

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日

2013年7月4日 (04.07.2013)

W O P O | P C T

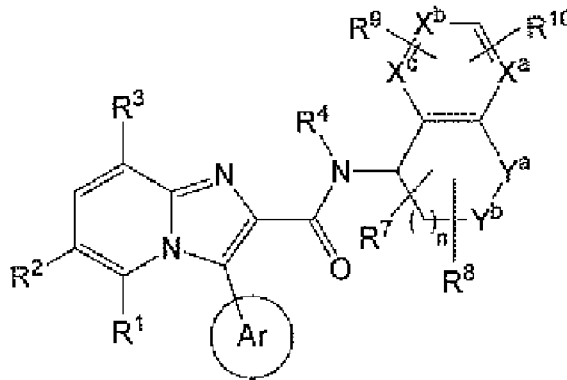
(10) 国際公開番号

W O 2013/100018 A 1

- (51) 国際特許分類 :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C O ^{7D} 519/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP2012/083804
- (22) 国際出願日 : 2012年12月27日 (27.12.2012)
- (25) 国際出願の言語 : 日本語
- (26) 国際公開の言語 : 日本語
- (30) 優先権データ :
特願 2011-289628 2011年12月28日 (28.12.2011) JP
- (71) 出願人 : 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHAR - MACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪府中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者 : 平山 孝治 (HIRAYAMA, Takaharu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 坂野 浩 (BANNO, Hiroshi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 岡庭 正格 (OKANIWA, Masanori); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 寛 広行 (KAKEI, Hiroyuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 石川 智康 (SHIKAWA, Tomoyasu); 〒2510012 弁奈
- 川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人 : 田伏 英治, 外 (TABUSHI, Eiji et al.); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類 :
- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称 : 複素環化合物



(57) Abstract: Provided is a compound heterocyclic ring derivanve that has a CENP-E inhibition activity, is useiul for the preven-tion and treatment of cancer, etc., and has excellent pharmacological efficacy. [Solution] This invention pertains to a compound in-dicated by formula [in formula, each symbol is as defined in the Description] or a salt thereof.

(57) 要約 : 本発明は、CENP-E阻害作用を有し、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物複素環誘導体を提供する。【解決手段】本発明は、式 [式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。

W 2013/100018 1

明 細 書

発明の名称 : 複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、CENP-E阻害活性を有し、癌の予防または治療等に有用な複素環化合物ならびにその用途に関する。

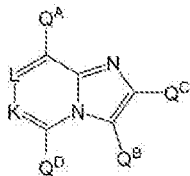
[発明の背景]

Centromere-associated protein-E (本明細書中、「CENP-E」とも称される)は、キネシンスーパーファミリーに属するモーター蛋白質の一つである(非特許文献1)。CENP-Eは、有糸分裂中期の染色体整列が正常に行われるために必要な因子であり、CENP-E機能を欠損した細胞においては、有糸分裂中期の染色体不整列が生じることが知られている(非特許文献2)。CENP-E機能を阻害すると染色体整列が生じず、紡錘体形成チェックポイント(spindle assembly checkpoint (SACと称されることもある))が活性化され、細胞死が誘導される(非特許文献3)。CENP-E機能低下により抗癌効果が得られることから、CENP-Eの機能の阻害は癌治療の有効な方法の一つであることが示唆されている(非特許文献4)。

[0002] 既知のイミダゾピリジン誘導体として、以下の文献に記載の化合物が知られている。

(1) 特許文献1に開示されたJNK1及びERK阻害薬であり、癌等の治療に有用な式：

[0003] [化1]



[0004] [式中、

Kは、CH、N、-C(置換されていてもよいアルキル)一等を；

Lは、CHまたはNを；

Q^Aは、H、アルキル、無置換ヘテロアリール、置換ヘテロアリール等を；

Q^Bは、H、アルキル、アリール等を；

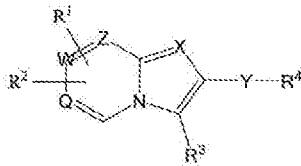
Q^Cは、H、- CON (R¹²)、- N (R¹²)₂、- NH₂、- NHアルキル等を；

Q^Dは、H またはアルキルを示す。]

で表される化合物。

(2) 特許文献2 に開示された電位依存性K⁺チャネル (KCNQ2、KCNQ3) 調節剤であり、片頭痛、脳腫瘍等の治療に有用な式：

[0005] [化2]



[0006] [式中、

Q、WおよびZは、全て炭素原子か、あるいは何れかが窒素原子で、他は炭素原子を；

Xは、炭素原子または窒素原子を；

Yは、- (CH₂)_n- CO- NR⁵-, - (CH₂)_n- NR⁵- CO-, - (CH₂)_n- SO₂- NR⁵- 等 (ここでn : 0~6を示し、R⁵: H、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル等を示す。)を；

R¹およびR²は、それぞれH、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル、CN、CF₃等を；

R³は、CF₃、置換されていてもよいC₁₋₉アルキル、置換されていてもよいアリール等を；

R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₉アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等を；

R¹¹およびR¹²は、それぞれH、H₂、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ等を；

Z¹は、= N-OR= C (R¹⁶) -, Z²は、= N-OR= C (R¹⁷) - (こ

ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ n 、 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 等を示す)を示す。]

で表される化合物。

(3) 特許文献3に開示された G_nRH アンタゴニストであり、精巣癌、乳癌等の治療に有用な式：

[0007] [化3]



[0008] [式中、

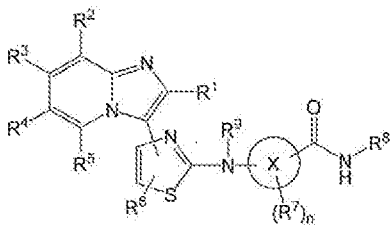
$R_1 \sim R_s$ は、それぞれ n 、Cを介する基、Nを介する基、Oを介する基またはSを介する基を；

A環： R_3 以外に置換基を有していてもよい環を示す。]

で表される化合物。

(4) 特許文献4に開示されたHDAC阻害剤、CDK阻害剤であり、癌等の治療に有用な式：

[0009] [化4]



[0010] [式中、

$R^1 \sim R^5$ は、それぞれ n 、ハロ、置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよい $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイルを；

R^6 は、H、ハロ、置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよい $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイルを；

Xは、フェニルまたは5または6員ヘテロアリールを；

R⁷ は、置換基を ;

n は、0 ~ 4 を ;

R⁸ は、H、アリール、ヘテロアリール等を ;

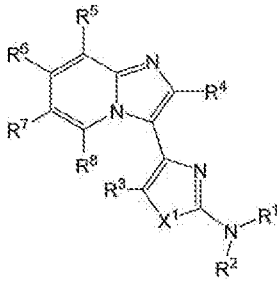
R⁹ は、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール等を示す。

]

で表される化合物。

(5) 特許文献5に開示された抗腫瘍化合物である、式 :

[001 1] [化5]



[001 2] [式中、

R¹ は、式 R⁹-X²-基 (R⁹ は、H、炭素数1ないし6個のアルキル基、1ないし3置換された炭素数1ないし6個のアルキル基等を、X² は、単結合、カルボニル基、スルホニル基等を示す。) を ;

R² は、H を ;

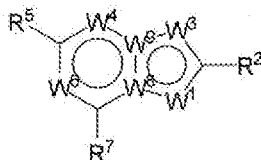
R³ ~ R⁸ は、それぞれハロ、シアノ、ニトロ、または R¹⁰-X³ (R¹⁰ は、H、炭素数1ないし6個のアルキル基、1ないし3置換された炭素数1ないし6個のアルキル基等を、X³ は、単結合、酸素原子 (- O -)、硫黄原子 (- S -) 等を示す。) を ;

X¹ は、酸素原子、硫黄原子またはNHを示す。]

で表される化合物。

(6) 特許文献6に開示されたHCV、HIV等の治療に有用な式 :

[001 3] [化6]



[0014] [式中、

W^1 、 W^3 、 W^4 、 W^6 、 W^8 および W^9 は、それぞれCまたはNを；

R_2 は、ハロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 等を；

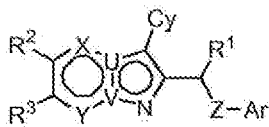
R_5 は、ハロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル等を；

R_7 は、ハロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル等を示す。]

で表される化合物。

(7) 特許文献7に開示されたP13キナーゼ阻害剤であり、癌等の治療に有用な式：

[0015] [化7]



[0016] [式中、

Zは、O、S、または NR^A を；

(U、V)は、(窒素原子、炭素原子)、または(炭素原子、窒素原子)を；

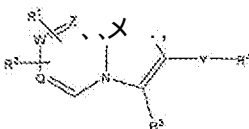
(X、Y)は、(窒素原子または CR^4 、 CR^5 または窒素原子)等を；

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $NR^{1+}R^{2+}$ 等(「オキソ」の記載なし)を示す。]

で表される化合物。

(8) 特許文献8に開示された電位依存性 K^+ チャネル(KCNQ2、KCNQ3)調節剤であり、片頭痛、脳腫瘍等の治療に有用な式：

[0017] [化8]



[0018] [式中、

Q、W、およびZは、全て炭素原子、またはいずれか1つが窒素原子であり、他は炭素原子を；

Xは、炭素原子、または窒素原子を；

Yは、 $-(CH_2)_n-CO-NR_5-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_5-CO-$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-NR_5-$ 等を；

nは、0~6を；

R⁵は、H、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル等を；

R¹およびR²は、それぞれn、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル、CN、CF₃等を；

R³は、CF₃、置換されていてもよいC₁₋₉アルキル、置換されていてもよいアリール等を；

R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₉アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC₃₋₉シクロロまたはビスシクロアルキル、または $-(CH_2)_pCF_3$ を；

R⁵は、H、置換されていてもよいC₁₋₇アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキルを；

R¹¹およびR¹²は、それぞれn、八口、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ等を；

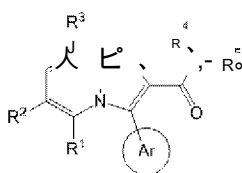
Z¹は、 $=N-$ または $=C(R^{16})-$ を；

Z²は、 $=N-$ または $=C(R^{17})-$ を；

R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれn、C₁₋₈アルキル、 $-CN$ 等を示す。]

で表される化合物。

(9) 特許文献9に開示されたCENP-E阻害作用を有し、癌等の治療に有効な式：



[0019] [式中、

R¹は、置換基を示し、

R²は、水素原子または置換基を示し、

R³は、水素原子または置換基を示し、

A_r環は、置換されていてもよい芳香環を示し、

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを示す。]

で表される化合物。

先行技術文献

特許文献

- [0020] 特許文献1 :国際公開第2008/082490号パンフレット
特許文献2 :国際公開第2009/026254号パンフレット
特許文献3 :国際公開第2002/066477号パンフレット
特許文献4 :国際公開第2009/002534号パンフレット
特許文献5 :特開2004-2826号公報
特許文献6 :国際公開第2009/023179号パンフレット
特許文献7 :国際公開第2011/075643号パンフレット
特許文献8 :国際公開第2011/102964号パンフレット
特許文献9 :国際公開第2012/008508号パンフレット

