(5ml)溶液に加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(450mg、収率71%)をアモルファル状として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.59 (1H, br s), 2.47-2.55 (2H, m), 3.34 (1H, br s), 3.54 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.09 (1H, br s), 6.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.22-7.35 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz).

#### 実施例 8 5 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンゾイミダゾールの合成



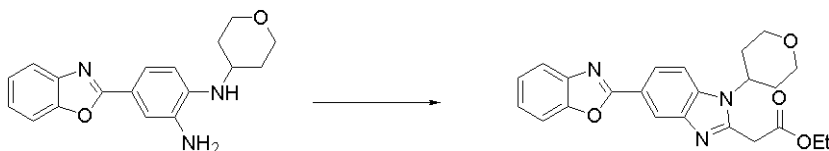
2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 8 5 - 1 参照)(300mg、0.93mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(120mg、1.11mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮することで表題化合物(250mg、収率93%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.63 (3H, s), 2.83-3.00 (2H, m), 4.55 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.75-7.82 (3H, m), 8.10 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0206】

#### 実施例 8 6

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(酢酸エチルエステル-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



10

20

30

40

50

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 20 - 2 参照) (200mg、0.646mmol) のエタノール (5ml) 溶液に、3 エトキシ 3 イミノプロピオン酸エチル塩酸塩 (190mg、0.969mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (249mg、95%) を灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.92-2.00 (2H, m), 2.58-2.73 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.19-4.27 (4H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

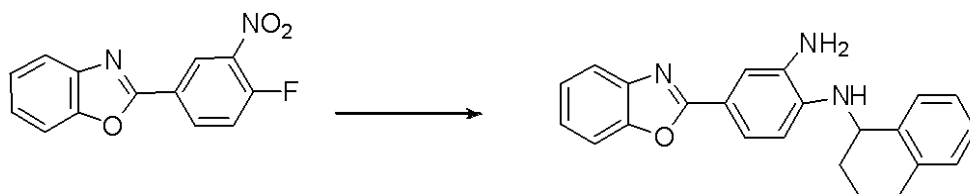
10

# 【 0 2 0 7 】

実施例 87 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 87 - 1

2-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



20

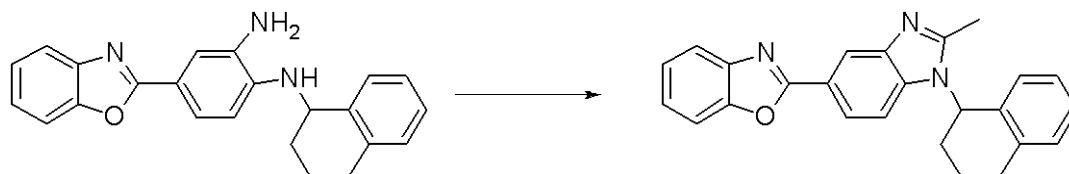
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (0.50g、1.9 mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.31g、2.1mmol)、トリエチルアミン (0.29g、3.2mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をメタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 混合溶液 (50ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.40g、収率84%) を無色アモルファスとして得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.80-2.05 (4H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.28 (2H, br s), 4.20 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 4.71-4.79 (1H, br m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.15-7.39 (6H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz).

実施例 87 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾイミダゾールの合成



40

2-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 87 - 1 参照) (0.30g、0.8mmol) のメタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (0.10g、0.9mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.15g、収率47%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.90-2.34 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.93-3.16 (2H, m)

50

, 5.71 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.82-6.90 (1H, br m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.24-7.34 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, t, J = 2.3 Hz).

【0208】

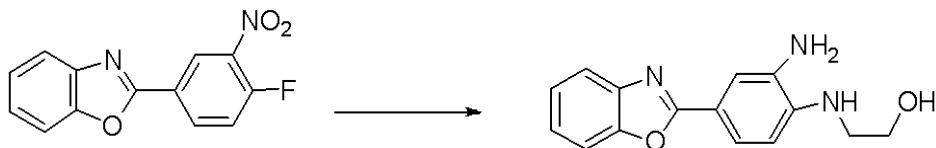
#### 実施例 88

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 88 - 1

2-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

10



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (0.50g、1.9 mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、2-ヒドロキシエチルアミン (0.14g、2.1mmol)、トリエチルアミン (0.29 g、2.4mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をメタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 混合溶液 (50ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.36g、収率70%) を薄黄色固体として得た。

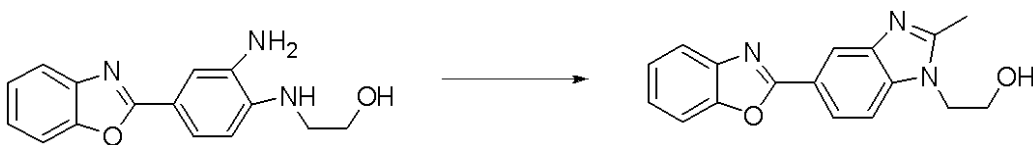
20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87 (1H, s), 3.41 (4H, br), 3.94 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.26 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz).

#### 実施例 88 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

30



2-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 88 - 1 参照) (0.10g、0.4mmol) のメタノール (2ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (0.08g、0.7mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (0.05g、収率49%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.61 (3H, s), 3.75 (2H, q, J = 5.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.99 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.73-7.79 (3H, m), 8.07 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.5 Hz).

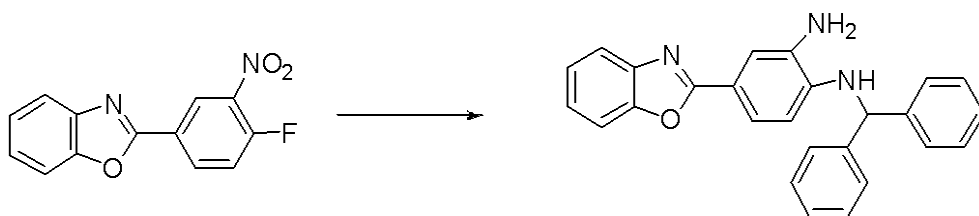
40

【0209】

#### 実施例 89

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-ジフェニルメチル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成  
実施例 89 - 1

2-(2-ジフェニルメチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (0.50g、1.9 mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、ジフェニルメチルアミン (0.39g、2.1mmol)、トリエチルアミン (0.29 g、2.4mmol) を加え、10時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣に鉄粉 (0.33g、5.8mmol)、酢酸 (50mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、セライト濾過した後に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物をテトラヒドロフラン (3ml) に溶かし、1M 塩化水素ジエチルエーテル溶液 (1ml) を加えた。析出した結晶を、濾過、テトラヒドロフランで洗浄後、乾燥させることで表題化合物 (0.15g、収率20%) を薄褐色固体として得た

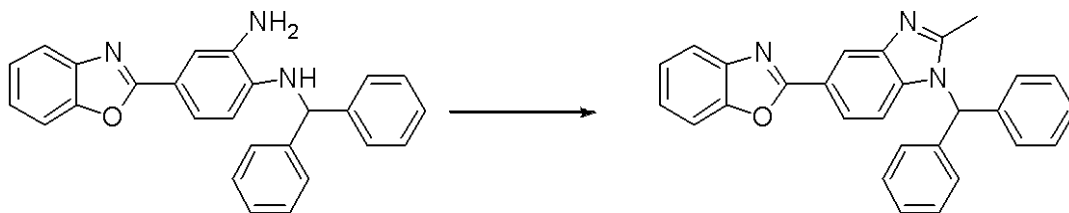
10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.41 (2H, br s), 4.49 (1H, br s), 5.63 (1H, br s), 6.52 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.27-7.35 (12H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz), 7.65-7.69 (2H, m).

実施例 89 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-ジフェニルメチル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

20



2-(2-ジフェニルメチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 89 - 1 参照) (0.10g、0.3mmol) のメタノール (2ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (0.06g、0.5mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.04g、収率37%) を白色結晶として得た。

30

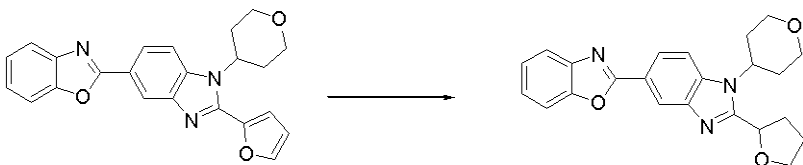
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.59 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.91 (1H, s), 7.14-7.18 (4H, m), 7.29-7.39 (8H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0210】

実施例 90

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

40



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(フラン-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール (実施例 63 参照) (90mg、0.234mmol) のメタノール：酢酸エチル = 1 : 1 (6ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (20mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で20時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (31.4mg、収率34%) を

50

無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.86-2.45 (5H, m), 2.52-2.76 (2H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.86-4.00 (2H, m), 4.21 (2H, dd,  $J = 11.6$ , 4.5 Hz), 4.83-4.96 (1H, m), 5.23 (1H, dd,  $J = 7.1$ , 6.1 Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 8.7$ , 1.5 Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0211】

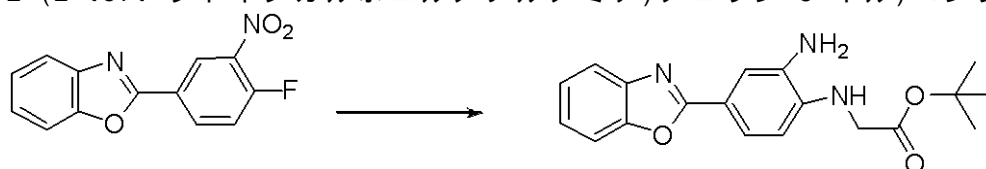
実施例 9 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルメチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

10

実施例 9 1 - 1

2-(2-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (0.77g、3.0 mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 (0.60g、3.6 mmol)、トリエチルアミン (0.90 g、9.0 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.40g、収率 40%) を薄橙色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.52 (9H, s), 3.72-3.80 (3H, m), 3.90 (2H, s), 6.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.68-7.77 (2H, m).

実施例 9 1 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルメチルベンゾイミダゾールの合成

30



2-(2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 9 1 - 1 参照) (120mg、0.353 mmol) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、アセトアルデヒド (ca. 90%、66  $\mu\text{l}$ 、1.06 mmol)、オキソン (217mg、0.353 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (30.7mg、24%) を白色結晶として得た。

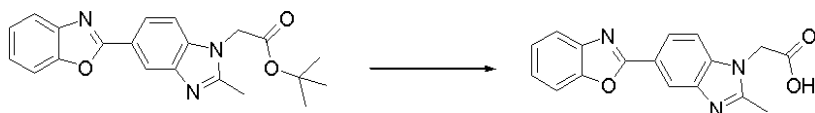
40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.45 (9H, s), 2.63 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.32-7.37 (3H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.23 (1H, dd,  $J = 8.5$ , 1.5 Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0212】

実施例 9 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-カルボキシメチル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルメチルベンゾイミダゾール(実施例 9 1 - 2 参照) (100mg、0.275mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、0.55ml、0.55mmol) を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (76.9mg (91%)) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.51 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.32-8.33 (1H, m).