非特許文献

- [0021] 非特許文献1 :Nature, 1992, 359, p.536-539
非特許文献2 :J. Cell Biol., 1997, 139, p.1373-1382
非特許文献3 :Nat. Cell Biol., 2000, 2, p.484-491
非特許文献4 :Mol. Cancer Ther., 2009, 8(1), p.36-44

発明の概要

発明が解決しようとする課題

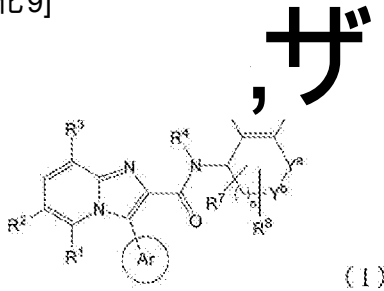
- [0022] CENP-E阻害作用を有し、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れ

た薬効を有する新規な化合物の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0023] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式：

[0024] [化9]



[0025] [式中、

X^a 、 X^b および X^c は、同一または異なって、C HまたはNを示し、

Y^a は、 CH_2 、CO、O、 NR^5 、S、SOまたは SO_2 を示し、

Y^b は、結合手、CO、O、 NR^6 、S、SOまたは SO_2 を示し、

R^1 は、置換基を示し、

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、また、 R^7 および R^8 は互いに結合してこれらが隣接する炭素原子とともに環を形成してもよく、

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

Ar環は、置換されていてもよい芳香環を示し、

nは、1ないし3の整数を示す。]

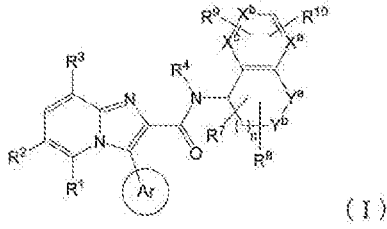
で表される化合物 [以下、化合物 (I) と称する場合がある] またはその塩が、優れたCENP—E阻害作用を有し、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いだした。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0026] すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式：

[0027]

[化10]



[0028] [式中、

X^a 、 X^b および X^c は、同一または異なって、CHまたはNを示し、
 Y^a は、 CH_2 、CO、O、 NR^5 、S、SOまたは SO_2 を示し、
 Y^b は、結合手、CO、O、 NR^6 、S、SOまたは SO_2 を示し、
 R^1 は、置換基を示し、
 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、
 水素原子または置換基を示し、また、 R^7 および R^8 は互いに結合してこれら
 が隣接する炭素原子とともに環を形成してもよく、
 R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、
 Ar 環は、置換されていてもよい芳香環を示し、
 n は、1ないし3の整数を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[2] X^a 、 X^b および X^c が、CHであり；

Y^a が、Oまたは SO_2 であり；

Y^b が、結合手であり；

R^7 および R^8 が、水素原子であり；

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ、または

(3) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルキルであり

；

n が、1である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[3] R^1 が、 C_{1-6} アルコキシである、上記 [1] または [2] 記載の化合

物またはその塩。

[4] R^2 が、水素原子である、上記 [1] ないし [3] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] R^3 が、水素原子である、上記 [1] ないし [4] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[6] いが、

(1) C_{1-e} アルキルを1または2個有するアミノ、および

(2)(i) C_{1-e} アルキル、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである、上記 [1] ないし [5] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] Ar環が、

(1) ハロゲン原子、および

は) C_{1-6} アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼンである、上記 [1] ないし [6] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[8] R^1 が、1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシであり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子であり；

Ar環が、

(1) ハロゲン原子、および

は) C_{1-6} アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼンであり；

R⁴が、

(1) (i) 5ないし12員の芳香族複素環、

(ii) C₁₋₆アルコキシ、および

(iii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを1または2個有するアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルであり；

R⁵が、

(1) 水素原子、

(2) C₁₋₆アルキル—カルボニル、

(3) C₁₋₆アルコキシ—カルボニル、または

(4) C₁₋₆アルキルを1または2個有していてもよいカルバモイルであり；

R⁷およびR⁸が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) C₁₋₆アルキルであり；

R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、または

(4) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルであり；

X^aおよびX^bが、同一または異なって、それぞれCHまたはNであり；

X^cが、CHであり；

Y^aが、CH₂、O、NR⁵ (R⁵は、前記と同義である。)、S、またはSO₂

であり；

Y^bが、結合手であり；

nが、1ないし3の整数である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[9] (+) - N - (6, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドまたはその塩。

[10] (+) - N - (6, 7 - ジクロロ - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドまたはその塩。

[11] (+) - N - [7 - シアノ - 1, 1 - ジオキシド - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミドまたはその塩。

[12] 上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[13] CENP - E 阻害剤である、上記[12]記載の医薬。

[14] 癌の予防または治療剤である、上記[12]記載の医薬。

[15] 哺乳動物に対し、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるCENP - E 阻害方法。

[16] 哺乳動物に対し、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。

[17] 癌の予防・治療剤を製造するための、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[1 8] 癌の予防・治療に使用するための、上記 [1] ないし [1 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩、等に関する。

発明の効果

[0029] 化合物 (I) またはその塩は、優れた C E N P — E 阻害作用を有し、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

(発明の詳細な説明)

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を示す。

[0030] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」とは、例えば、C₁-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₅₋₁₀-シクロアルケニル、C₄₋₁₀-シクロアルカジエニル、C₆₋₁₄-アリール、C₇₋₁₃-アラルキル、C₈₋₁₃-アリールアルケニルを示す。

[0031] 本明細書中、「C₁₋₆-アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルを示す。なかでも、C₁₋₆-アルキルが好ましい。

[0032] 本明細書中、「C₁₋₆-アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルを示す。

[0033] 本明細書中、「C₂₋₁₀-アルケニル」とは、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-

—ペンテニル、3_ペンテニル、4_ペンテニル、4_メチル_3_ペンテニル、1_ヘキセニル、3_ヘキセニル、5_ヘキセニル、1_ヘプテニル、1_オクテニルを示す。なかでも、C₂₋₆アルケニルが好ましい。

[0034] 本明細書中、「C₂₋₆アルケニル」とは、例えば、エテニル、1_プロペニル、2_プロペニル、2_メチル_1_プロペニル、1_プロテニル、2_プロテニル、3_プロテニル、3_メチル_2_プロテニル、1_ペンテニル、2_ペンテニル、3_ペンテニル、4_ペンテニル、4_メチル_3_ペンテニル、1_ヘキセニル、3_ヘキセニル、5_ヘキセニルを示す。

[0035] 本明細書中、「C₂₋₁₀アルキニル」とは、例えば、エチニル、1_プロピニル、2_プロピニル、1_プチニル、2_プチニル、3_プチニル、1_ペンチニル、2_ペンチニル、3_ペンチニル、4_ペンチニル、1_ヘキシニル、2_ヘキシニル、3_ヘキシニル、4_ヘキシニル、5_ヘキシニル、1_ヘプチニル、1_オクチニルを示す。なかでも、C₂₋₆アルキニルが好ましい。

[0036] 本明細書中、「C₂₋₆アルキニル」とは、例えば、エチニル、1_プロピニル、2_プロピニル、1_プチニル、2_プチニル、3_プチニル、1_ペンチニル、2_ペンチニル、3_ペンチニル、4_ペンチニル、1_ヘキシニル、2_ヘキシニル、3_ヘキシニル、4_ヘキシニル、5_ヘキシニルを示す。

[0037] 本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキル」とは、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、シクロオクチルを示す。なかでも、C₃₋₈シクロアルキルが好ましい。

[0038] 本明細書中、「C₃₋₈シクロアルキル」とは、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、シクロオクチルを示す。

[0039] 本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル」とは、例えば、2_シクロペンテン-1_イル、3_シクロペンテン-1_イル、2_シクロヘキセン-1_イル、3_シクロヘキセン-1_イルを示す。なかでも、C₃₋₆シクロアル

ケニルが好ましい。

[0040] 本明細書中、「 C_{3-6} シクロアルケニル」とは、例えば、2—シクロペンテン—1—イル、3—シクロペンテン—1—イル、2—シクロヘキセン—1—イル、3—シクロヘキセン—1—イルを示す。

[0041] 本明細書中、「 C_{4-6} シクロアルカジエニル」とは、例えば、2,4—シクロペンタジェン—1—イル、2,4—シクロヘキサジェン—1—イル、2,5—シクロヘキサジェン—1—イルを示す。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニルが好ましい。

[0042] 本明細書中、「 C_{4-6} シクロアルカジエニル」とは、例えば、2,4—シクロペンタジェン—1—イル、2,4—シクロヘキサジェン—1—イル、2,5—シクロヘキサジェン—1—イルを示す。

[0043] 本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」および「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成してもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルが挙げられる。

[0044] 本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」および「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」は、橋かけ式縮合環基であってもよい。このような橋かけ式縮合環基の例としては、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシル、アダマンチルが挙げられる。

[0045] 本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」および「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成してもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{5-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10}

。シクロアルケニル」および C_{4-10} シクロアルカジエニル」に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基の例としては、スピロ [4. 5] デカン - 8 _ イルが挙げられる。

[0046] 本明細書中、 C_{6-14} アリール」とは、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルを示す。なかでも、 C_{6-10} アリールが好ましい。

[0047] 本明細書中、 C_{6-10} アリール」とは、例えば、フェニル、1_ ナフチル、2_ ナフチルを示す。

[0048] 本明細書中、 C_{7-13} アラルキル」とは、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチルを示す。

[0049] 本明細書中、 C_{8-13} アリールアルケニル」とは、例えば、スチリルを示す。

[0050] 本明細書中、 RC_{1-6} アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソプトキシ、sec-プトキシ、tert-プトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシを示す。

[0051] 本明細書中、「 C_{1-e} アルキル—カルボニル」とは、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、プチルカルボニル、イソプチルカルボニル、sec- プチルカルボニル、tert- プチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニルを示す。

[0052] 本明細書中、 C_{1-6} アルコキシ—カルボニル」とは、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、tert-プトキシカルボニルを示す。

[0053] 本明細書中、 C_{1-6} アルキル」、 C_{2-10} アルケニル」、 C_{2-10} アルキニル」、 rc_{1-e} アルキル」、 C_{2-6} アルキニル」、 rc_{1-e} アルキル—カルボニル」が有していてもよい置換基としては、以下の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個であ

る。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

置換基 A 群 :

(1) ハロゲン原子 ;

(2) シアノ ;

(3) ニトロ ;

(4) ヒドロキシ ;

(5) カルボキシ ;

(6) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルキル、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルコキシ、および

(e) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有してもよい C_{3-8} シクロアルキル ;

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルキル、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルコキシ、

(f) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル)、および

(g) 1 ないし 5 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有してもよい
スルファニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有してもよい C_{6-10} アリール ;