10

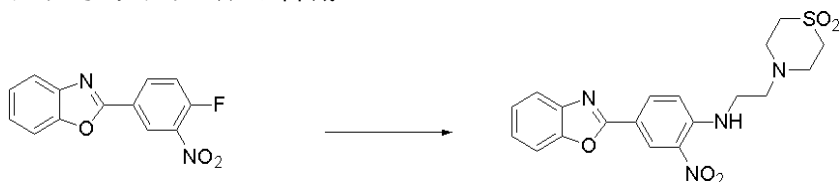
【 0 2 1 3 】

実施例 9 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-(チオモルホリン-1,1-ジオキシド-4-イル)エチル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 9 3 - 1

2-(N-(2-(チオモルホリン-1,1-ジオキシド-4-イル)エチル)-2-ニトロアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾールの合成



20

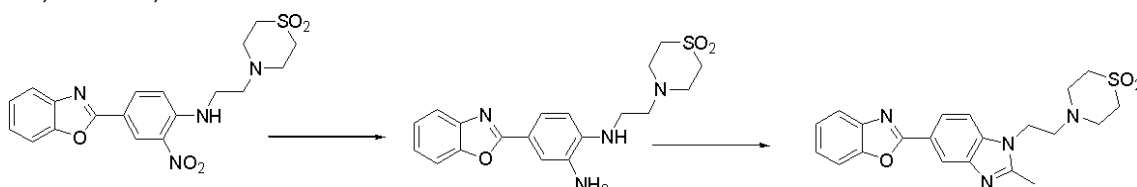
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 1 5 - 2 参照) (200mg、0.774mmol) のエタノール (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (214mg、1.55mmol)、4-(2-アミノエチル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド (166mg、0.930mmol) を加え、7 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (296mg、92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.96 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.15 (8H, s), 3.48 (2H, q,  $J = 5.5$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.33 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Hz), 8.82 (1H, br s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

30

実施例 9 3 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-(チオモルホリン-1,1-ジオキシド-4-イル)エチル)ベンゾイミダゾールの合成



40

2-(N-(2-(チオモルホリン-1,1-ジオキシド-4-イル)エチル)-2-ニトロアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 9 3 - 1 参照) (290mg、0.696mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、アセトアルデヒド (ca. 90%、131  $\mu\text{l}$ 、2.09mmol)、オキソン (429mg、0.696mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することで表題化合物 (125mg、44%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.67 (3H, s), 3.26-3.31 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m)

50

), 3.77 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.90-3.99 (4H, m), 4.84 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.78-7.84 (3H, m), 8.11 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

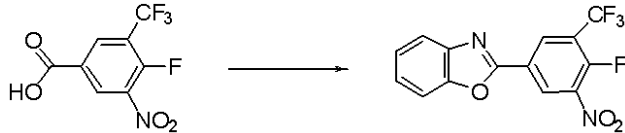
【0214】

#### 実施例 9 4

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-トリフルオロメチルベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 9 4 - 1

2-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

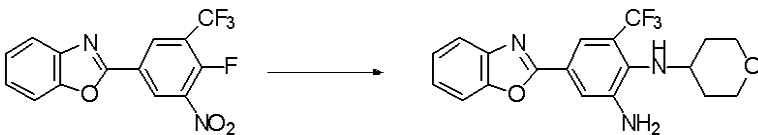


4-フルオロ-3-ニトロ-5-トリフルオロ安息香酸(1.00g, 4.0mmol)、2-アミノフェノール(0.47g, 4.4mmol)、CHCl<sub>3</sub>(20mL)及びWSC(0.83g, 4.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルム：アセトン = 3 : 1 溶液で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体のジオキサン(20mL)溶液に、メタンスルホン酸(2.28g, 24mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.70g、収率54%)を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 7.44-7.55 (2H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.74 (1H, d,  $J = 6.0, 1.8$  Hz), 9.04 (1H, dd,  $J = 6.6, 1.8$  Hz).

#### 実施例 9 4 - 2

2-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)アミノ-3-トリフルオロメチルアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

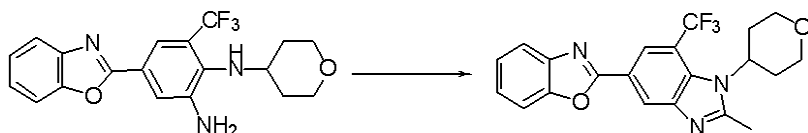


2-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 9 4 - 1 参照)(0.40g、1.2mmol)のアセトニトリル(8ml)懸濁液に、4-アミノテトラヒドロピラン(0.30g、2.9mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶をメタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 溶液(100ml)溶液に溶解させた後に10%パラジウム炭素(50mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(0.20g、収率43%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.56-1.59 (2H, m), 1.83 (2H, d,  $J = 13.0$  Hz), 3.40 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz), 3.61 (2H, s), 3.98-4.02 (4H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.75 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 7.89 (1H, s).

#### 実施例 9 4 - 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-トリフルオロメチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)アミノ-3-トリフルオロメチルアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 9 4 - 2 参照)(0.20g、0.5mmol)のメタノール(4ml)溶液に、アセト

イミド酸メチル塩酸塩(0.06g、0.6mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.17g、収率79%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.96 (2H, dd,  $J = 12.1, 2.1$  Hz), 2.40-2.49 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.59 (2H, td,  $J = 11.8, 1.8$  Hz), 4.21 (2H, dd,  $J = 11.8, 4.5$  Hz), 4.97-5.02 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.63 (1H, dd,  $J = 6.1, 3.1$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 5.9, 3.1$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

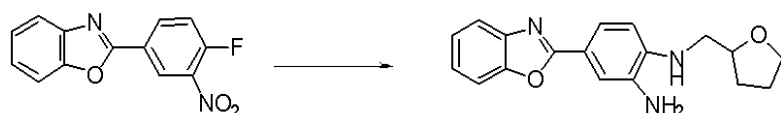
【0215】

#### 実施例 9 5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例 9 5 - 1

2-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

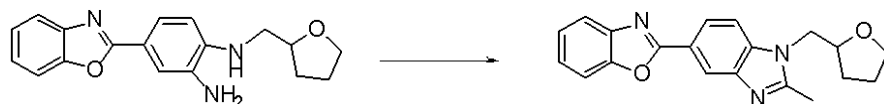


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 5 - 2 参照)(0.40mg、1.5 mmol)のアセトニトリル(8ml)懸濁液に、2-アミノメチルテトラヒドロフラン(0.36g、3.6 mmol)を加え、7時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をメタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 混合溶液(40ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(40mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(0.40g、収率84%)を褐色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.64-1.77 (1H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 3.17 (1H, dd,  $J = 12.3, 7.8$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J = 12.3, 3.7$  Hz), 3.78-3.96 (2H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz).

##### 実施例 9 5 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチルアミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 9 5 - 1 参照)(0.15g、0.4mmol)のメタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(0.05mg、0.4mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.17g、収率79%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.56-2.14 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.77-3.83 (2H, m), 4.18-4.29 (3H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0216】

#### 実施例 9 6

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2メチル-1-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)ベンゾイミダゾールの合成

10

20

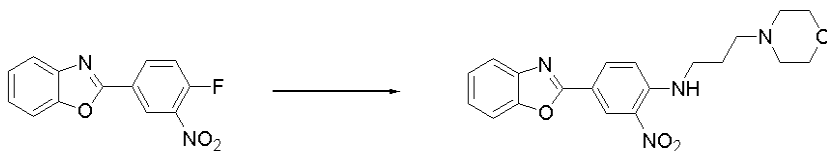
30

40

50

## 実施例 9 6 - 1

2-(N-(2-(モルホリン-4-イル)-n-プロピル)-2-ニトロアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾールの合成

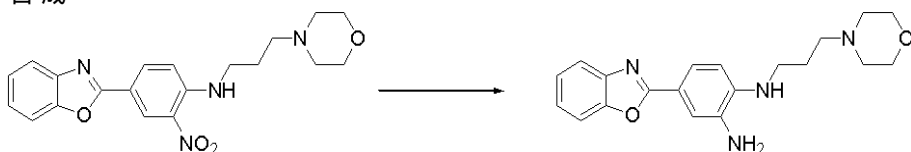


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 1 5 - 2 参照) (500mg、1.94mmol) のエタノール (10ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (535mg、3.87mmol)、N-(3-アミノ-n-プロピル)モルホリン (336mg、2.33mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (670mg、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.89-1.99 (2H, m), 2.47-2.55 (6H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.79 (4H, t,  $J = 4.7$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.29 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz), 8.74 (1H, br s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

## 実施例 9 6 - 2

2-(2-(3-(モルホリン-4-イル)-n-プロピル)アミノアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾールの合成

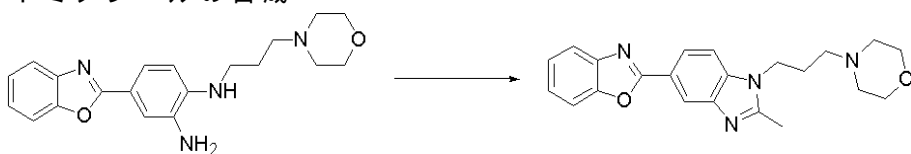


2-(N-(2-(モルホリン-4-イル)-n-プロピル)-2-ニトロアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 9 6 - 1 参照) (665mg、1.74mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (70mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮することで表題化合物 (605mg、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.85-1.95 (2H, m), 2.49-2.57 (6H, m), 3.31 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.38 (1H, br s), 3.77 (4H, t,  $J = 4.7$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.50-7.77 (4H, m).

## 実施例 9 6 - 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2メチル-1-(3-(モルホリン-4-イル)-n-プロピル)ベンゾイミダゾールの合成



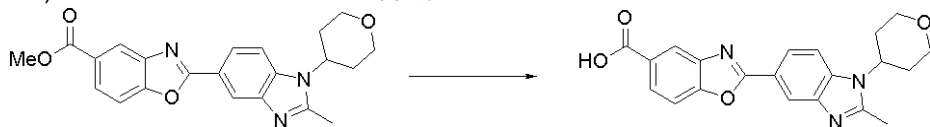
2-(2-(3-(モルホリン-4-イル)-n-プロピル)アミノアニリン-4-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 9 6 - 2 参照) (300mg、0.851mmol) のメタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (103mg、0.936mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた結晶にジエチルエーテルを加え、濾過、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することで表題化合物 (195mg, 61%) を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.97-2.06 (2H, m), 2.31 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.40 (4H, t,  $J = 4.5$  Hz), 2.68 (3H, s), 3.73 (4H, t,  $J = 4.7$  Hz), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

## 【 0 2 1 7 】

## 実施例 9 7

5-(5-カルボキシルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



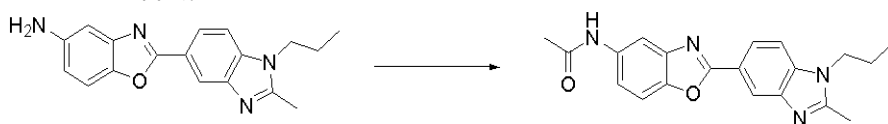
5-(5-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール (実施例 7 3 参照) (150mg、0.383mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、0.5ml、0.5mmol) を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (145mg、定量的) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.85-1.91 (2H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 11.0$  Hz), 4.06 (2H, dd,  $J = 11.0, 3.8$  Hz), 4.61-4.73 (1H, m), 7.87-7.92 (2H, m), 8.01-8.09 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

## 【 0 2 1 8 】

## 実施例 9 8

5-(5-アセチルアミノベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾールの合成



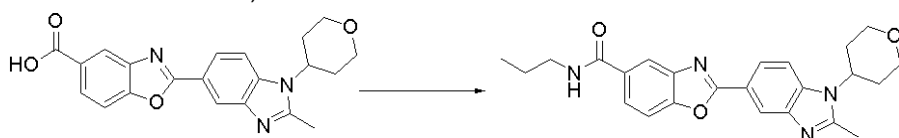
5-(5-アミノベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンゾイミダゾール (実施例 8 2 - 4 参照) (200mg、0.653mmol) のクロロホルム (5ml) 溶液に、トリエチルアミン (132mg、1.31mmol)、無水酢酸 (100mg、0.979mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (176mg、77%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz), 10.10 (1H, s).

## 【 0 2 1 9 】

## 実施例 9 9

2-メチル-5-(5-n-プロピルアミノカルボニルベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(5-カルボキシルベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール (実施例 9 7 参照) (133mg, 0.352mmol) のクロロホルム (5ml) 溶液に、プロピルアミン (25mg, 0.423mmol)、WSC (81mg, 0.423mmol) を加え、室温で22時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (57mg、39%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.02 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.61-1.73 (2H, m), 1.90 (

2H, dd, J = 12.9, 2.9 Hz), 2.55-2.69 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.47 (2H, dd, J = 13.6, 6.3 Hz), 3.56-3.66 (2H, m), 4.24 (2H, dd, J = 11.8, 4.5 Hz), 4.42-4.51 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.6 Hz).

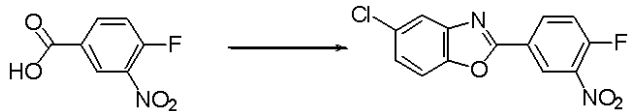
【0220】

#### 実施例 100

2-(4-アセチルアミノフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成

#### 実施例 100 - 1

5-クロロ-2-(2-フルオロニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

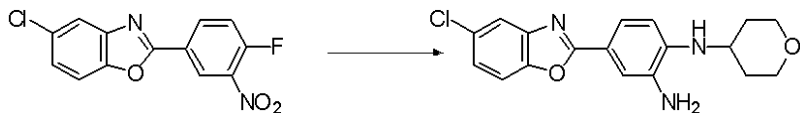


4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(25.0g, 135mmol)、2-アミノ-4-クロロフェノール(21.3g, 149mmol)、CHCl<sub>3</sub>(500mL)及びWSC(28.5g, 149mmol)を加え、室温で2時間攪拌した反応マスを濃縮した後に残渣を水及びエタノールで洗浄した。得られた固体のジオキサン(500mL)溶液に、メタンスルホン酸(81.9g, 811mmol)を加えて、18時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(31.0g、収率 78%)を赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84-7.89 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.54-8.59 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### 実施例 100 - 2

5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

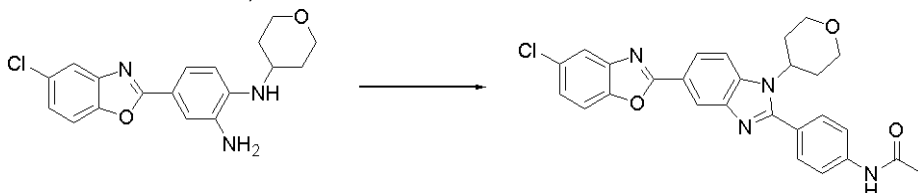


5-クロロ-2-(2-フルオロニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 100 - 1 参照)(5.00g、17.1mmol)のアセトニトリル(20ml)懸濁液に、4-アミノテトラヒドロピラン(3.81g、38.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶をメタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 溶液(100ml)溶液に溶解させた後に 10 %パラジウム炭素(500mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(2.86g、収率49%)を黄褐色結晶得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 1.40-1.54 (2H, m), 1.94 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.46 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.60 (1H, br s), 3.90 (2H, d, J = 11.4 Hz), 4.97 (2H, s), 5.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m).

#### 実施例 100 - 3

2-(4-アセチルアミノフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール

ル(実施例 100 - 2 参照) (250mg、0.727mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、4-ホルミルアセトアニリド (142mg、0.872mmol)、オキソン (313mg、0.509mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水で洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (261mg、74%) を白色結晶として得た。

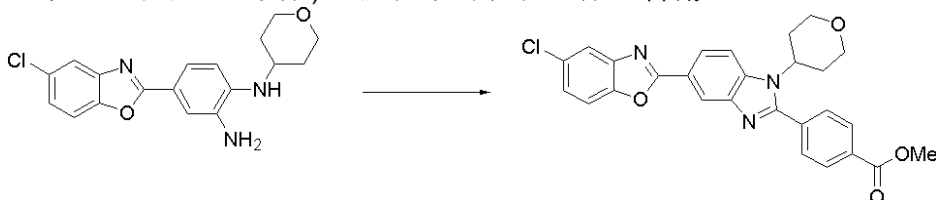
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.86-1.93 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.66-2.80 (2H, m), 3.47 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.52-7.83 (7H, m), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0221】

10

実施例 101

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 100 - 2 参照) (250mg、0.727mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、4-ホルミル安息香酸メチル (143mg、0.872mmol)、オキソン (313mg、0.509mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することで表題化合物 (239mg、67%) を淡黄色結晶として得た。

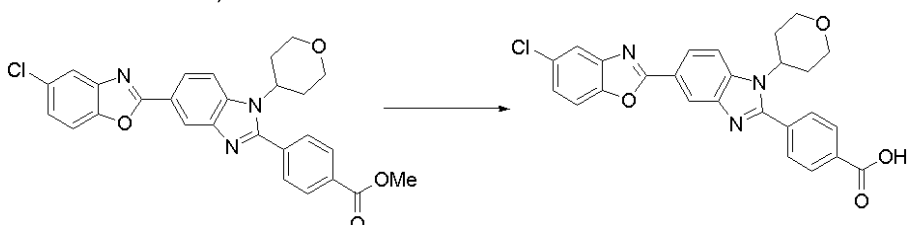
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.88-1.96 (2H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.13-4.22 (2H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.74-7.77 (3H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.23-8.27 (3H, m), 8.68 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0222】

30

実施例 102

2-(4-カルボキシルフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 101 参照) (220mg、0.451mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、1ml、1mmol) を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (205mg、96%) を白色結晶として得た。

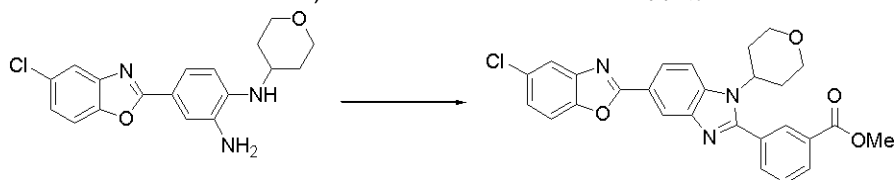
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.93-2.02 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.84-7.93 (4H, m), 8.08-8.20 (4H, m), 8.50 (1H, s).

【0223】

実施例 103

50

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例100-2参照)(250mg、0.727mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、3-ホルミル安息香酸メチル(143mg、0.872mmol)、オキソン(313mg、0.509mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(220mg、62%)を黄色結晶として得た。

10

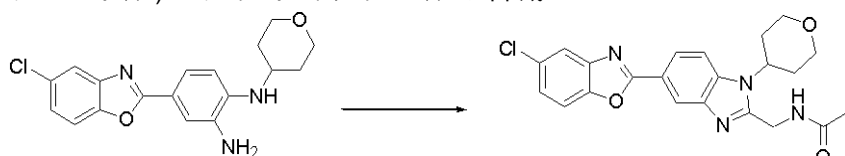
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.91-1.97 (2H, m), 2.66-2.81 (2H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.13-4.21 (2H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.75-7.91 (3H, m), 8.22-8.27 (2H, m), 8.34 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0224】

実施例104

20

2-アセチルアミノメチル-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例100-2参照)(250mg、0.727mmol)のエタノール(5ml)溶液に、2-アセチルアミノアセトイミド酸エチル塩酸塩(263mg、1.45mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(65.2mg、21%)を白色結晶として得た。

30

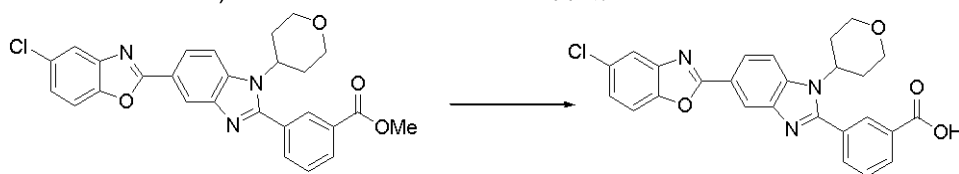
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.83-1.91 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.53-2.69 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 4.21 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.3$  Hz), 4.60-4.72 (1H, m), 4.77 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 6.82 (1H, br s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0225】

実施例105

40

2-(3-カルボキシルフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例103参照)(280mg、0.574mmol)のクロロホルム(3ml)溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液(1ml、1mmol)を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶

50

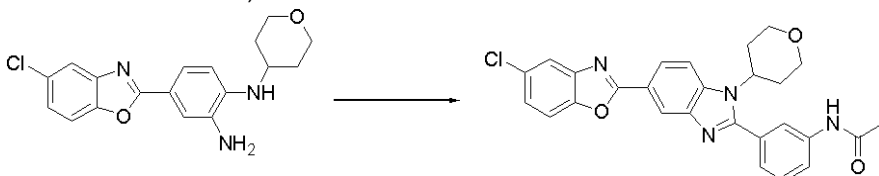
液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (240mg、88%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.93-2.01 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.99-4.06 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.73-8.00 (4H, m), 8.07-8.19 (3H, m), 8.28 (1H, br s), 8.50 (1H, br s).

【0226】

実施例 106

2-(3-アセチルアミノフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 100 - 2 参照) (250mg, 0.727mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、3-アセトアミド安息香酸 (130mg, 0.727mmol)、WSC (167mg, 0.872mmol) を加え、室温で23時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣のジオキサン (5ml) 溶液に、メタンスルホン酸 (2滴) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (50.5mg、14%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.91-1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.79 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.41-7.60 (4H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.00 (1H, br s), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

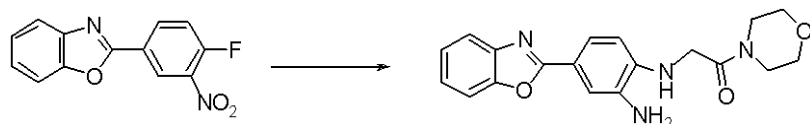
【0227】

実施例 107

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-((4-モルホリニル)カルボニルメチル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 107 - 1

2-(2-((4-モルホリニル)カルボニルメチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (1.20g, 4.6mmol) のアセトニトリル (24ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (1.17g, 11.6mmol)、アミノアセチルモルホリン (0.73g, 5.1mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をメタノール (40ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (120mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (1.50g、収率91%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.48-3.73 (10H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 4.1$  Hz), 5.09 (1H, t,  $J = 4.1$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz), 7.66-7.83 (2H, m),

m).

## 実施例 107 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(4-モルホリニル)ベンゾイミダゾールの合成



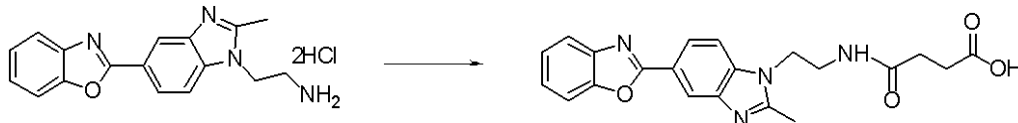
2-(4-モルホリリニル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 107 - 1 参照)(0.08g、0.2mmol)のメタノール(2ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(0.03g、3mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.10g、定量的)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 2.47 (3H, s), 3.39-3.84 (8H, m), 5.34 (2H, s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.80 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, s).

【0228】

## 実施例 108

4-オキソ-4-(2-(5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾール-1-イル)エチル)アミノ酪酸の合成



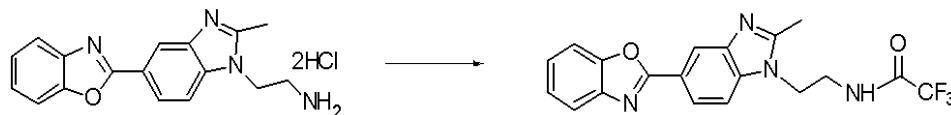
1-(2-アミノエチル)-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾール塩酸塩(実施例 56 参照)(0.20g、0.6mmol)、無水コハク酸(0.06g、0.6mmol)、トリエチルアミン(0.22g、2.2mmol)、CHCl<sub>3</sub>(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した後に還流温度で1時間過熱攪拌した。冷却後、水を加えて逆抽出した。得られた水層を濃縮し、残さをメタノールでリソラリ-化した。析出した結晶をろ過した後に乾燥することで表題化合物(0.13g、収率69%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 2.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.57 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.80 (2H, m), 8.07-8.11 (2H, m), 8.33 (1H, s).