(8) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有してもよい C_{1-6} アルキル、および

び

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基 ;

(9) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(e) 1 ないし 3 個の C_{6-10} アリール (例、フェニル) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、

(f) オキシ、および

(g) C_{7-13} アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 ;

(10) (a) (i) ヒドロキシ、

【2 員】2 員の芳香族複素環基 (例、イミダゾリル) 、

(B) C_{1-6} アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有していてもよいアミノ、

(C) ヒドロキシ、

(D) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ) 、および

(E) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル、ナフチル) 、

(iii) (A) 1 ないし 3 個のヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル) 、

(B) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) 、

(C) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル)

、および

(D) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル)

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよい5ないし12員の芳香族複素環基 (例、イミダゾリル、インドリル、フリル、ピリジル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インダゾリル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル)、

(iv) オキソを有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基 (例、ジヒドロピリジル)、

(v) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル)、

(vi) シアノ、

(vii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(viii) カルバモイル、

(ix) C_{1-6} アルキルスルファニル (例、メチルスルファニル)、

(x) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル) を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

、および

(xi) (A) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、tert-プロトキシカルボニル)、

(B) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(C) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、4ないし12員の非芳香族複素環基 (例、ピペリジル、モルホリニル)、 C_{1-6} アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよいアミノ、およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、アセチル、プロパノイル、ビバロイル)、

(D) 5ないし12員の芳香族複素環カルボニル (例、ピリダジニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル)、および

(E) オキソを有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環

カルボニル (例、ピロリジニルカルボニル)

から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、

(b) (i) ヒドロキシ、

(ii) シアノ、

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(iv) C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、

(v) C₁₋₆アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(vi) (A) C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル)、および

(B) C₁₋₆アルキル-カルボニル (例、アセチル)

から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、

(vii) カルバモイル、

(viii) ウレイド

(ix) (A) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(B) C₁₋₆アルキル (例、メチル) を1または2個有していてもよ

いアミノ、

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール (例

、フェニル)、

(x) 5ないし12員の芳香族複素環基 (例、イミダゾリル、テトラゾリル、ピ
リジル、インドリル)、および

(xi) 4ないし12員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、ピペリ
ジル)

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カル
ボニル、

(c) (i) ハロゲン原子、および

(ii) C₆₋₁₀アリール

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ-カ
ルボニル (例、tert-プロトキシカルボニル)、

(d) C_{5-10} シクロアルキル—カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル)、

(e) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{6-10} アリール—カルボニル (例、ベンゾイル、ビフェニルカルボニル)、

(f) カルボキシ、

(g) (i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{6-10} アリール

から選ばれる 1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、

(h) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル)、

(i) (i) ハロゲン原子、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される 1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを 1または2個有していてもよいカルバモイル、

(j) (i) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、および

(iv) ハロゲン原子

から選ばれる 1ないし3個の置換基を有していてもよい 5ないし12員の芳香族複素環基 (例、ピリジル、ピリミジニル)、および

(k) (i) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(iv) ハロゲン原子、

(v) オキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基、

(L) (3) C₁₋₆ アルキル (例、メチル)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環カルボニル (例、チエニルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、インドリルカルボニル)、および

(m) オキシを有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環カルボニル (例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、ジヒドロインドリルカルボニル)

から選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ；

(11) イミノ；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C₁₋₆ アルキル—カルボニル；

(13) (a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆ アルコキシ、

(c) C₆₋₁₀ アリール、

(d) (i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C₁₋₆ アルキル、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C₁₋₆ アルコキシ、および

(iv) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基、および

(e) (i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C₁₋₆ アルキル、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(iv) ハロゲン原子、および

(v) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル；

(14) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル)

；

(15) C_{6-10} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル)；

(16) (a) (i) ハロゲン原子、

(ii) 1 ないし 3 個のヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) を 1 または 2 個有していてもよいアミノ、

(iii) ヒドロキシ、

(iv) 1 ないし 3 個のヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(v) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基 (例、ピリジン、イミダゾール、オキサゾール、インドール)、

(い) 1 ないし 2 員の非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、テトラヒドロフリル)、および

(vii) カルバモイル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル)、

(13) O_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロペンチル)、および

(c) C_{6-10} アリール (例、フェニル)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイル ;

(17) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルを 1 または 2 個有していてもよいチオカルバモイル ;

(18) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルを 1 または 2 個有していてもよいスルファモイル ;

(19) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ、

(d) 1 ないし 3 個の C_{6-10} アリールを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ—カルボニル、

(e) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシ—カルボニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ、

(f) C_{3-8} シクロアルキル、

(g) (i) ハロゲン原子、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環基、

(h) (i) ハロゲン原子、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、および

(v) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基、および

(i) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ ;

(20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ (例、エテニルオキシ) ;

(21) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ (例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ) ;

(22) C_{6-10} アリールオキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ) ;

(23) C_{7-13} アラルキルオキシ (例、ベンジルオキシ) ;

(24) C_{1-e} アルキル—カルボニルオキシ (例、アセチルオキシ、tert—ブチルカルボニルオキシ) ;

(25) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール—カルボニル (例、ベンゾイル、1_ナフトイル、2_ナフトイル) ;

(26) (a) ハロゲン原子、

(b) (i) ハロゲン原子、

(ii) ヒドロキシ、および

【2 ないし 12 員】 2 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル

、

(c) ヒドロキシ、および

(d) 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 12 員の芳香族複素環カルボニル (例、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、

ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロピラゾロピリジルカルボニル) ;

(27) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環カルボニル (例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル) ;

(28) C_{7-13} アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル) ;

(29) メルカプト ;

(30) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ) ;

(31) C_{7-13} アラルキルチオ (例、ベンジルチオ) ;

(32) C_{6-10} アリールチオ (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;および

(33) C_{7-10} 橋かけ式シクロアルキル (例、アダマンチル) 。

[0054] 本明細書中、「 C_{6-14} アリール」、「 C_{7-13} アラルキル」および「 C_{8-13} アリールアルケニル」が有していてもよい置換基としては、以下の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

置換基B群 :

(1) 前記置換基A群から選ばれる置換基 ;

(2) (a) ハロゲン原子、

- (b) ヒドロキシ、
- (c) カルボキシ、
- (d) C₁₋₆アルコキシ、
- (e) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、および
- (f) 1または2個のC₁₋₆アルキルを有していてもよいアミノ
- から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル；
- (3) (a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) カルボキシ、
- (d) C₁₋₆アルコキシ、
- (e) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、および
- (f) C₁₋₆アルキルを1または2個有していてもよいアミノ
- から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル；
- (4) (a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル、および
- (d) C₁₋₆アルコキシ
- から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₂₋₁₃アラルキル；および
- (5) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
- (b) シアノ、
- (c) 1ないし3個のヒドロキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル)、
- (d) C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ)、および
- (e) C₂₋₆アルキニル (例、エチニル)
- から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル (例、エチニル)。

[0055] 本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」および「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」が有していてもよい置換基としては、以下の置換基C群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

置換基C群：

(1) 前記置換基A群から選ばれる置換基；

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) カルボキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシ、

(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル、および

(f) C_{1-6} アルキルを1または2個有していてもよいアミノ

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル；

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) カルボキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシ、

(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル、および

(f) C_{1-6} アルキルを1または2個有していてもよいアミノ

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル；

(4) (a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル、および

び

(d) C_{1-6} アルコキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{7-13} アラルキル；

および

(5) オキソ。

[0056] 本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」とは、芳香族複素環基および非芳香族複素環基を示す。

[0057] 本明細書中、「芳香族複素環基」とは、単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基を示す。

[0058] 該単環式芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員（好ましくは、5または6員）の単環式芳香族複素環基、例えば、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チェニル（例、2-チェニル、3-チェニル）、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）、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（例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-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（例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-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（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）、トリアジニル

ル (例、1, 2, 4-トリアジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル) が挙げられる。

[0059] 該縮合芳香族複素環基としては、例えば、8ないし12員の縮合芳香族複素環基、具体的には、上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₀アレーン (例えば、ベンゼン、ナフタレン) とが縮合して形成する縮合環から誘導される基 ;上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環同士が縮合して形成する縮合環から誘導される基、例えば、キノリル (例、2_キノリル、3_キノリル、4_キノリル、6_キノリル)、イソキノリル (例、3_イソキノリル)、キナゾリル (例、2_キナゾリル、4_キナゾリル)、キノキサリル (例、2_キノキサリル、6_キノキサリル)、ベンゾフラニル (例、2_ベンゾフラニル、3_ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル (例、2_ベンゾチエニル、3_ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル (例、2_ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル (例、3_ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル (例、2_ベンゾチアゾリル)、ベンズイソチアゾリル (例、3_ベンズイソチアゾリル)、ベンズイミダゾリル (例、ベンズイミダゾール_1_イル、ベンズイミダゾール_2_イル、ベンズイミダゾール_5_イル)、ベンゾトリアゾリル (例、1H-1, 2, 3_ベンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル (例、インドール_1_イル、インドール_2_イル、インドール_3_イル、インドール_5_イル)、インダゾリル (例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル (例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン_6_イル)、イミダゾピリジニル (例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2_イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2_イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3_イル)、チエノピリジニル (例、チエノ[2, 3-b]ピリジン_3_イル)、イミダゾピラジニル (例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン_2_イル)、ピラゾロピリジニル (例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3_イル)、ピラゾロチエニル (例、2H-ピラゾロ[3,

4 - b] チオフェン₂ - イル)、ピラゾロトリアジニル (例、ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン-3 - イル) が挙げられる。

[0060] 本明細書中、「5 ないし 12 員の芳香族複素環基」とは、上記 5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環基および 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基を示す。

[0061] 本明細書中、「非芳香族複素環基」とは、単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基を示す。

[0062] 該単環式非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子 (該硫黄原子は酸化されていてもよい) および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する、4 ないし 7 員 (好ましくは、5 または 6 員) の単環式非芳香族複素環基、例えば、アゼチジニル (例、1 - アゼチジニル、2 - アゼチジニル)、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、)、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)、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)、ビラニル (例、2 - ビラニル、4 - ビラニル)、テトラヒドロビラニル (例、2 - テトラヒドロビラニル、3 - テトラヒドロビラニル、4 - テトラヒドロビラニル)、チオビラニル (例、4 - チオビラニル)、ジヒドロチオビラニル (例、ジヒドロチオピラン₃ - イル、ジヒドロチオピラン₄ - イル)、テトラヒドロチオビラニル (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-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-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒドロトリアゾリル(例、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)、アゼパニル(例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル)、ジヒドロピリジル(例、ジヒドロピリジン-1-イル、ジヒドロピリジン-2-イル、ジヒドロピリジン-3-イル、ジヒドロピリジン-4-イル)、ジヒドロピリジル(例、1,6-ジヒドロピリジン-1-イル、1,6-ジヒドロピリジン-2-イル、1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)が挙げられる。