【0229】

## 実施例 109

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-トリフルオロアセチルアミノエチル)ベンゾイミダゾールの合成



1-(2-アミノエチル)-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾール塩酸塩(実施例 56 参照)(0.20g、0.6mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.17g、0.8mmol)、トリエチルアミン(0.22g、2.2mmol)、CHCl<sub>3</sub>(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。冷却後、クロロホルムと水を加えて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体をろ別・乾燥することで表題化合物(0.08g、収率34%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 2.58 (3H, s), 3.58-3.63 (2H, m), 4.42 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4, 3.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78-7.80 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.33 (1H, s), 9.66 (1H, br).

10

20

30

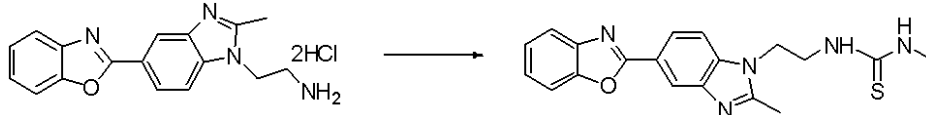
40

50

## 【 0 2 3 0 】

## 実施例 1 1 0

3-(2-(5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾ-ル-1-イル)エチル)-1-メチルチオ尿素の合成



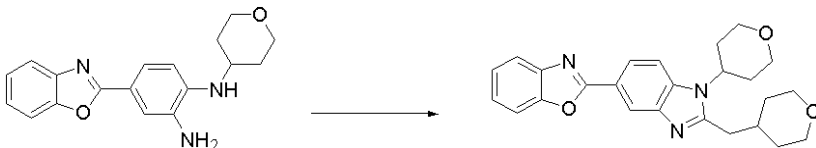
1-(2-アミノエチル)-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾ-ル塩酸塩(実施例 5 6 参照) (0.20g, 0.6mmol)、イソチオシアン酸メチル(0.17g, 0.6mmol)、トリエチルアミン(0.13g, 1.3mmol)、THF(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。冷却後、クロロホルムと水を加えて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体をろ別・乾燥することで表題化合物(0.08g、収率40%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) : 2.50-2.62 (6H, m), 2.76 (1H, br s), 3.79-3.81 (2H, m), 4.43 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, br s), 7.74-7.79 (3H, m), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

## 【 0 2 3 1 】

## 実施例 1 1 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例 2 0 - 2 参照) (250mg、0.808mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、(4-テトラヒドロピラニル)アセトアルデヒド (114mg、0.889mmol)、オキソン (323mg、0.525mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (197mg、58%) を淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.41-1.89 (6H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.90 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.45 (2H, td,  $J = 11.7, 1.9$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 11.3$  Hz), 4.00 (2H, dd,  $J = 11.1, 3.5$  Hz), 4.25 (2H, dd,  $J = 11.8, 4.2$  Hz), 4.41-4.54 (1H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.57-7.80 (3H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

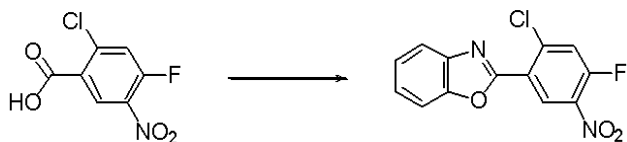
## 【 0 2 3 2 】

## 実施例 1 1 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-クロロベンゾイミダゾ-ルの合成

## 実施例 1 1 2 - 1

2-(4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾ-ルの合成



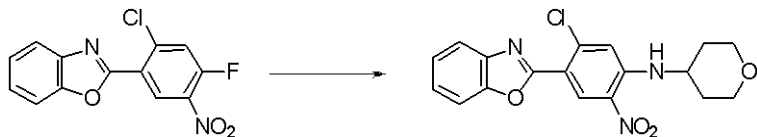
2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸(4.00g, 18.2mmol)、2-アミノフェノ-ル(2.09g, 20.1mmol)、 $\text{CHCl}_3$ (80mL)及びWSC(3.84g, 20.0mmol)を加え、室温で2時間攪拌し

た。水を加え、クロロホルム：アセトン = 3 : 1 溶液で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体のトルエン(80mL)溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物(0.18g, 1.8mmol)を加えて、40時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(1.40g、収率26%)を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 7.44-7.56 (2H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz).

#### 実施例 1 1 2 - 2

2-(4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

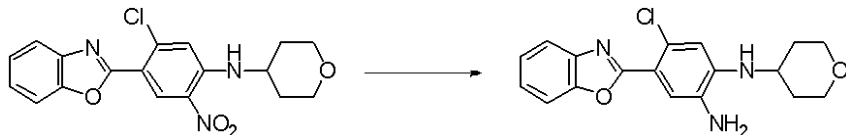


2-(4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 1 2 - 1 参照)(0.38g、1.3mmol)のアセトニトリル(8ml)懸濁液に、4-アミノテトラヒドロピラン(0.30g、2.9mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(0.10g、収率21%)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.66-1.81 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.07 (2H, dt,  $J = 12.1, 3.8$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.56-7.67 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.09 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz).

#### 実施例 1 1 2 - 3

2-(4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

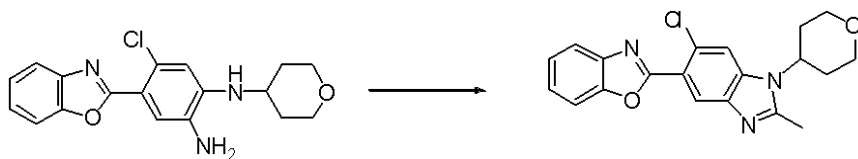


2-(4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 1 2 - 2 参照)(0.10g、0.8mmol)に鉄粉(0.33g, 5.8mmol)、酢酸(50mL)を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、セライト濾過した後に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(0.06g、収率65%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.50-1.64 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 3.31 (2H, br), 3.61 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz), 3.95-4.08 (3H, m), 6.72 (1H, s), 7.26-7.36 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.74-7.81 (1H, m).

#### 実施例 1 1 2 - 4

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-クロロベンゾイミダゾールの合成



2-(4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例 1 1 2 - 3 参照)(0.04g、0.2mmol)のメタノール(1.2ml)溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩(0.06g、0.6mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.03g、収率79%)を黄

10

20

30

40

50

褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.92-1.97 (2H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 11.5$  Hz), 4.25 (2H, dd,  $J = 11.5$ , 4.7 Hz), 4.42-4.45 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.84-7.88 (1H, m), 8.47 (1H, s).

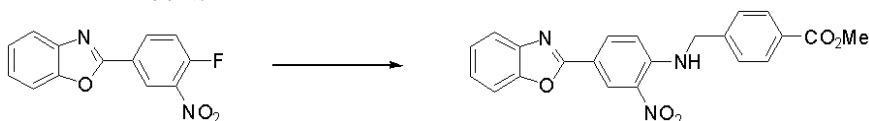
【0233】

実施例 113

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

実施例 113 - 1

2-(2-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

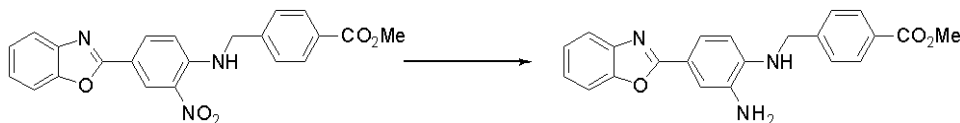


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (250mg、0.968mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (245mg、2.42mmol)、4-カルボメトキシベンジルアミン塩酸塩 (215mg、1.07mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (372mg、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.84 (3H, s), 4.84 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.54 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.95 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.15 (1H, dd,  $J = 9.1$ , 2.1 Hz), 8.85 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.20 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz).

実施例 113 - 2

2-(2-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

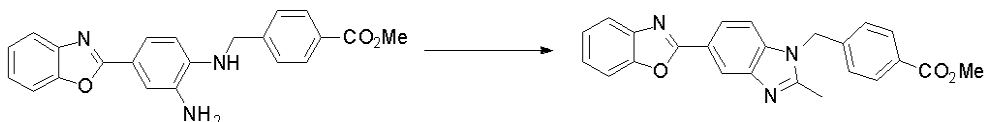


2-(2-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 113 - 2 参照) (367mg, 0.910mmol) に鉄粉 (102mg, 1.82mmol)、10%酢酸水溶液 (5mL)、メタノール (7mL) を加え、16時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、セライト濾過し、得られた濾液を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (61.8mg、18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.67-7.73 (3H, m), 8.04 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

実施例 113 - 3

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール

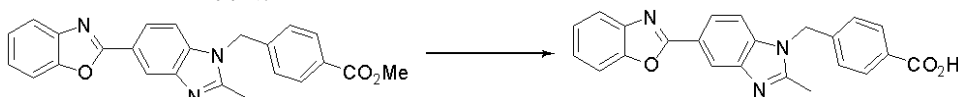
(実施例 1 1 3 - 3 参照) アミン (59.0mg、0.159mmol) のメタノール (3ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (19mg、0.174mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で数分攪拌した。得られた結晶を濾過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (62.2mg、98%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.56 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.77-7.81 (2H, m), 7.94 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.38 (1H, s).

#### 【0234】

##### 実施例 1 1 4

##### 5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-カルボキシフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾール (実施例 1 1 3 - 4 参照) (55mg、0.138mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、0.6ml、0.6mmol) を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (45.9mg、87%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.57 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.77-7.81 (2H, m), 7.91 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.38 (1H, s).

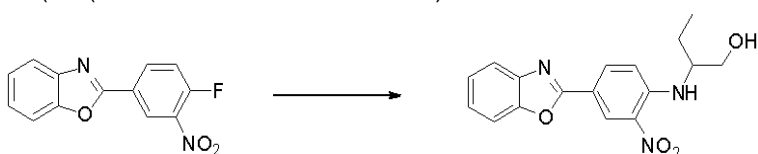
#### 【0235】

##### 実施例 1 1 5

##### 5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(1-ブタノール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例 1 1 5 - 1

##### 2-(2-(1-n-ブタノール-2-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 1 5 - 2 参照) (250mg、0.968mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (268mg、1.94mmol)、2-アミノ-1-n-ブタノール (95.4mg、1.07mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (298mg、94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.65-1.90 (2H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.70-7.76 (1H, m), 8.25 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz), 9.04 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

##### 実施例 1 1 5 - 2

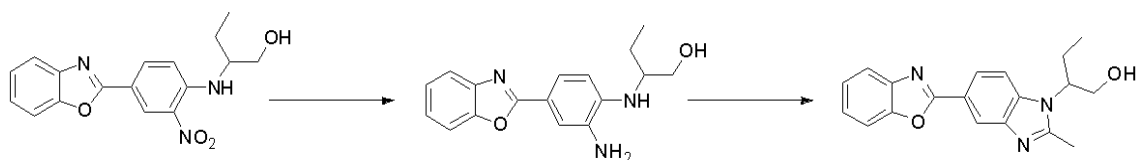
##### 5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(1-n-ブタノール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

10

20

30

40



2-(2-(1-n-ブタノール-2-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成 (実施例 115 - 1 参照) (295mg、0.901mmol) のエタノール、酢酸エチル (1:1, 6ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で19時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のエタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (133mg、1.08mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で数分攪拌した。得られた結晶を濾過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (232mg、72%) を白色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.84 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.93-2.20 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.96-4.02 (1H, m), 4.32-4.49 (2H, m), 7.29-7.44 (4H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0236】