[0063] 該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、8ないし12員の縮合非芳香族複素環基、具体的には、上記4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₀アレーン(例えば、ベンゼン、ナフタレン)とが縮合して形成する縮合環から誘導される基；上記4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環同士が縮合して形成する縮合環から誘導される基；上記4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とが縮合して形成する縮合環から誘導される基；これらの基の部分飽和により得られる基、例えば、ジヒドロインドリル(例、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)、ジヒドロイソインドリル(例、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-

イル)、テトラヒドロベンゾフランニル (例、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
 _1_ベンゾフラン_3_イル)、ジヒドロベンゾジオキシニル (例、2,
 3-ジヒドロ_1,4_ベンゾジオキシニル)、ジヒドロベンゾジオキセピ
 ニル (例、3,4-ジヒドロ_2H_1,5_ベンゾジオキセピニル)、ク
 ロメニル (例、4H-クロメン-2_イル、2H-クロメン_3-イル)、
 ジヒドロクロメニル (例、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2_イル)
 、ジヒドロキノリニル (例、1,2-ジヒドロキノリン_4-イル)、テ
 ラヒドロキノリニル (例、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン_4-イ
 ル)、ジヒドロイソキノリニル (例、1,2-ジヒドロイソキノリン-4_
 イル)、テトラヒドロイソキノリニル (例、1,2,3,4-テトラヒドロ
 イソキノリン_4-イル)、ジヒドロフタラジニル (例、1,4-ジヒドロ
 フタラジン_4_イル)、アザビシクロヘキシル (例、2-アザビシクロ [3.
 1.0]ヘキサン-3_イル)が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「4ないし12員の非芳香族複素環基」とは、上記4ないし
 7員の単環式非芳香族複素環基および8ないし12員の縮合非芳香族複素環
 基を示す。

[0065] 本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が
 「芳香族複素環基」である場合、該芳香族複素環基が有していてもよい
 置換基としては上記置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。また「置
 換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が「非芳香族複素環基
 」である場合、該非芳香族複素環基が有していてもよい置換基としては
 上記置換基C群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、置換可能
 な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましく
 は1ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一で
 も異なってもよい。

[0066] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ」とは、例えば、それぞ
 れ置換されていてもよい、C₁₋₁。アルキル、C₂₋₁。アルケニル、C_{s-1}。シ
 クロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₃アラル

キル、 C_{8-13} アリールアルケニル、 C_{1-6} アルキル—カルボニル、複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシを示す。

[0067] 前記「置換されていてもよいヒドロキシ」の具体例としては、例えば、ヒドロキシ；それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニルオキシ、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ、 C_{5-10} シクロアルケニルオキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-13} アラルキルオキシ、 C_{8-13} アリールアルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキル—カルボニルオキシ、複素環オキシが挙げられる。

[0068] 本明細書中、「置換されていてもよいメルカプト」とは、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{5-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-13} アラルキル、 C_{8-13} アリールアルケニル、 C_{1-6} アルキル—カルボニル、複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいメルカプトを示す。

[0069] 前記「置換されていてもよいメルカプト」の具体例としては、例えば、メルカプト；それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{2-10} アルケニルチオ、 C_{3-10} シクロアルキルチオ、 C_{5-10} シクロアルケニルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{7-13} アラルキルチオ、 C_{8-13} アリールアルケニルチオ、 C_{1-6} アルキル—カルボニルチオ、複素環チオが挙げられる。

[0070] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{5-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-13} アラルキル、 C_{8-13} アリールアルケニル、複素環基；アシルから選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいアミノを示す。

[0071] 前記「置換されていてもよいアミノ」の具体例としては、例えば、アミノ；それぞれ置換されていてもよい、モノ—またはジ— C_{1-10} アルキル—アミノ、モノ—またはジ— C_{2-10} アルケニル—アミノ、モノ—またはジ— C_{5-10} シクロアルキル—アミノ、モノ—またはジ— C_{3-10} シクロアルケニル—アミノ、モノ—またはジ— C_{6-14} アリール—アミノ、モノ—またはジ— C_{7-13} ア

ラルキルアミノ、モノーまたはジ- C_{8-13} アリアルケニルアミノ、モノーまたはジ-複素環アミノ ;モノーまたはジ-アシルアミノが挙げられる。

- [0072] 本明細書中、「アシル」とは、例えば、式 $:_COR_A$ 、 $_CO_ORA$ 、 $_SO_3RA$ 、 $-S(O)_2RA$ 、 $_SOR_A$ 、 $_CO_NRA$ 、 R^B 、 $-CS_NRA'$ 、 R^B 、 $-S(O)_2NRA'$ 、 R^B [式中、 R_A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。 RA' および RB' は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、 RA' および RB' は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成する] で表される基を示す。
- [0073] 本明細書中、「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、環構成原子として少なくとも1個の窒素原子を有する、含窒素芳香族複素環および含窒素非芳香族複素環を示す。
- [0074] 該含窒素芳香族複素環としては、例えば、5ないし7員（好ましくは、5または6員）の単環式含窒素芳香族複素環および8ないし12員の縮合含窒素芳香族複素環が挙げられる。
- [0075] 5ないし7員（好ましくは、5または6員）の単環式含窒素芳香族複素環の具体例としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール（例、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール）、テトラゾール、トリアジンが挙げられる。
- [0076] 8ないし12員の縮合含窒素芳香族複素環の具体例としては、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイミダゾール（例、1H-ベンズイミダゾール）、ベンズトリアゾール（例、1H-1,2,3-ベンズトリアゾール）、インドール、インダゾール、ピロロピラジン、イミダゾピリ

ジン (例、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン)、チエノピリジニン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロチオフェン、ピラゾロトリアジンが挙げられる。

[0077] 該含窒素非芳香族複素環としては、例えば、4ないし7員 (好ましくは、5または6員) の単環式含窒素非芳香族複素環、6ないし12員の縮合含窒素非芳香族複素環が挙げられる。

[0078] 4ないし7員 (好ましくは、5または6員) の単環式含窒素非芳香族複素環の具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン (例、1, 2-ジヒドロピリジン)、テトラヒドロピリジン (例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)、ジヒドロピリミジン (例、1, 2-ジヒドロピリミジン)、テトラヒドロピリミジン (例、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジン) が挙げられる。

[0079] 6ないし12員の縮合含窒素非芳香族複素環の具体例としては、ジヒドロインドール (例、インドリン)、ジヒドロイソインドール (例、イソインドリン)、ジヒドロキノリン (例、1, 2-ジヒドロキノリン)、テトラヒドロキノリン (例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン)、ジヒドロイソキノリン (例、1, 2-ジヒドロイソキノリン)、テトラヒドロイソキノリン (例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン)、ジヒドロフタラジン (例、1, 2-ジヒドロフタラジン)、アザビシクロヘキサン (例、2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン) が挙げられる。

[0080] 本明細書中、「含窒素複素環」が「含窒素芳香族複素環」である場合、置換可能な位置に、上記置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい。また「含窒素複素環」が「含窒素非芳香族複素環」である場合、上記置換基C群から選ばれる置換基を有していてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1

ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0081] 「アシル」の好適な例としては、

- (1) ホルミル ;
 - (2) カルボキシ ;
 - (3) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₁₋₆アルキル—カルボニル ;
 - (4) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₁₋₆アルコキシ—カルボニル ;
 - (5) C₃₋₁₀シクロアルキル—カルボニル ;
 - (6) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₆₋₁₄アリール—カルボニル ;
 - (7) (a) ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ—カルボニルおよびカルボキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル、および
(b) C₁₋₆アルコキシ—カルボニルを1または2個有してもよいアミノから選ばれる置換基を1または2個有してもよいカルバモイル ;
 - (8) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₁₋₆アルキルスルホニル ;
 - (9) C₆₋₁₄アリールスルホニル ;
 - (10) スルファモイル ;
 - (11) チオカルバモイル ;
 - (12) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよい芳香族複素環カルボニル ; および
 - (13) 1ないし3個のハロゲン原子を有してもよいC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよい非芳香族複素環カルボニル ; および
- が挙げられる。

- [0082] 本明細書中、「置換されていてもよい芳香環」における「芳香環」とは、 C_{6-14} 芳香族炭化水素または芳香族複素環を示す。
- [0083] 本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素」とは、「 C_{6-14} アリール」に対応する環を示す。 C_{6-14} 芳香族炭化水素としては、「 C_{6-10} アリール」に対応する環が好ましく、ベンゼンが特に好ましい。
- [0084] 本明細書中、「芳香族複素環」とは、「芳香族複素環基」に対応する環を示す。なかでも、単環式芳香族複素環が好ましく、5または6員の単環式芳香族複素環が特に好ましい。
- [0085] 本明細書中、「芳香環」は、置換可能な位置に、上記置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。
- [0086] 本明細書中、「置換されていてもよい非芳香環」における「非芳香環」とは、非芳香族炭化水素または非芳香族複素環を示す。
- [0087] 本明細書中、「非芳香族炭化水素」とは、「 C_{3-10} シクロアルカン」、「 C_{3-10} シクロアルケン」または「 C_{4-10} シクロアルカジエン」を示し、これらは、それぞれ「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」または「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」に対応する環を示す。また、「 C_{3-10} シクロアルキル」、「 C_{3-10} シクロアルケニル」および「 C_{4-10} シクロアルカジエニル」は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成してもよい。
- [0088] 本明細書中、「非芳香族複素環」とは、「非芳香族複素環基」に対応する環を示す。なかでも、単環式非芳香族複素環が好ましく、5または6員の単環式非芳香族複素環が特に好ましい。
- [0089] 本明細書中、「非芳香環」は、置換可能な位置に、上記置換基B群から選ばれる置換基を有していてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個

である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0090] 本明細書中、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における C_{1-6} アルキル基の好ましい例として、メチル、エチル、プロピルが挙げられる。該 C_{1-6} アルキル基は、置換可能な位置に、上記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0091] 以下、化合物 (I) について説明する。

[0092] X^a 、 X^b および X^c は、同一または異なって、CHまたはNを示す。

[0093] Y^a は、 CH_2 、CO、O、 NR^5 、S、SOまたは SO_2 を示す。

[0094] Y^b は、結合手、CO、O、 NR^6 、S、 $3O$ または $3O_2$ を示す。

[0095] R^1 は、置換基を示す。

[0096] R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、また、 R^7 および R^8 は互いに結合してこれらが隣接する炭素原子とともに環を形成してもよい。

[0097] n は、1ないし3の整数を示す。

[0098] R^1 は、置換基を示す。

[0099] R^2 は、水素原子または置換基を示す。

[0100] R^3 は、水素原子または置換基を示す。

[0101] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 または R^{10} で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ」、「置換されていてもよいメルカプト」、「置換されていてもよいアミノ」、「シアノ」、「ニトロ」、「アシル」、「ハロゲン原子」等が挙げられる。