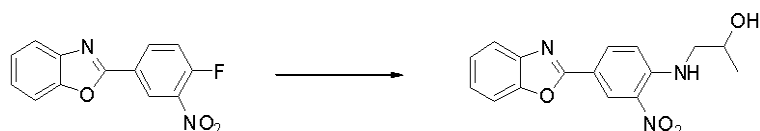
実施例 116

5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-n-プロパノール-1-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

20

実施例 116 - 1

2-(2-(2-n-プロパノール-1-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (250mg、0.968mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (268mg、1.94mmol)、1-アミノ-2-n-プロパノール (80.4mg、1.07mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (284mg、94%) を得た。

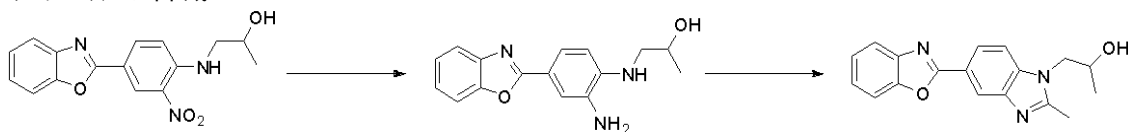
30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.18 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 3.26-3.34 (1H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 5.13 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.23 (1H, dd,  $J = 9.1, 1.8$  Hz), 8.68 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

実施例 116 - 2

5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-n-プロパノール-1-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

40



2-(2-(2-n-プロパノール-1-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 116 - 1) (280mg、0.894mmol) のエタノール、酢酸エチル (1:1, 6ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で19時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のエタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (133mg、1.08mmol) を加え、2時間加熱還流した

50

。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で数分攪拌した。得られた結晶を濾過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(254mg、92%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.48 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.64 (3H, s), 3.90-4.15 (2H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 5.63 (1H, br s), 7.29-7.41 (4H, m), 7.66-7.79 (3H, m).

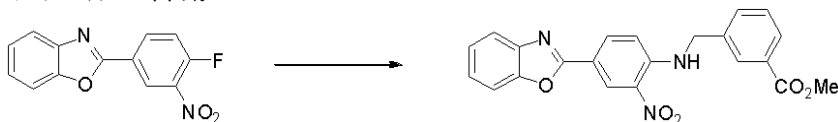
#### 【0237】

##### 実施例 117

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例 117 - 1

2-(2-(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

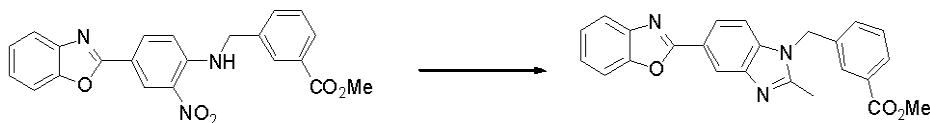


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (250mg、0.968mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (245mg、2.42mmol)、3-カルボメトキシベンジルアミン塩酸塩 (215mg、1.07mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(365mg、94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.85 (3H, s), 4.82 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.37-7.40 (2H, m), 7.52 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.68-7.77 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.21 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz).

##### 実施例 117 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



2-(2-(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 117 - 1) (220mg, 0.545mmol) に鉄粉 (91.4mg, 1.64mmol)、酢酸 (5mL) を加え、12時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物(139mg、64%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.63 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.32-7.44 (4H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

#### 【0238】

##### 実施例 118

5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(1-アセトキシ-2-フェニルエタン-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

##### 実施例 118 - 1

2-(2-(2-フェニル-1-エタノール-2-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

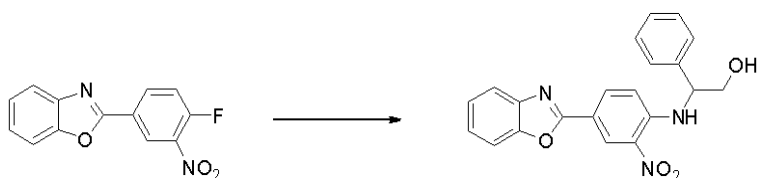
10

20

30

40

50



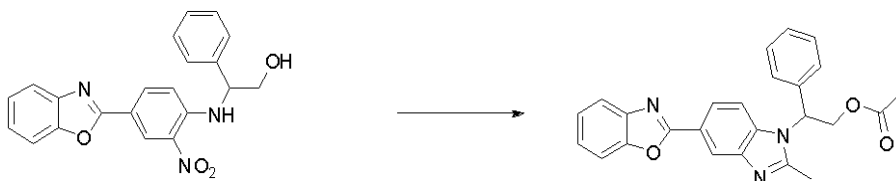
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (250mg、0.968mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (268mg、1.94mmol)、2-フェニルグリシノール (146mg、1.07mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (343mg、94%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.93 (1H, br s), 3.95-4.13 (2H, m), 4.82 (1H, dd,  $J = 10.4, 5.9$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.29-7.44 (7H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.12 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.1$  Hz), 9.06-9.12 (2H, m).

実施例 118 - 2

5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(1-アセトキシ-2-フェニルエタン-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



20

2-(2-(2-フェニル-1-エタノール-2-イル)アミノニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 118 - 1) (340mg, 0.545mmol) に鉄粉 (152mg, 2.72mmol)、酢酸 (5 mL) を加え、12時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (214mg、57%) を無色アモルファスとして得た。

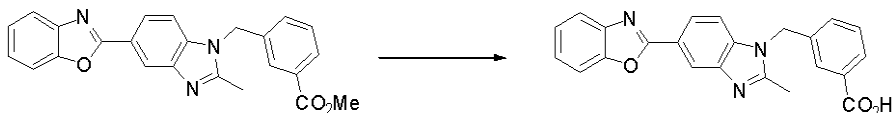
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.96 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.91 (1H, dd,  $J = 11.5, 5.0$  Hz), 5.08 (1H, dd,  $J = 11.5, 5.0$  Hz), 5.95 (1H, dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.30-7.43 (5H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

30

【0239】

実施例 119

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-カルボキシルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)-2-メチルベンゾイミダゾール (実施例 117 - 2 参照) (125mg、0.315mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、1ml、1mmol) を加えた。この二層の溶液に均一になるまでメタノールを加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、酢酸水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (120mg、99%) を白色結晶として得た。

40

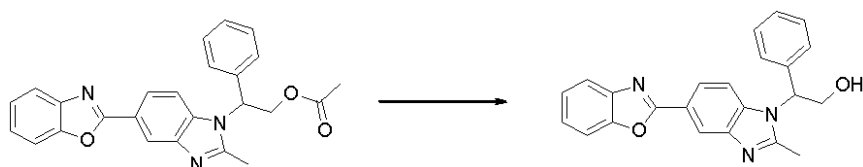
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.57 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.34-7.50 (4H, m), 7.72-7.87 (5H, m), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), .

【0240】

実施例 120

50

5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-フェニルエタノール-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾールの合成



5-(1-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(1-アセトキシ-2-フェニルエタン-2-イル)-2-メチルベンゾイミダゾール (実施例 1 1 8 - 2 参照) (200mg、0.486mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、1.5ml、1.5mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、水を加え、室温で攪拌した。析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物 (158mg、88%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.67 (3H, s), 4.67 (1H, dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz), 4.80 (1H, dd,  $J = 12.0, 9.4$  Hz), 5.76 (1H, dd,  $J = 9.4, 4.0$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.28-7.39 (6H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

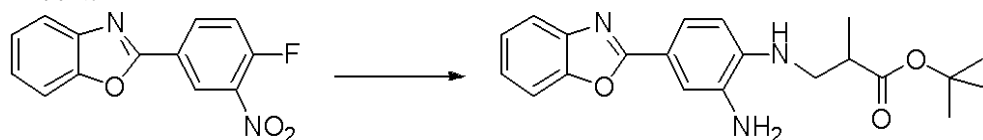
【 0 2 4 1 】

実施例 1 2 1

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-tert-ブトキシカルボニル-n-プロピル)ベンゾイミダゾールの合成

実施例 1 2 1 - 1

2-(2-tert-ブトキシカルボニル-n-プロピルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

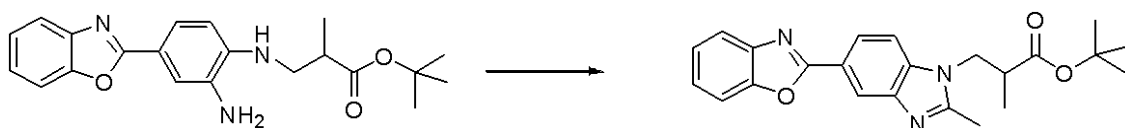


2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 1 5 - 2 参照) (0.50g、1.9 mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、2-tert-ブトキシカルボニル-1-プロピルアミン (0.32g、2.0mmol)、トリエチルアミン (0.22 g、2.2mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (0.62g、収率83%) を薄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.68-2.82 (1H, m), 3.24-3.49 (4H, m), 4.31 (1H, br), 6.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.64-7.77 (2H, m).

実施例 1 2 1 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-tert-ブトキシカルボニル-n-プロピル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(2-tert-ブトキシカルボニル-n-プロピルアミノ)アニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 1 2 1 - 1 参照) (0.62g、1.7mmol) のTHF (20ml) 溶液に、アセトイミド酸メチル塩酸塩 (0.37g、3.4mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、水を加え、

析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで表題化合物(0.61g、収率92%)を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.23 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.30 (9H, s), 2.67 (3H, s), 2.91-3.08 (1H, m), 4.09 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.1$  Hz), 4.46 (1H, dd,  $J = 14.7, 8.3$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.32-7.37 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 8.55 (1H, s).

【0242】

#### 実施例 1 2 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-カルボニル-n-プロピル)ベンゾイミダゾールの合成



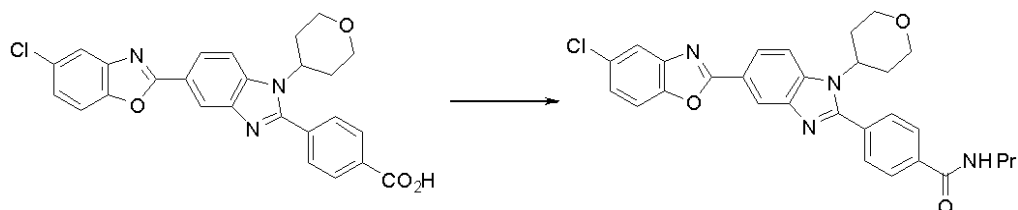
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(2-tert-ブトキシカルボニル-n-プロピル)ベンゾイミダゾール(実施例 1 2 1 - 2 参照)(0.4g、1.0mmol)及びTHF-水=2:1溶液(40 mL)を入れ、室温で水酸化リチウム(0.43g、1.0mmol)を加え、5時間撹拌加熱した。保冷後、液性を希塩酸(1M)で約pH 5にし、析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄、次いで減圧加熱乾燥することにより表題化合物(0.29g、収率83%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 1.15 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.61 (3H, s), 2.97-3.06 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J = 14.8, 6.8$  Hz), 4.49 (1H, dd,  $J = 14.8, 8.6$  Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.77-7.80 (3H, m), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0243】

#### 実施例 1 2 3

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-n-プロピルアミノカルボニルフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾールの合成



2-(4-カルボキシルフェニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンゾイミダゾール(実施例 1 0 2 参照)(150mg、0.317mmol)に、塩化チオニル(3mL)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(3mL)懸濁液に、プロピルアミン(56.2mg、0.951mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより無色結晶の表題化合物81.3mg(50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.01 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.61-1.74 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.42-3.51 (4H, m), 4.18 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.3$  Hz), 4.57-4.66 (1H, m), 6.37 (1H, br s), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.99 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【0244】