[0102] R_i は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシである。

[0103] R^1 は、より好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) であり、

なかでも、

C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) が好ましい。

[01 04] R_2 は、より好ましくは、水素原子である。

[01 05] R^3 は、好ましくは、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。

[01 06] R^3 は、より好ましくは、水素原子である。

[01 07] A_r 環は、置換されていてもよい芳香環を示す。

[01 08] A_r 環は、好ましくは、置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭化水素 (例、ベンゼン) である。

[01 09] A_r 環は、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) C_{1-6} アルキル (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} 芳香族炭化水素 (例、ベンゼン)

である。

[01 10] そのような A_r 環を有する本発明化合物は、CENP-E 酵素阻害活性が強く、低用量で薬効を得ることが可能となるため、副作用が低下した優れた癌等の予防・治療剤となる。

[01 11] A_r 環は、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) C_{1-6} アルキル (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン

である。

[01 12] R_4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す。

[01 13] R^4 は、好ましくは、

(1) (i) 5 ないし 12 員の芳香族複素環 (例、インドリル)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および

(iii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル) を 1 または 2 個有するアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシを有していてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル)、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキル (例、エチル、プロピル、ブチル) である。

[01 14] R⁴ は、より好ましくは、

(1) 5 ないし 12 員の芳香族複素環基 (例、インドリル) で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有していてもよいアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシ、および

(ii) 1 ないし 3 個のヒドロキシを有していてもよい C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキル (例、エチル、プロピル、ブチル)

である。

[01 15] このような R⁴ を有する本発明化合物は、*in vitro* や癌細胞における CENP-E 酵素阻害活性、薬物動態および安全性が特に優れている。

[01 16] R⁴ は、さらに好ましくは、

(1) C₁₋₆アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有するアミノ、および

(2) (i) C₁₋₆アルキル (例、メチル)、および

(ii) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、エチル、プロピル)

であり、

とりわけ N,N ジメチルアミノプロピル基、N-メチルアゼチジン-2-イル-エチル基、N,N ジメチルアミノエチル基が好ましい。

[01 17] R⁵ および R⁶ は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) アシル

である。

[01 18] R⁵ および R⁶ は、より好ましくは、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、

(2) C₁₋₆ アルキル-カルボニル (例、アセチル)、

(3) C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、または

(4) C₁₋₆ アルキル (例、エチル) を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイル

である。

[01 19] R⁷ および R⁸ は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル

である。

[01 20] R⁷ および R⁸ は、より好ましくは、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) C₁₋₆ アルキル (例、メチル)

であり、

さらに好ましくは、水素原子である。

[01 21] また、R⁷ および R⁸ は、互いに結合してこれらが隣接する炭素原子とともに

に環を形成していてもよい。

[01 22] R^7 および R^8 が、互いに結合してこれらが隣接する炭素原子とともに形成する環としては、「置換されていてもよい芳香環」および「置換されていてもよい非芳香環」が挙げられる。

[01 23] R^9 および R^{10} は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ

- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (3) シアノ、または
 - (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
- である。

[01 24] R^9 および R^{10} は、より好ましくは、同一または異なって、それぞれ

- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (3) シアノ、または
 - (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)
- である。

[01 25] R^9 および R^{10} は、さらに好ましくは、同一または異なって、それぞれ

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (2) シアノ、または
 - (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)
- である。

[01 26] X^a および X^b は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ CH または N であり、

さらに好ましくは、 CH である。

[01 27] X^c は、好ましくは、 CH である。

[01 28] Y^a は、好ましくは、 CH_2 、 O 、 NR_5 (R_5 は、前記と同義である。)、

s、または SO_2 であり、

さらに好ましくは、0、または SO_2 である。

[0129] Y bは、好ましくは、結合手である。

[0130] nは、より好ましくは、1である。

[0131] 化合物 (I) としては、以下の化合物が好適である。

[化合物 A_{1-p}]

R¹が、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ) であり；

R²が、水素原子であり；

R³が、(1)水素原子、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

A_r環が、

(1)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) C₁₋₆アルキル (例、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼンであり；

R⁴が、

(1)(i) 5ないし12員の芳香族複素環 (例、インドリル)、

(ii) C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ)、および

(iii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル) を1または2個有するアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル)、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、エチル、プロピル、ブチル) であり；

R^5 が、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-6} アルキル—カルボニル (例、アセチル)、
- (3) C_{1-6} アルコキシ—カルボニル (例、エトキシカルボニル)、または
- (4) C_{1-6} アルキル (例、エチル) を1または2個有していてもよいカルバモイルであり；

R^7 および R^8 が、同一または異なって、それぞれ

- (1) 水素原子、または
- (2) C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり；

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
- (3) シアノ、または
- (4) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり；

X^a および X^b が、同一または異なって、それぞれCHまたはNであり；

X^c が、CHであり；

Y^a が、 CH_2 、O、 NR^5 (R^5 は、前記と同義である。)、S、または SO_2 であり；

Y^b が、結合手であり；

n が、1ないし3の整数である、化合物 (I)。

[化合物 A _ 1]

R^1 が、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) であり；

R^2 および R^3 が、水素原子であり；

A_r 環が、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および
- (2) C_{1-6} アルキル (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼンであり ;

R^4 が、

(1) 5 ないし 12 員の芳香族複素環 (例、インドリル) で置換されていてもよ

い C_{1-6} アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有するアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル、プロピル、ブチル) であり ;

R^5 が、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル—カルボニル (例、アセチル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ—カルボニル (例、エトキシカルボニル)、または

(4) C_{1-6} アルキル (例、エチル) を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイルであり ;

R^7 および R^8 が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり ;

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(3) シアノ、または

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり ;

X^a および X^b が、同一または異なって、それぞれ CH または N であり ;

X^c が、 CH であり ;

Y^a が、 CH_2 、 O 、 NR^5 (R^5 は、前記と同義である。)、 S 、または S

o_2 であり ;

Y^b が、結合手であり ;

n が、1 ないし 3 の整数である、化合物 (I) 。

[化合物 A₂]

R^1 が、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) であり ;

R^2 および R^3 が、水素原子であり ;

A_r 環が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(2) C_{1-6} アルキル (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼンであり ;

R^4 が、

(1) C_{1-6} アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有するアミノ、および

(2) (i) C_{1-6} アルキル (例、メチル) 、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基 (例、アゼチジニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル、プロピル) であり ;

R^7 および R^8 が、水素原子であり ;

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(2) シアノ、または

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり ;

X^a 、 Y^b および Z^c が、 CH であり ;

Y^a が、 O または SO_2 であり ;

Y^b が、結合手であり ;

n が、1 である、化合物 (I) 。

[化合物 A _ 3]

(+) - N - (6 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミド (実施例 5 a) ;

(+) - N - (6 , 7 - ジクロロ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミド (実施例 30 b) ;

(+) - N - [7 - シアノ - 1 , 1 - ジオキシド - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキサミド (実施例 52 b) 、

またはそれらの塩。

[0132] 化合物 (1) の塩としては、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、カリウム塩等のアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩 ; アルミニウム塩が挙げられる。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等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、リン酸等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、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、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等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、オルニチン等との塩が挙げられ、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、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[01 33] このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。薬学的に許容し得る塩としては、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、ナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩）等の無機塩、アンモニウム塩等が、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、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[01 34] 次に、化合物 (I) またはその塩の製造方法について述べる。

[01 35] 化合物 (I) またはその塩は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する方法、あるいはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

[01 36] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるアルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（2-プロパノール）、ブタノール、*tert*-ブタノールが挙げられる。

[01 37] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるエーテル類としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール—ジメチルエーテルが挙げられる。

[01 38] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるエステル類としては、例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 n -ブチルが挙げられる。

[01 39] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるハロゲン化炭化水素類としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレンが挙げられる。

[0140] 以下の反応において、反応溶媒として用いられる炭化水素類としては、例

例えば、ヘキサン、ベンゼン、トルエンが挙げられる。

[0141] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるアミド類としては、例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。

[0142] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるニトリル類としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルが挙げられる。

[0143] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるスルホキシド類としては、例えば、ジメチルスルホキシドが挙げられる。

[0144] 以下の反応において、反応溶媒として用いられる芳香族炭化水素類としては、例えばベンゼン、トルエンが挙げられる。

[0145] 以下の反応において、反応溶媒として用いられるケトン類としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンが挙げられる。

[0146] 以下の反応において、塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド(2-メチルプロパン-2-オラート)等のアルカリ金属C₁-₆アルコキシド；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(N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン)、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、テトラメチルダアニジン等の有機塩基類；メチルリチウム、 η -ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が挙げられる。

[0147] 以下の反応において、酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の無機酸；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼ

ンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。

[0148] 以下の反応において、アルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなどが用いられる。

[0149] 以下の反応において、アルカリ土類金属としては、マグネシウム、カルシウムなどが用いられる。

[0150] 以下の反応において、水酸化アルカリ金属としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどが用いられる。

[0151] 以下の反応において、水酸化アルカリ土類金属としては、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどが用いられる。

[0152] 以下の反応において、アンモニウム塩としては、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウムなどの無機酸アンモニウム、あるいは、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、クエン酸アンモニウムなどの有機酸アンモニウムなどが用いられる。

[0153] 以下の反応において、原料化合物や製造中間体は、塩であってもよい。このような塩としては、前述の化合物 (1) の塩と同様のものが挙げられる。

[0154] また、各工程で得られた化合物は、反応液のままあるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法 (例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段) に従って反応混合物から単離してもよい。

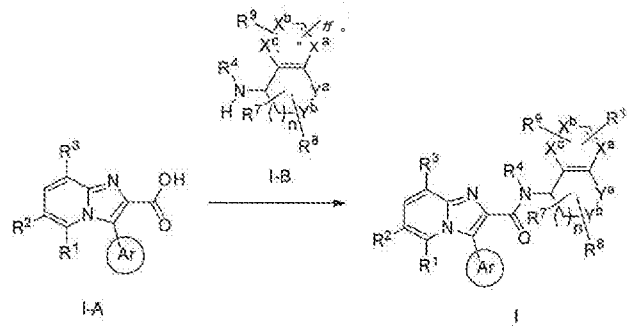
[0155] 以下に、化合物 (1) の製造法について述べる。

[0156] 化合物 (1) は、例えば、以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することができる。

反応式1

[0157]

[化 11]



[0 1 5 8] [式 中 の 記 号 は 前 記 と 同 意 義 で あ る 。]

化合物 (1) は、化合物 (I - A) と化合物 (I - B) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

[0 1 5 9] 縮合反応は、化合物 (I - A) またはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、酸イミダゾリド) と化合物 (I - B) とを反応させることにより行うことができる。

[0 1 6 0] 該化合物 (I - B) の使用量は、化合物 (I - A) またはその反応性誘導体 1 当量に対して、通常 0.8 ~ 10 当量である。

[0 1 6 1] この反応は、塩基の存在下でも行うことができる。

[0 1 6 2] 該塩基の使用量は、化合物 (I - A) またはその反応性誘導体 1 当量に対して、通常 1 ~ 10 当量である。

[0 1 6 3] また、この反応は縮合剤の存在下でも行うことができる。上記縮合剤としては、例えば、カルボジイミド系縮合試薬 (例、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (EDC) およびその塩酸塩 (EDC · HCl))、リン酸系縮合試薬 (例、シアノリン酸ジェチル、アジ化ジフェニルホスホリル) 、N,N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU) が挙げられる。

[0 1 6 4] 縮合剤の使用量は、化合物 (I - A) またはその反応性誘導体 1 当量に対して、通常 0.1 ~ 10 当量である。

[01 65] この反応は、縮合促進剤の存在下でも行なうことができる。上記縮合促進剤の例としては、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドが挙げられる。

[01 66] 縮合促進剤の使用量は、化合物 (I-A) またはその反応性誘導体1当量に対して、通常0.1~10当量である。

[01 67] この反応は、反応に不活性な溶媒中に行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミドが挙げられる。

[01 68] 反応温度は、通常-30~120℃、好ましくは0~100℃である。

[01 69] 反応時間は、通常0.1~30時間である。

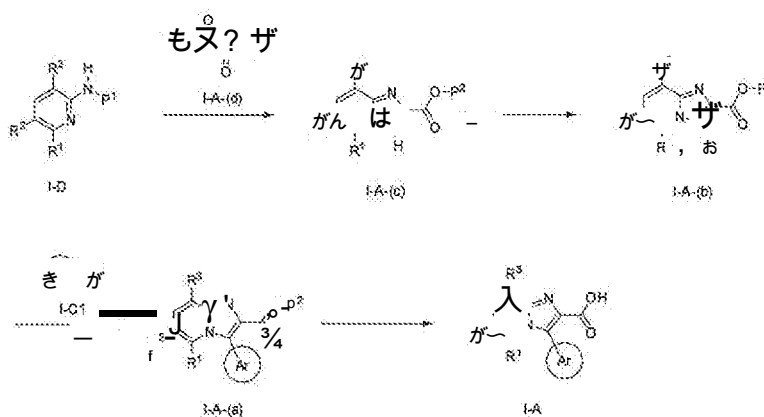
[01 70] 化合物 (I-A) は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応または以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することができる。

[01 71] 化合物 (I-B) は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応で製造することができる。

[01 72] また、化合物 (I-B) は以下の反応式4ないし反応式8に記載する方法によっても製造することができる。

反応式2

[01 73] [化12]



[01 74] [式中、 X^1 は脱離基を示し、 X^2 は脱離基を示し、 X^3 は脱離基を示し、 P^1 は水素原子またはアミノの保護基を示し、 P^2 はカルボキシの保護基を示し、その他の記号は前記と同意義である。]

X^1 で示される「脱離基」としては、例えば、アシルオキシ (例、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシ)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ (例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ [トリフラー ト])、置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシが挙げられる。「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソプトキシ、sec-プトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ) およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシが挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロ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、ナフチルスルホニルオキシが挙げられる。

[01 75] X^2 で示される「脱離基」としては、 X^1 で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

[01 76] X^3 で示される「脱離基」としては、例えば、ジヒドロキシボラニル基 ($-B(OH)_2$)、ジアルコキシボラニル基 (好ましくは4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)、トリ C_{1-6} アルキルスタンニル基 (好ましくは、トリメチルスタンニル基、*n*-トリブチルスタンニル基) が挙げられる。

[01 77] P^1 で示される「アミノの保護基」は、環化反応後、除去可能な基であればよく、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくは、アセチル、トリフルオロアセチル)

、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル—オキシカルボニル (好ましくは、tert-ブチルオキシカルボニル)、C₇₋₁₃アラルキル—オキシカルボニル (好ましくは、ベンジルオキシカルボニル)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルスルホニルオキシ (好ましくは、トリフルオロメタンスルホニルオキシ [トリフラー ト] 等)、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルホニルが挙げられる。置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルホニル」としては、例えばC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)、C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ) およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリアルスルホニルが挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルが挙げられる。

[0178] P²で示される「カルボキシの保護基」としては、例えば、C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、tert-ブチル)、C₇₋₁₃アラルキル (例、ベンジル)、フェニル、トリチル、置換シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリーソプロピルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジェチルシリル)、C₂₋₆アルケニル (例、1-アリル) が挙げられる。

[0179] 化合物 (I-A) は、化合物 (I-A (a)) を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

[0180] 上記加水分解反応は、自体公知の方法 (例えば、Comprehensive Organic Transformations, John Wiley and Sons編 (1999) に記載の方法) に従って行なうことができる。

[0181] 具体的には、化合物 (I-A) は、化合物 (I-A (a)) に水酸化アルカリ金属または水酸化アルカリ土類金属を反応させることにより製造することができる。

[0182] 水酸化アルカリ金属または水酸化アルカリ土類金属の使用量は、化合物 (

I - A) 1当量に対して、通常1~ 1000当量、好ましくは1~20 当量である。

[01 83] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、アルコール類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[01 84] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[01 85] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[01 86] 本反応で使用される化合物 (I - A - (a)) は、化合物 (I - A - (b)) を化合物 (I - C 1) とのカップリング反応に供することにより製造することができる。

[01 87] 上記カップリング反応における化合物 (I - C 1) の使用量は、化合物 (I - A - (b)) 1当量に対して、通常、1~ 5当量、好ましくは1~ 2当量である。

[01 88] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[01 89] この反応は、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行なうことができる。

[01 90] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I - A - (b)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。

[01 91] この反応は、パラジウムや銅などの金属錯体またはホスフィン配位子の存在下に行なうことができる。

[01 92] 上記金属錯体としては、例えば、[1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデ

ンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(π)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)が挙げられる。

[01 93] 上記ホスフィン配位子としては、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、トリフェニルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントフェン(Xantphos)が挙げられる。

[01 94] 金属錯体の使用量は、化合物(I-A-(b))1当量に対して、通常0.05~10当量、好ましくは0.05~2当量である。

[01 95] ホスフィン配位子の使用量は、化合物(I-A-(b))1当量に対して、通常0.1~20当量、好ましくは0.1~4当量である。

[01 96] この反応は、冷却下(通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下(通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃)に行うことができる。

[01 97] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[01 98] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[01 99] 化合物(I-C1)は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応で製造することができる。

[0200] 化合物(I-A-(b))は化合物(I-A-(c))から製造することができる。

[0201] 例えば、 X^2 がハロゲン原子である化合物(I-A-(b))は、化合物(I-A-(c))にハロゲン化剤(例、ヨウ素、臭素、塩素、N-ヨードコハク酸イミド、N-プロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド)を作用させることにより製造することができる。

[0202] ハロゲン化剤の使用量は、化合物(I-A-(c))1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

- [0203] この反応はラジカル開始剤の存在下でも行なうことができる。上記ラジカル開始剤の例としては、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)が挙げられる。
- [0204] ラジカル開始剤の使用量は、化合物 (I _ A _ (c)) 1当量に対して、通常、0.05~1 当量、好ましくは0.1~0.5当量である。
- [0205] この反応は、酸の存在下でも行なうことができる。上記酸の例として、酢酸、トリフルオロ酢酸が挙げられる。
- [0206] 酸の使用量は、化合物 (I _ A _ (c)) 1当量に対して、通常、0.1~100 0当量、好ましくは1~100当量である。
- [0207] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0208] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。
- [0209] 反応時間は、通常1~48 時間、好ましくは1~24 時間、さらに好ましくは1~12時間である。
- [0210] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。
- [0211] 化合物 (I _ A _ (c)) は、化合物 (I _ A _ (d)) を化合物 (I _ D) と反応させた後、分子内環化させることで製造することができる。
- [0212] 化合物 (I _ A _ (d)) の使用量は、化合物 (I _ D) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。
- [0213] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水

またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0214] この反応は、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行なうこともできる。

[0215] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-D) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0216] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10 °C)、室温下または加熱下 (通常約20~200 °C、好ましくは約20~160 °C) に行うことができる。

[0217] 反応時間は、通常1~48時間、好ましくは1~24時間、さらに好ましくは1~12時間である。

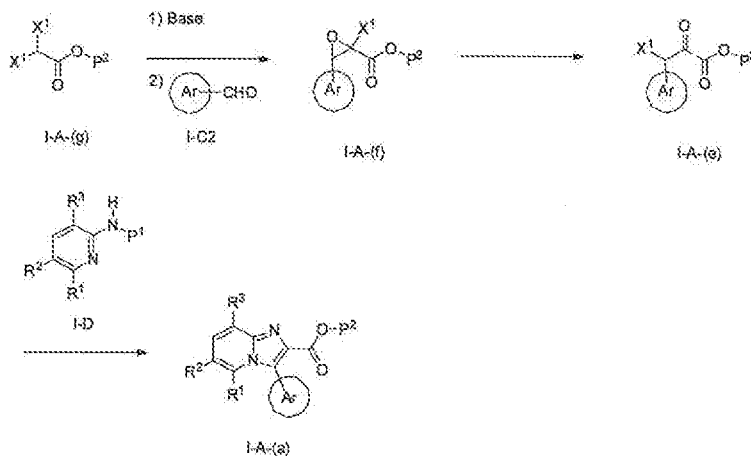
[0218] また、この反応はマイクロウェーブ照射下で行ってもよい。

[0219] 化合物 (I-A(d)) および化合物 (I-D) は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応で製造することができる。

[0220] 化合物 (I-A(a)) は以下の反応式3で示される方法またはこれに準じる方法によっても製造することができる。

反応式3

[0221] [化13]



[0222] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (I-A(a)) は、化合物 (I-A(e)) を化合物 (I-D) と反応させた後、分子内で環化させることにより製造することができる。

[0223] 化合物 (I-A(e)) の使用量は、化合物 (I-D) 1当量に対して、

通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0224] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0225] この反応は、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行なうこともできる。

[0226] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-D) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0227] この反応は、室温下または加熱下（通常約20~200℃、好ましくは約20~160℃）に行うことができる。

[0228] 反応時間は、通常1~48時間、好ましくは1~24時間、さらに好ましくは1~12時間である。

[0229] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0230] また、化合物 (I-A(a)) に、自体公知の手段を適用してさらに置換基変換（置換基の導入や官能基変換）を行い、化合物 (I-A(a)) で表される別の化合物を製造することもできる。

[0231] 例えば、化合物 (I-A(a)) のR¹が脱離基（例、臭素原子）の場合、有機金属試薬（例、トリプチル（エチニル）スタンナン、シアン化銅）を作用させて、R_iがエチニル、シアノ等である別の化合物 (I-A(a)) を製造することができる。

[0232] このような反応の有機金属試薬の使用量は、化合物 (I-A(a)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0233] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が用いられる。