10

20

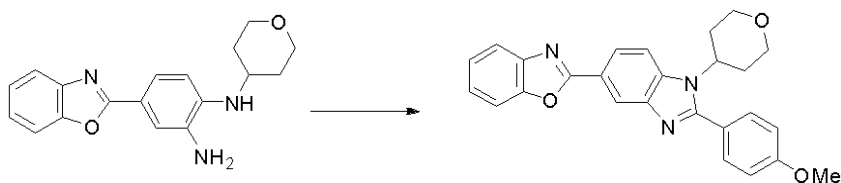
30

40

50

## 実施例 1 2 4

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



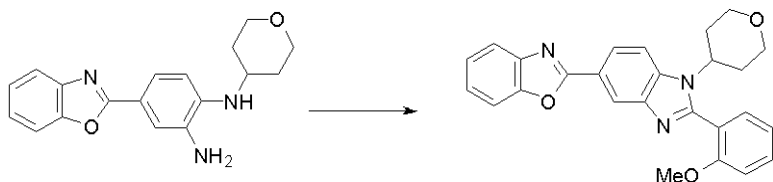
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (150mg、0.485mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、p - アニスアルデヒド (79.2mg、0.582mmol)、オキソン (179mg、0.291mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、乾燥することにより淡黄色結晶の表題化合物184mg(89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87-1.93 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.92(3H, s), 4.18 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.6$  Hz), 4.60-4.69 (1H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【 0 2 4 5 】

## 実施例 1 2 5

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



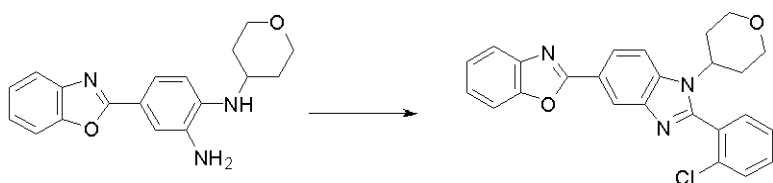
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (150mg、0.485mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、o - アニスアルデヒド (79.2mg、0.582mmol)、オキソン (179mg、0.291mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、乾燥することにより淡黄色結晶の表題化合物170mg(82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.02 (2H, br s), 2.63 (2H, br s), 3.36-3.46 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.13-4.30 (3H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 8.25 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【 0 2 4 6 】

## 実施例 1 2 6

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20 - 2 参照) (150mg、0.485mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、o - クロロベンズアルデヒド (81.8mg、0.582mmol)、オキソン (179mg、0.291mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、乾燥す

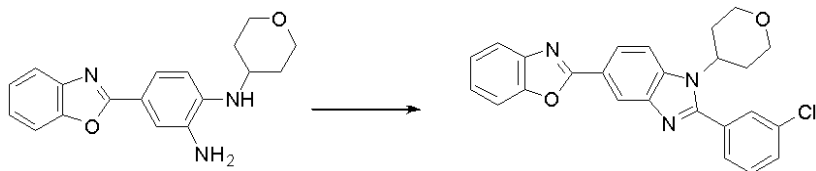
ることにより無色結晶の表題化合物200mg(96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.69-1.73 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.51-2.75 (2H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 4.07-4.21 (3H, m), 7.33-7.65 (7H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.29 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

【0247】

実施例127

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



10

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例20-2参照)(150mg、0.485mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、*m*-クロロベンズアルデヒド(81.8mg、0.582mmol)、オキソン(179mg、0.291mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、乾燥することにより無色結晶の表題化合物196mg(94%)を得た。

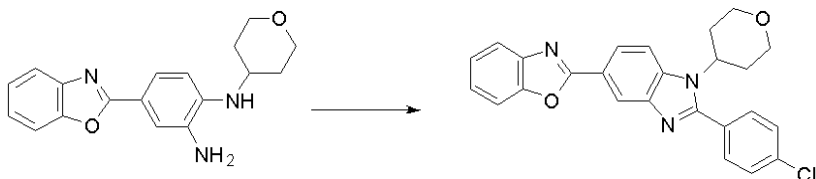
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.91 (2H, dd,  $J = 12.9, 3.3$  Hz), 2.66-2.81 (2H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 4.19 (2H, dd,  $J = 11.8, 4.4$  Hz), 4.53-4.65 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.49-7.86 (7H, m), 8.28 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

20

【0248】

実施例128

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



30

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン(実施例20-2参照)(150mg、0.485mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、*p*-クロロベンズアルデヒド(81.8mg、0.582mmol)、オキソン(179mg、0.291mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、ろ過、水洗浄後、乾燥することで無色結晶の表題化合物188mg(90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.90 (2H, dd,  $J = 13.0, 3.3$  Hz), 2.65-2.81 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 4.18 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.6$  Hz), 4.51-4.64 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.55-7.64 (5H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 8.27 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

40

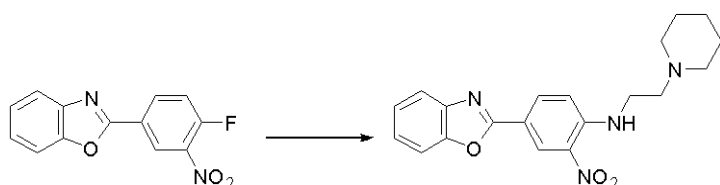
【0249】

実施例129

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成

実施例129-1

N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリンの合成



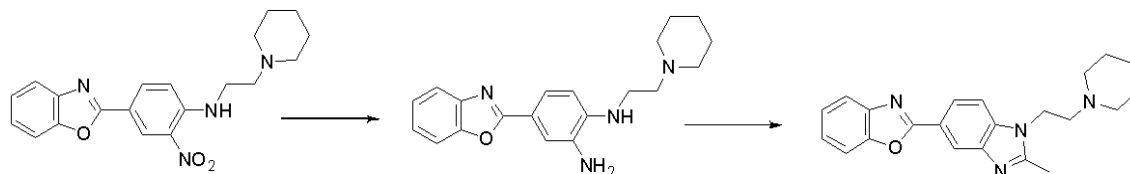
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (200mg、0.775mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (214mg、1.55mmol)、1-(2-アミノエチル)ピペリジン (119mg、0.93mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで黄色結晶の表題化合物 266mg (94%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.45-1.69 (6H, m), 2.48 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.44 (2H, dd,  $J = 10.8, 6.2$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.29 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 8.92 (1H, br s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

実施例 129 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



20

N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリン (263mg、0.718mmol) のエタノール - 酢酸エチル (1:1, 6ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (30mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で16時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のエタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (103mg、0.825mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で数分攪拌した。得られた結晶を濾過、水、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することで淡茶色結晶の表題化合物 141mg (54%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.44-1.62 (6H, m), 2.43-2.47 (4H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.68 (3H, s), 4.24 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.57-7.80 (2H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0250】

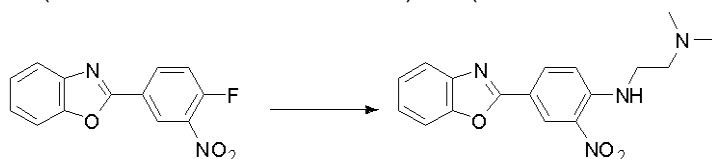
実施例 130

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成

実施例 130 - 1

40

N-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリンの合成



2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (200mg、0.775mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (214mg、1.55mmol)、N,N-ジメチルエチレンジアミン (82mg、0.93mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで橙色結

50

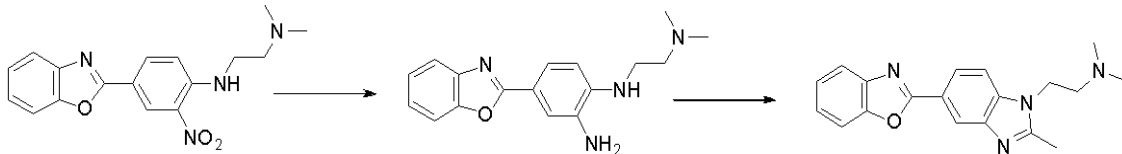
晶の表題化合物240mg(95%)を得た。

1G3058451NON\_E2\_FT.als

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.34 (6H, s), 2.68 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.44 (2H, dd,  $J = 10.9, 6.1$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.30 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 8.72 (1H, br s), 9.07 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

実施例 130 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



10

N-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリン (236mg、0.723mmol) のエタノール、酢酸エチル (1:1, 6ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (30mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で16時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣のエタノール (5ml) 溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (103mg、0.825mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で数分攪拌した。得られた結晶を濾過、水、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することで無色結晶の表題化合物83.4mg (36%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.33 (6H, s), 2.67 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.68 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

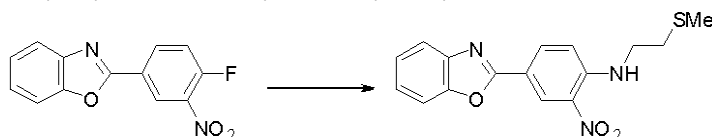
【0251】

実施例 131

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(メチルチオ)エチル)-2-メチルベンズイミダゾールの合成

実施例 131 - 1

N-(2-(メチルチオ)エチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリンの合成



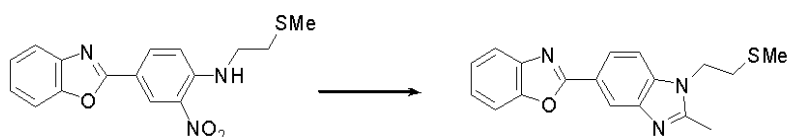
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 15 - 2 参照) (300mg、1.16mmol) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (321mg、1.55mmol)、2-(メチルチオ)エチルアミン (127mg、1.39mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥することで赤色結晶の表題化合物373mg(98%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.20 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.61-3.68 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.32 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz), 8.61 (1H, br s), 9.08 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

実施例 131 - 2

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(メチルチオ)エチル)-2-メチルベンズイミダゾールの合成



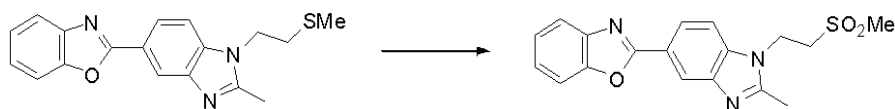
N-(2-(メチルチオ)エチル)-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ニトロアニリン (370mg, 1.12mmol) に鉄粉 (188mg, 3.37mmol)、酢酸 (5mL) を加え、10時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで桃色結晶の表題化合物305mg(84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.08 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.38 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.23 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

【0252】

#### 実施例 132

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(メチルスルホニル)チオエチル)-2-メチルベンズイミダゾールの合成



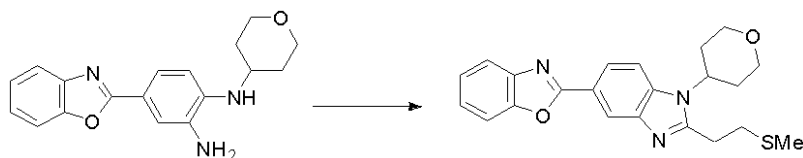
5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(2-(メチルチオ)エチル)-2-メチルベンズイミダゾール (実施例 131 参照) (135mg、0.417mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (166mg、0.96mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより淡桃色結晶の表題化合物113mg(76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.74 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 4.73 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.26 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

【0253】

#### 実施例 133

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-(メチルチオ)エチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン (実施例 20-2 参照) (200mg、0.646mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、3-(メチルチオ)プロピオンクロリド (98.5mg、0.711mmol)、トリエチルアミン (131mg、1.29mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣のジオキサン (5ml) 溶液に、メタンスルホン酸 (0.5ml) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより無色結晶の表題化合物170mg(67%)を得た。

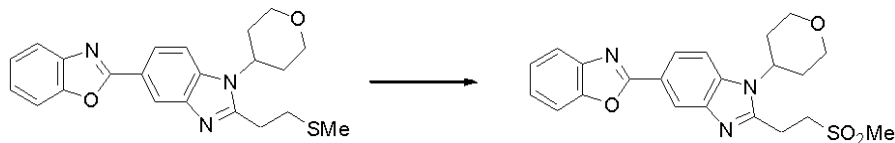
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.91 (2H, dd,  $J = 13.0, 3.3$  Hz), 2.20 (3H, s), 2.59-2.75 (2H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.61 (2H, t,  $J = 12.0, 1.8$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $J = 11.7, 4.5$  Hz), 4.46-4.55 (

1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 0.5 Hz), 7.74-7.81 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz).