- [0234] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下で行うことができる。
- [0235] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I - A - (a)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0236] この反応はまた、パラジウムや銅などの金属錯体またはホスフィン配位子存在下に行なうことができる。
- [0237] 上記金属錯体として、例えば、[1, 1- ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II)ジクロリド ジクロロメタン錯体、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (I) が挙げられる。
- [0238] 上記ホスフィン配位子として、例えば、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1' - ビナフチル (BINAP)、トリフェニルホスフィン、トリス (2-メチルフェニル)ホスフィン、ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン、4, 5- ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントフェン (Xantphos) が挙げられる。
- [0239] 金属錯体の使用量は、化合物 (I - A - (a)) 1当量に対して、通常0.05~ 10当量、好ましくは0.05~2 当量である。
- [0240] ホスフィン配位子の使用量は、化合物 (I - A - (a)) 1当量に対して、通常0.1~20 当量、好ましくは0.1~ 4当量である。
- [0241] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。
- [0242] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0243] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。
- [0244] 化合物 (I - A - (a)) のうちR³が臭素原子である化合物は、化合物 (I - A - (a)) のR³が水素原子である化合物と臭素化剤 (例、N-プロモス

クシンイミド)を反応させることにより製造することができる。

[0245] このような反応の臭素化剤の使用量は、前記化合物 (I _ A _ (a)) の R^3 が水素原子である化合物1当量に対して、通常、1~3当量、好ましくは1~2当量である。

[0246] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0247] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10 °C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160 °C) に行うことができる。

[0248] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0249] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0250] また、化合物 (I _ A _ (a)) の R^3 がメチル、エチニルまたはシアノである化合物は、化合物 (I _ A _ (a)) の R^3 が脱離基 (例、臭素原子) である化合物と有機金属試薬 (例、テトラメチルスタナン、トリプチル (エチニル)スタナン、トリメチル[(トリプチルスタナニル)エチニル]シラン、シアン化銅、シアン化亜鉛) を反応させて、必要に応じて適切な後処理をすることにより、製造することができる。

[0251] このような反応の有機金属試薬の使用量は、前記化合物 (I _ A _ (a)) のうち R^3 が脱離基である化合物1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0252] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水

またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0253] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下で行うことができる。

[0254] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、前記化合物 (I-A(a)) のうち R^3 が脱離基である化合物 1 当量に対して、通常、1~10 当量、好ましくは 1~2 当量である。

[0255] この反応はまた、パラジウムや銅などの金属錯体またはホスフィン配位子存在下に行なうことができる。

[0256] 上記金属錯体として、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)が挙げられる。

[0257] 上記ホスフィン配位子として、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、トリフェニルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサントフェン(Xantphos)が挙げられる。

[0258] 金属錯体の使用量は、前記化合物 (I-A(a)) のうち R^3 が脱離基である化合物 1 当量に対して、通常 0.05~10 当量、好ましくは 0.05~2 当量である。

[0259] ホスフィン配位子の使用量は、前記化合物 (I-A(a)) のうち R^3 が脱離基である化合物 1 当量に対して、通常 0.1~20 当量、好ましくは 0.1~4 当量である。

[0260] この反応は、冷却下(通常約 -78~20 °C、好ましくは約 -10~10 °C)、室温下または加熱下(通常約 40~200 °C、好ましくは約 40~160 °C)に行うことができる。

[0261] 反応時間は、通常 1~30 時間、好ましくは 1~20 時間、さらに好ましくは 1~

10時間である。

[0262] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0263] また、例えば、化合物 (I - A - (a)) の R^3 がアミノまたはシクロプロピル等である化合物は、化合物 (I - A - (a)) の R^3 が脱離基 (例、臭素原子) である化合物と基質を金属錯体またはホスフィン配位子存在下でカップリング反応に付すことによつて製造することもできる。

[0264] 上記基質としては、アミン類 (例、ジフェニルメタンイミン)、ボロン酸類 (例、シクロプロピルボロン酸) が挙げられる。

[0265] この基質の使用量は、前記化合物 (I - A - (a)) のうち R^3 が脱離基である化合物1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0266] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0267] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0268] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、前記化合物 (I - A - (a)) のうち R^3 が脱離基である化合物1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0269] この反応はまた、パラジウムや銅などの金属錯体またはホスフィン配位子存在下に行なうことができる。

[0270] 上記金属錯体として、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)が挙げられる。

[0271] 上記ホスフィン配位子として、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)

)フエロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1,1'-ビナフチル (BINAP)、トリフェニルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィン)フエロセン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィン)-9,9-ジメチルキサントフェン (Xantphos) が挙げられる。

[0272] 金属錯体の使用量は、前記化合物 (I-A(a)) のうち R³ が脱離基である化合物 1当量に対して、通常 0.05~1.0 当量、好ましくは 0.05~2 当量である。

[0273] ホスフィン配位子の使用量は、前記化合物 (I-A(a)) のうち R³ が脱離基である化合物 1当量に対して、通常 0.1~20 当量、好ましくは 0.1~4 当量である。

[0274] この反応は、冷却下 (通常約 -78~20 °C、好ましくは約 -10~10 °C)、室温下または加熱下 (通常約 40~200 °C、好ましくは約 40~160 °C) に行うことができる。

[0275] 反応時間は、通常 1~30 時間、好ましくは 1~20 時間、さらに好ましくは 1~10 時間である。

[0276] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

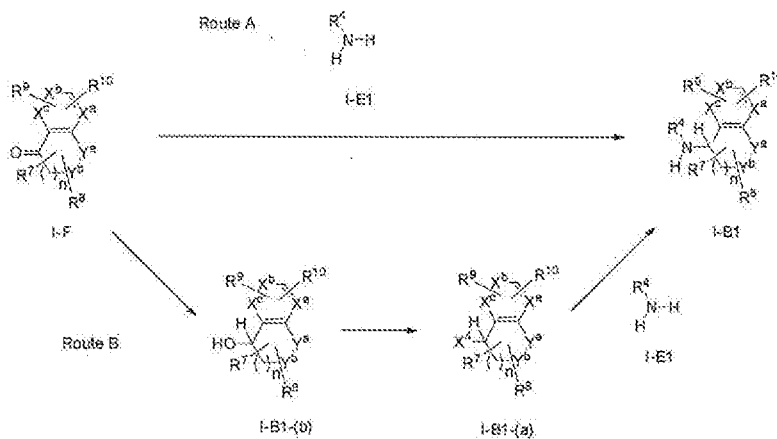
[0277] 化合物 (I-A(e)) は、化合物 (I-A(g)) を芳香族アルデヒドである化合物 (I-C2) とのアルドール付加反応に付して化合物 (I-A(f)) を調製した後、オキシランを開環させることにより製造することができる。本反応において、化合物 (I-A(f)) は Ar 環の種類によって化学的安定性が異なり、化合物 (I-A(f)) として単離できる場合もあれば、化合物 (I-A(e)) として単離できる場合もある。また多くの場合、化合物 (I-A(e)) は化合物 (I-A(f)) との混合物として得られる。次工程の化合物 (I-A(e)) から化合物 (I-A(a)) を得る反応において、化合物 (I-A(f)) は化合物 (I-A(e)) の等価体として機能するため、化合物 (I-A(e)) に化合物 (I-A(f)) が混入していたとしても、そのまま次工程に用いることができる。

- [0278] 化合物 (I _ A _ (g)) の使用量は、化合物 (I _ C 2) 1当量に対して、通常、1~ 5当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0279] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0280] この反応は、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行なうこともできる。
- [0281] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I _ A _ (g)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0282] この反応は、冷却下 (通常、約-78~20 °C) または室温下 (通常、約20~40 °C) に行うことができる。
- [0283] 反応時間は、通常1~24 時間、好ましくは1~ 12時間、さらに好ましくは1~ 6時間である。
- [0284] 本反応の進行は、化合物 (I _ C 2) の減少率あるいは化合物 (I _ A _ (f)) の生成率を¹H NMRやLC/MSなどで観測することで、確認できる。
- [0285] 化合物 (I _ A _ (f)) は同反応系中でそのまま、反応時間を延長することで化合物 (I _ A _ (e)) へと変換することができる。また、変換が遅い場合には、反応温度を上げることで化合物 (I _ A _ (e)) への変換を加速することができる。また、化合物 (I _ A _ (f)) が分液操作に対して十分安定な場合には、化合物 (I _ A _ (f)) として単離後、保管中に徐々に化合物 (I _ A _ (e)) へと変換することもできる。
- [0286] この変換反応は、室温下 (通常、約20~40 °C) または加熱下 (通常約40~120°C、好ましくは約40~80 °C) に行うことができる。
- [0287] 反応時間は、通常1~72 時間、好ましくは1~48 時間、さらに好ましくは1~ 24時間である。
- [0288] 化合物 (I _ A _ (g)) および化合物 (I _ C 2) は市販の試薬を用いるか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0289] 前記反応式1において使用される化合物 (I-B) のうち、Nに結合する環構成炭素原子に水素原子が付加した化合物 (以下、化合物 (I-B1) と記す) は、以下の反応式4で示される方法またはこれに準じた方法によっても製造することができる。

反応式4

[0290] [化14]



[0291] [式中、X⁴は脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義である。]

X⁴で示される「脱離基」としては、X¹で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

[0292] 化合物 (I-B1) は、化合物 (I-F) と化合物 (I-E1) を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる (Route A)。

[0293] 具体的には、化合物 (I-F) と化合物 (I-E1) の混合により反応系中で生じたヘミアミナルまたはイミンに対して、適切な還元剤を反応させることにより製造することができる。

化合物 (I-E1) の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0294] 上記還元剤としては一般的な還元剤が広く用いられる。一般的な還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、2-メチルピリジン ボラン錯体が挙げられる。

[0295] 還元剤の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~10当量、

好ましくは1~2当量である。

[0296] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0297] この反応は、酸の存在下に行なうこともできる。このような酸としては、例えば酢酸が挙げられる。

[0298] 酸の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~5当量である。

[0299] また、酸は溶媒として用いてもよい。

[0300] この反応は、ルイス酸の存在下に行うこともできる。このようなルイス酸としては、チタニウム(IV)イソプロポキシドが挙げられる。

[0301] ルイス酸の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~5当量である。

[0302] また、ルイス酸は溶媒として用いてもよい。

[0303] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0304] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0305] 化合物 (I-E1) および化合物 (I-F) は市販の試薬を用いるか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0306] また、化合物 (I-F) は以下の反応式9ないし反応式12に記載する方法によっても製造することができる。

[0307] また、化合物 (I-B1) は、化合物 (I-F) のカルボニルを還元し、得られた化合物 (I-B1-(b)) のヒドロキシを脱離基X⁴に変換した化合物 (I-B1-(a)) と化合物 (I-E1) を反応させることによって

も製造することができる (Route B)。

[0308] 具体的には、化合物 (I-B 1) は、例えば、 X^4 が $-O-SO_2Me$ 、 $-Cl$ あるいは $-Br$ である化合物 (I-B 1 (a)) に対して、化合物 (I-E 1) を反応させることで製造することができる。

[0309] 化合物 (I-E 1) の使用量は、化合物 (I-B 1 (a)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0310] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0311] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0312] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-B 1 (a)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0313] この反応はまた、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化ナトリウムなどの添加剤の存在下に行うこともできる。