【0254】

#### 実施例 134

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



10

5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-(2-(メチルチオ)エチル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾール (実施例 133 参照) (130mg、0.33mmol) のクロロホルム (3ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (205mg、0.83mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより黄色結晶の表題化合物 105mg (75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.86-1.94 (2H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.61 (2H, t, J = 11.5 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.19-4.26 (2H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.58-7.79 (3H, m), 8.21 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 8.57 (1H, s).

20

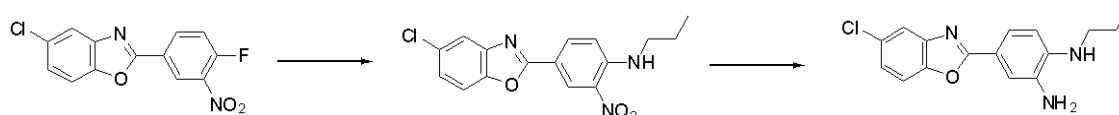
【0255】

#### 実施例 135

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-n-プロピルベンズイミダゾールの合成

##### 実施例 135 - 1

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-n-プロピルアミノアニリンの合成



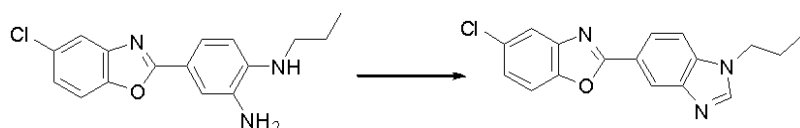
30

5-クロロ-2-(2-フルオロ-ニトロベンゼン-5-イル)ベンゾオキサゾール (実施例 100-1 参照) (1.5g、5.13mmol) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (779mg、7.70mmol)、n-プロピルアミン (364mg、6.16mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のエタノール、テトラヒドロフラン (1:2, 15ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮することで橙色結晶の表題化合物 1.5g (97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.67-1.80 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz).

40

##### 実施例 135 - 2



5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-n-プロピルアミノアニリン (実施例 135 - 1 参照) (300mg、0.994mmol) のオルト蟻酸トリエチル (5ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸 (10mg) を加え、100 で 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム

50

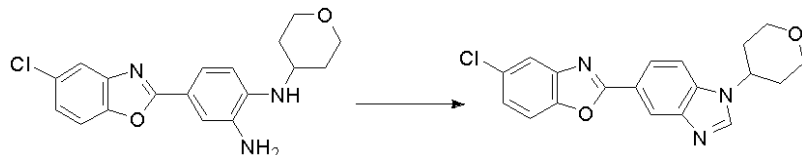
水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより淡黄色結晶の表題化合物146mg(47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 0.87 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.79-1.92 (2H, m), 4.29 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.2 Hz), 7.82-7.91 (3H, m), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.5 Hz), 8.45-8.46 (2H, m).

【0256】

実施例136

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



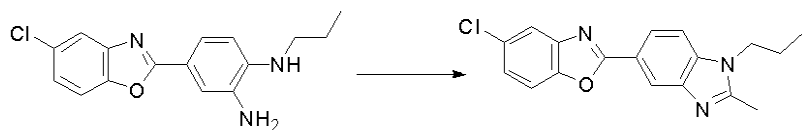
5-クロロ-2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例100-2参照)(300mg、0.873mmol)のオルト蟻酸トリエチル(5ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸(10mg)を加え、100 で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチルで洗浄することにより茶色結晶の表題化合物200mg(65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 2.02-2.22 (4H, m), 3.58 (2H, td,  $J = 11.5$ , 2.2 Hz), 4.04 (2H, dd,  $J = 11.5$ , 3.1 Hz), 4.71-4.83 (1H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 2.1 Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 8.6$ , 1.6 Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.60 (1H, s).

【0257】

実施例137

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-n-プロピルベンズイミダゾールの合成



5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-n-プロピルアミノアニリン(実施例143-1参照)(200mg、0.663mmol)のエタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩(123mg、0.995mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより緑色結晶の表題化合物155mg(72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ) : 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.71-1.81 (2H, m), 2.60 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.6$ , 2.1 Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.5$ , 1.6 Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

【0258】

実施例138

5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンズイミダゾールの合成

実施例138-1

10

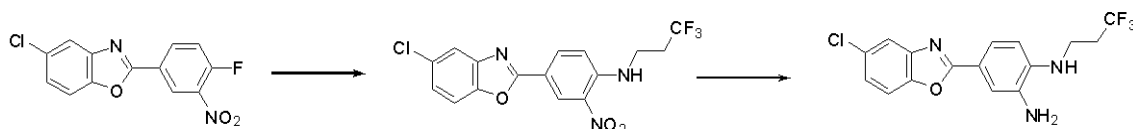
20

30

40

50

# 5-クロロ-2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾールの合成

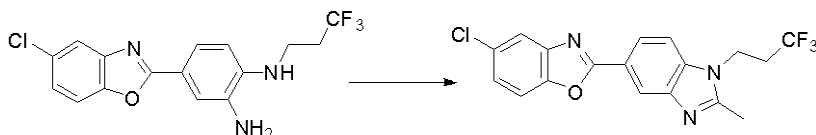


5-クロロ-2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例100-1参照)(815mg、2.79mmol)のアセトニトリル(10ml)懸濁液に、トリエチルアミン(847mg、8.37mmol)、3,3,3-トリフルオロプロピルアミン塩酸塩(500mg、3.34mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水を加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶のエタノール、テトラヒドロフラン(1:2、15ml)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、フラスコ内を水素で置換し、室温で18時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮することで橙色結晶の表題化合物993mg(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.45-2.57 (2H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.6, 0.5$  Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz).

## 実施例138-2

# 5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンズイミダゾールの合成



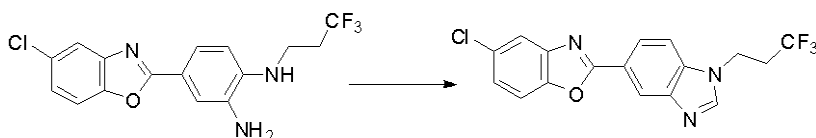
5-クロロ-2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例138-1参照)(200mg、0.562mmol)のエタノール(5ml)溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩(104mg、0.843mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより淡緑色結晶の表題化合物170mg(80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.63 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 4.55 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

## 【0259】

## 実施例139

# 5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンズイミダゾールの合成



5-クロロ-2-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノアニリン-5-イル)ベンゾオキサゾール(実施例138-1参照)(200mg、0.562mmol)のオルト蟻酸トリエチル(5ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸(10mg)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチルで洗浄することにより淡黄色結晶の表題化合物127mg(62%)を得た。

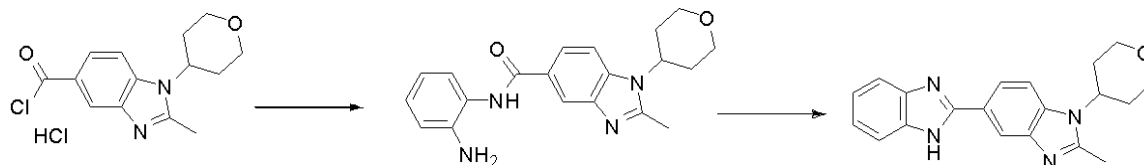
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.91-3.09 (2H, m), 4.63 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.46

(1H, dd, J = 8.6, 1.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91-7.94 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.47-8.50 (2H, m).

【0260】

#### 実施例 140

5-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾールの合成



10

2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 4 - 3 参照) (500mg, 1.86mmol)、トルエン(10mL)の懸濁液に、塩化チオニル (3mL) を加えて還流条件で 1.5 時間撹拌した後に減圧濃縮することで得られた2-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸クロリド塩酸塩 (533mg、1.69 mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、フェニレンジアミン (183mg、1.69mmol)、トリエチルアミン (512mg、5.07mmol) を加え、室温で 7 時間撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣のジオキサン (5ml) 溶液に、メタンスルホン酸 (0.5ml) を加え、24 時間加熱還流した。反応終了後、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物300mg(54%)を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : 1.86 (2H, dd, J = 12.3, 2.7 Hz), 2.36-2.45 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.53-3.62 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.49-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 12.82 (1H, br s).

【0261】

#### 試験例 1

(化合物評価用細胞の作製)

30

N X F 遺伝子のゲノム配列 (Accession No.AB054577およびNC\_000085) の配列情報に従い、PCRプライマーとしてフォワードプライマー: (5'-tccagtatttgagaaaaggagccaggagtctccat-3')、リバースプライマー: (5'-ggaggcttcctcttccttgcttcccgggtcttttcg-3') を作製し、N X F 遺伝子プロモーター部分翻訳領域の上流約 5 kbpから転写開始点近傍までをPCR法で単離した。この際、マウスゲノムDNA (タカラ社製) 1 μg を鋳型にし、PCR反応の変性条件として95℃で1分、アニーリング&伸張条件として68℃で8分の2ステップ反応を35回繰り返すことで、PCR産物を得た。得られたN X F のプロモーター部分断片を同プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子が配置されるようにpGL3 Basicベクター (Promega社製) のSmaIサイトに導入し、N X F のプロモーターの作用でルシフェラーゼ酵素が発現するレポータープラスミドを作製した。

40

PC12細胞 (ATCCより購入) は、RPMI 培地 (GIBCO-BRL社製) に5% FCS (GIBCO-BRL社製) と15% ウマ血清 (GIBCO-BRL社製)、及び1mMピルビン酸ナトリウム (GIBCO-BRL社製) を添加したものをを用いて、37℃、5%、CO<sub>2</sub> 存在下で培養した。このPC12細胞10<sup>6</sup>個に対して上記のレポータープラスミド12 μgおよび1 μgのpRC/RSVベクター (Invitrogen社製) をLipofectamine2000試薬 (Invitrogen社製) を用いてトランスフェクションし、トランスフェクション2日後に40 mg/LのGeneticin sulfate (GIBCO社製) を含んだ培養液に交換して培養を継続した。数日ごとに40 mg/LのGeneticin sulfate (GIBCO社製) を含んだ培養液で培地交換を続けながら約1ヶ月間培養を継続して、結果として得られた細胞コロニーを複数ピックアップした。このうち、40 ng/mlのNGF (和光純薬社製) 存在下にルシフェラーゼ活性が誘導される一つのコロ

50

ニ-を選択し、以下の化合物活性評価用細胞とした。

【0262】

(化合物の活性評価)

96穴プレートに8割コンフルエントになった同細胞を準備し、Promega社製Steady Glo luciferaseアッセイキットを用いて、ルシフェラーゼレポーターアッセイを実施した。化合物を含む培養液による処理は終夜(約16時間)の条件で実施し、化合物を含む培養液を全部除いた後に残った細胞に対してPBSで半分に希釈したSteady Glo基質液を添加し、30分放置後、そのそれぞれの発光量をルミノメーター(パーキンエルマー社製Envision)で測定した。

評価対象化合物の活性は、200 ng/mlのNGFの活性の増強活性として測定した。対照実験区としては、最終濃度0.1% DMSOのみを含む培養液を陰性対照区、飽和濃度のNGFを含む培養区を陽性対照区とし、また化合物濃度0に相当する200 ng/mlのNGFに加えて0.1% DMSOを含む実験区を置き、そのルシフェラーゼ活性を基準としたときの、200 ng/mlのNGFに加えて化合物溶液(DMSOに溶解させ、DMSOの最終濃度が0.1%になるように調製)を添加した実験区の相対的ルシフェラーゼ活性を算出し、それを化合物による200 ng/mlのNGFの活性の増強活性とした。

10

NGFの活性の増強活性の試験結果を以下の表に記載する。

+ : 比較的弱い増強活性を示す(10 μMでのみ増強活性を示す)

++ : 増強活性を示す

+++ : 特に強い増強活性を示す(1 μMでNGF 200 ng/mlの活性を2倍以上増強する)

20

【0263】

[表1]

化合物	活性
合成例1	+++
合成例2	+++
合成例3	++
実施例1	+
実施例2	+++
実施例3	+++
実施例4	+++
実施例6	++
実施例7	+++
実施例8	+++
実施例9	++
実施例11	++
実施例12	+++
実施例14	+
実施例15	+
実施例16	++
実施例17	++
実施例18	+++
実施例19	++
実施例20	+++
実施例21	++
実施例22	+++
実施例23	++
実施例24	++
実施例25	++

化合物	活性
実施例26	++
実施例27	++
実施例28	+++
実施例29	++
実施例30	++
実施例31	++
実施例32	++
実施例33	++
実施例34	+++
実施例35	++
実施例36	+++
実施例37	++
実施例38	++
実施例39	+++
実施例40	+++
実施例41	+++
実施例42	+++
実施例43	+++
実施例44	++

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

試験例 2

50

雄性8週齢C57BL/6J系マウスを12日間通常飼育した後に、あらかじめ左総頸、外総動脈を結紮し、中大脳動脈を90分間閉塞した後に再開通することにより中大脳動脈閉塞・再開通モデルを作成した。同モデルに化合物を閉塞3時間後、24時間後48時間後に30mg/kgで尾静脈内投与した。閉塞・再開通3日後に断頭し、頭骨を小脳側より切断して脳を摘出した。摘出した脳をブアン液(pH 3.5~4.0)に入れ固定した。固定した脳より、冠状断の切り出しを行い、切り出し後、脱水、透徹後、パラフィン包埋した。薄切は、Bregma 1.95mm、Bregma 1.0mm、Bregma -1.40mmおよびBregma -3.8mm付近の4部位とした。厚さ約6μmの切片を作製し、HE染色を行った。梗塞体積の算出は以下のように実施した。

光学顕微鏡(対物レンズ×1)に取り付けたカメラ(MCD-350、オリンパス株式会社)を用いてデジタル画像を取り込んだ。取り込んだデジタル画像をAdobe Photoshop 2.0に1枚の台紙(新しいレイヤー)に貼り付けた。台紙に貼り付けた画像を基にして画像解析装置(Win ROOF V5.6 三谷商事株式会社)で梗塞面積( $S$ 、 $\text{mm}^2$ )、梗塞側(左)面積( $\text{mm}^2$ )および非梗塞側(右)面積( $MR$ 、 $\text{mm}^2$ )を測定し、梗塞側(左)の非梗塞面積( $ML$ 、 $\text{mm}^2$ ) [梗塞側(左)面積( $\text{mm}^2$ ) - 梗塞面積( $\text{mm}^2$ )]を算出した。

以下の式で梗塞体積( $SV$ 、 $\text{mm}^3$ )、梗塞側(左)の非梗塞体積( $MLV$ 、 $\text{mm}^3$ )および非梗塞側(右)体積( $MRV$ 、 $\text{mm}^3$ )を算出した。

#### 【0265】

Bregma 1.95mm付近の算出方法

$$SV = 1/3 (S_1 + S_2 + S_1^{1/2} \times S_2^{1/2})$$

$$MLV = 1/3 (ML_1 + ML_2 + ML_1^{1/2} \times ML_2^{1/2})$$

$$MRV = 1/3 (MR_1 + MR_2 + MR_1^{1/2} \times MR_2^{1/2})$$

#### 【0266】

Bregma 1.0mm、Bregma -1.40mmおよびBregma -3.8mm付近の算出方法

$$SV = 2/3 (S_n + S_{n+1} + S_n^{1/2} \times S_{n+1}^{1/2})$$

$$MLV = 2/3 (ML_n + ML_{n+1} + ML_n^{1/2} \times ML_{n+1}^{1/2})$$

$$MRV = 2/3 (MR_n + MR_{n+1} + MR_n^{1/2} \times MR_{n+1}^{1/2}) (n = 1, 2, 3, 4)$$

#### 【0267】

実施例12の化合物の試験結果(梗塞体積)を図2に示す。この様に化合物投与群において梗塞体積の減少を確認した。

#### 【0268】

##### 試験例3

ストレプトゾトシン(Streptozotocin)誘発糖尿病ラットにおける坐骨神経での運動神経伝達速度(MNCV)の潜時の遅延に対する化合物の予防効果を検討した。

群構成は非糖尿病対照群、糖尿病対照群および化合物投与群とした。雄性8週齢Slc:Wistar系ラットを7または8日間通常飼育した後に、非糖尿病対照群ではpH4.5の0.75mmol/Lクエン酸緩衝溶液を2ml/kgで、糖尿病対照群および化合物投与群では0.75mmol/Lクエン酸緩衝溶液でストレプトゾトシン(化学名:N-(Methylnitrosocarbamoyl)-D-glucosamine、製造元:SIGMA)を20mg/mlに調製した溶液を2ml/kgでそれぞれ1回尾静脈内投与した。その後4週飼育した後に、非糖尿病対照群および糖尿病対照群には注射用水を5ml/kgで、化合物投与群には注射用水で10mg/mlに調製した化合物溶液を5ml/kgで各群とも、1日1回経口投与で4週間投与した。MNCVの測定は各群ともに3回実施した。測定時期は、1回目をストレプトゾトシン溶液またはpH4.5の0.75mmol/Lクエン酸緩衝溶液の投与前日、2回目をストレプトゾトシン溶液またはpH4.5の0.75mmol/Lクエン酸緩衝溶液投与の4週間後、3回目を4週間の注射用水または化合物溶液投与の最終日の翌日に測定した。

実施例12の化合物の試験結果(運動神経伝達速度)を図2(図中、STZはストレプトゾトシンを表す。)に示す。この様に化合物投与群において溶媒対照投与群と比較して

、運動神経伝達速度の回復が認められた。

# 【 0 2 6 9 】

## 試験例 4

試験例 1 と同様にして、表 2 に示す化合物の実施例 N G F 活性の増強活性を評価した。結果を表 2 に示す。

＋ ：比較的弱い増強活性を示す（ 1 0 μ M でのみ増強活性を示す）

＋ ＋ ：増強活性を示す

＋ ＋ ＋ ：特に強い増強活性を示す（ 1 μ M で N G F 2 0 0 n g / m l の活性を 2 倍以上増強する）

# 【 0 2 7 0 】

10

## [ 表 2 ]

化合物	活性	化合物	活性	化合物	活性
合成例 7	+++	実施例 79	++	実施例 109	++
実施例 50	+++	実施例 80	+++	実施例 110	+++
実施例 51	+++	実施例 81	+++	実施例 111	++
実施例 52	++	実施例 82	+++	実施例 112	++
実施例 53	++	実施例 83	++	実施例 113	++
実施例 54	+++	実施例 84	++	実施例 114	++
実施例 55	++	実施例 85	+++	実施例 115	+++
実施例 56	++	実施例 86	++	実施例 116	+++
実施例 57	+++	実施例 87	++	実施例 117	++
実施例 58	++	実施例 88	+++	実施例 118	++
実施例 59	+++	実施例 89	++	実施例 120	++
実施例 60	++	実施例 90	++	実施例 121	++
実施例 61	++	実施例 92	++	実施例 123	+++
実施例 62	++	実施例 93	+++	実施例 124	+++
実施例 63	+++	実施例 94	++	実施例 125	+++
実施例 64	++	実施例 95	+++	実施例 126	++
実施例 65	+++	実施例 96	++	実施例 127	+++
実施例 66	++	実施例 97	++	実施例 128	+++
実施例 67	+	実施例 98	+++	実施例 129	+++
実施例 68	++	実施例 99	++	実施例 130	++
実施例 69	++	実施例 100	+++	実施例 131	+++
実施例 71	+++	実施例 101	+++	実施例 132	++
実施例 72	++	実施例 102	+++	実施例 133	++
実施例 73	+++	実施例 103	+++	実施例 134	++
実施例 74	+++	実施例 104	++	実施例 135	++
実施例 75	++	実施例 105	+++	実施例 136	+++
実施例 76	++	実施例 106	+++	実施例 139	+++
実施例 77	+	実施例 107	+	実施例 140	+++
実施例 78	++	実施例 108	++		

20

30

40

## 【 産業上の利用可能性 】

# 【 0 2 7 1 】

本発明の化合物は、神経栄養因子の活性が関与する疾患の治療または予防等に有効である。

50

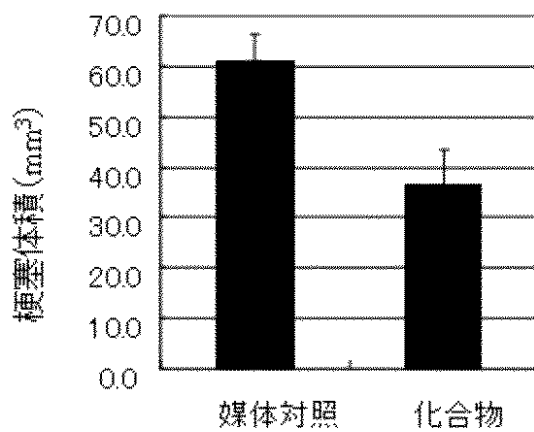
【配列表フリーテキスト】

【 0 2 7 2 】

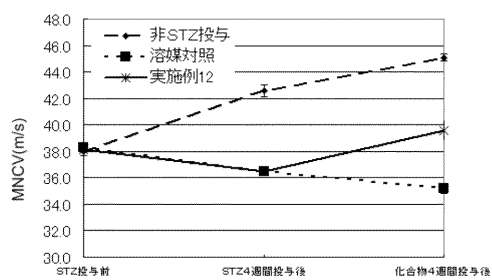
配列番号 1 は、フォワードプライマーである。

配列番号 2 は、リバースプライマーである。

【 図 1 】



【 図 2 】



【配列表】

2011006409000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 3
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
			A 6 1 P	25/00	

(72)発明者 小林 健太郎

大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住友化学株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 CC52 CC62 CC78 CC94 DD26 DD76

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC70 BC73 BC84 BC88 GA02 GA04  
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA22 MA23 MA28  
MA31 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA58 MA59  
MA60 MA63 MA66 MA67 NA14 ZA01 ZA02 ZA08 ZA11 ZA12  
ZA15 ZA16 ZA20 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36 ZA37 ZA38 ZA40  
ZA66 ZA67 ZA68 ZA72 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZB15 ZB21  
ZC35

【要約の続き】

R<sup>2</sup> は、水素原子、置換されていてもよい非環状炭化水素基、又は置換されていてもよい環状基を表し、

R<sup>3</sup> は、水素原子、又は置換基を表し、

R<sup>4</sup> は、水素原子、又は置換基を表し、

環 A は、

置換されていてもよいベンゼン環を表し、

環 B は、

置換されていてもよいベンゼン環を表す。]

で示される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物。

【選択図】なし