[0314] 添加剤の使用量は化合物 (I-B 1 (a)) 1当量に対して、通常、0.01~5当量、好ましくは0.1~1当量である。

[0315] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0316] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0317] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0318] 化合物 (I-B 1 (a)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0319] また、化合物 (I-B 1 (a)) は、化合物 (I-B 1 (b)) を自

体公知の変換反応に付すことによつても製造することができる。

[0320] 具体的には、化合物 (I - B 1 - (a)) のうちX⁴が - O - S O₂ Me である化合物は、化合物 (I - B 1 - (b)) に対して、メタンスルホニルクロリドないしメタンスルホン酸無水物を反応させることで製造することができる。

[0321] この反応で用いるメタンスルホニルクロリドないしメタンスルホン酸無水物の使用量は、化合物 (I - B 1 - (b)) 1当量に対して、通常、1~ 5当量、好ましくは1~ 2当量である。

この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0322] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0323] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I - B 1 - (b)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。

[0324] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[0325] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0326] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0327] また、化合物 (I - B 1 - (a)) のうちX⁴が - C l ないし - B r である化合物は、化合物 (I - B 1 - (b)) に対して、塩素化剤ないし臭素化剤を反応させて製造することができる。

[0328] 上記塩素化剤としては、例えば、チオニルクロリド、リン酸トリクロリド

、リン酸ペンタクロリド、塩化水素が挙げられる。

[0329] 上記臭素化剤としては、例えば、リン酸トリプロピド、臭化水素、臭素、N-プロモスクシンイミドが挙げられる。

[0330] この反応で用いる塩素化剤ないし臭素化剤の使用量は、化合物 (I-B 1 - (b)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0331] この反応は2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)などのラジカル開始剤存在下で行ってもよい。

[0332] ラジカル開始剤の使用量は、化合物 (I-B 1 - (b)) 1当量に対して、通常0.05~1.0当量、好ましくは0.05~2.0当量である。

[0333] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0334] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0335] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-B 1 - (b)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0336] この反応は、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0337] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間である。

[0338] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0339] 化合物 (I-B 1 - (b)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0340] また、化合物 (I-B 1 - (b)) は、化合物 (I-F) に対して還元剤を作用させて製造することができる。

[0341] 上記還元剤としては一般的な還元剤が広く用いられる。一般的な還元剤と

しては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン ジメチルスルフィド錯体、ボラン テトラヒドロフラン錯体が挙げられる。

[0342] 還元剤の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。

[0343] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

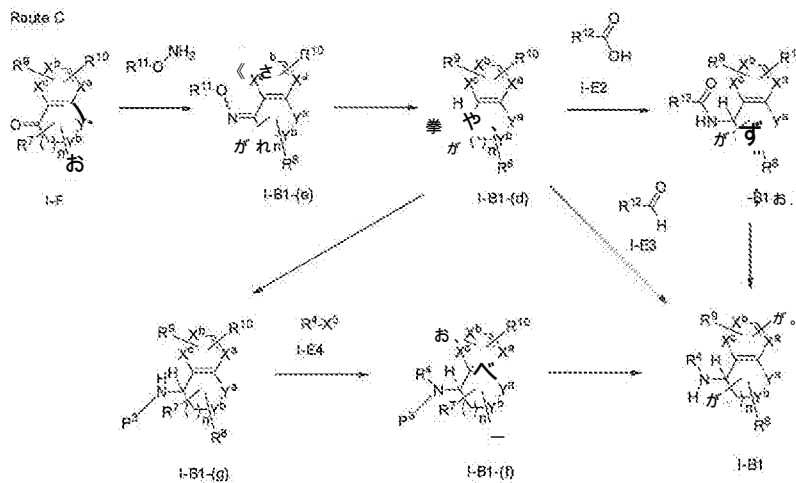
[0344] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[0345] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0346] 化合物 (I-B1) は、以下の方法 (反応式5) またはこれに準じた方法によっても製造することができる (Route C)。

反応式5

[0347] [化15]



[0348] [式中、R¹¹は水素原子またはアルコールの置換基を示し、

R^{12} は、 R^4 を $R^{12}-CH_2-$ と示した場合の部分構造を示し、

P^3 はアミノの保護基を示し、 X^5 は脱離基を示し、

その他の記号は前記と同意義である。]

R^{11} で示される「アルコールの置換基」としては、例えば、 C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ベンジル) が挙げられる。

[0349] P^3 で示される「アミノの保護基」としては、 P^1 で示される「アミノの保護基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

[0350] X^5 で示される「脱離基」としては、 X^1 で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

[0351] 化合物 (I-B1) は、化合物 (I-B1-(d)) と化合物 (I-E2) とを縮合反応に付し、化合物 (I-B1-(c)) へと誘導化した後、アミドの還元反応により製造することができる。

[0352] 上記の縮合反応としては、自体公知の条件が用いられるほか、反応式1で示した条件を用いることもできる。

[0353] 化合物 (I-B1-(c)) のアミドの還元反応で用いる還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウム、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体が挙げられる。

[0354] 還元剤の使用量は、化合物 (I-B1-(c)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0355] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0356] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0357] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0358] 化合物 (I-B 1_ (d)) および化合物 (I-E 2) は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

[0359] また、化合物 (I-B 1_ (d)) は、化合物 (I-F) をオキシム化反応に付し、化合物 (I-B 1_ (e)) に誘導化した後、得られたオキシムを還元反応に付すことにより製造することができる。

[0360] オキシム化反応に用いるヒドロキシアミン誘導体 (式 :R¹-O-NH₂) は、例えば、ヒドロキシアミン、0-メチルヒドロキシアミン、0-ベンジルヒドロキシアミンが挙げられる。

[0361] ヒドロキシアミン誘導体の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0362] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0363] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0364] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-F) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0365] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[0366] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0367] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

- [0368] 前記還元反応に用いる還元条件としては、自体公知の水素添加法や自体公知の還元法が用いられる。
- [0369] 具体的には、この還元反応は、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等を触媒とする水素添加法で行うことができる。
- [0370] 触媒の使用量は、化合物 (I-B 1_ (e)) に対して、通常、5~50 w/w %、好ましくは10~20 w/w %である。
- [0371] この還元反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0372] また、この還元反応は、アンモニアを含有する溶媒の存在下に行うこともできる。
- [0373] この還元反応に用いる水素ガスの気圧は、通常、1~10気圧、好ましくは1~3気圧である。
- [0374] この還元反応は、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [0375] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0376] また、この還元反応は、例えば、ボランテトラヒドロフラン錯体やボランジメチルスルフィド錯体等を還元剤として用いて行うこともできる。
- [0377] 還元剤の使用量は、化合物 (I-B 1_ (e)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。
- [0378] この還元反応は、反応に不活性な溶媒中に行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド

、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0379] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0380] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0381] また、この反応は、酸性溶媒中に亜鉛末を還元剤として用いる方法で行うこともできる。

[0382] 亜鉛末の使用量は、化合物 (I-B1(e)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0383] この反応は酸の存在下に行うこともできる。

[0384] 酸の使用量は、化合物 (I-B1(e)) 1当量に対して、通常、1~100当量、好ましくは1~100当量である。また、酸は溶媒として用いてもよい。

[0385] この反応は、反応に不活性な溶媒中に行うことができる。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0386] この反応は、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0387] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0388] また、化合物 (I-B1) は、化合物 (I-B1(d)) と化合物 (I-E3) とを用いる還元的アミノ化反応により製造することができる。

[0389] 上記の還元的アミノ化反応としては、自体公知の条件が用いられるほか、反応式4のRoute Aで示した条件を用いることもできる。

[0390] 化合物 (I-E3) は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応で製造することができる。

[0391] また、さらに、化合物 (I-B1) は、化合物 (I-B1-(d)) のアミノ基へアミノの保護基 P^3 を導入して得られた化合物 (I-B1-(g)) を化合物 (I-E4) を用いたアルキル化反応に付し、得られた化合物 (I-B1-(f)) から P^3 を除去することにより製造することができる。

[0392] 具体的には、化合物 (I-B1-(g)) は、化合物 (I-B1-(d)) を自体公知の保護基の導入反応 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法) に付すことによつて製造することができる。

[0393] 化合物 (I-B1-(f)) は、化合物 (I-B1-(g)) と化合物 (I-E4) とを反応させて製造することができる。

[0394] この反応に用いる化合物 (I-E4) の使用量は、化合物 (I-B1-(g)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0395] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0396] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0397] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-B1-(g)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0398] この反応はまた、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化ナトリウムなどの添加剤の存在下に行うこともできる。

[0399] 添加剤の使用量は化合物 (I-B1-(g)) 1当量に対して、通常、0.01~5当量、好ましくは0.1~1当量である。

[0400] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0401] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0402] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

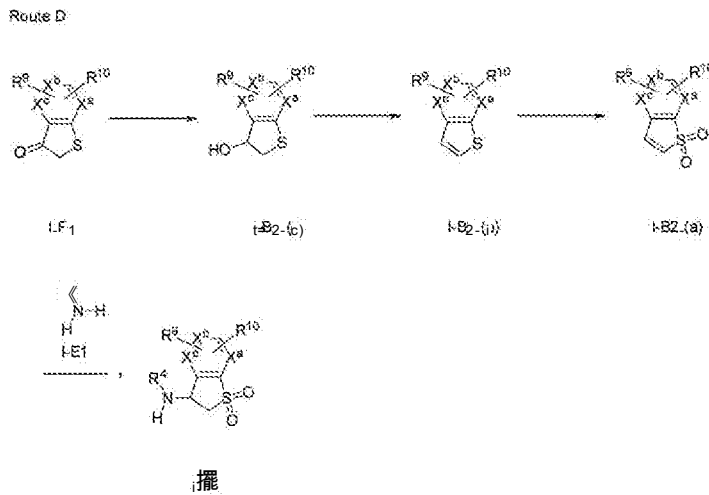
[0403] 化合物 (I-E4) は市販の試薬を用いるか、自体公知の反応で製造することができる。

[0404] 化合物 (I-B1) は化合物 (I-B1-(f)) を、自体公知の脱保護反応 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法) に付すことによって製造することができる。

[0405] 前記反応式1において使用される化合物 (I-B) のうちY^aがSO₂であり、Y^bが結合手であり、かつnが1である化合物 (以下、化合物 (I-B2) と示す) は、以下の方法 (反応式6) またはこれに準じた方法によっても製造することができる (Route D)。

反応式6

[0406] [化16]



[0407] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (I-B2) は化合物 (I-B2-(a)) と化合物 (I-E1) を反応させて製造することができる。

[0408] この反応に用いる化合物 (I-E1) の使用量は、化合物 (I-B2-(a)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0409] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例え

ば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[041 0] この反応は、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[041 1] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[041 2] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[041 3] 化合物（I-B2-（a））は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

[0414] 化合物（I-B2-（a））は、化合物（I-B2-（b））を酸化剤存在下に酸化反応に付すことによつて製造することができる。

[041 5] 上記酸化剤としては、例えば、m-クロロ過安息香酸（mCPBA）、モノ過フタル酸またはその塩、過酸化水素水、過炭酸塩、過酢酸またはその塩、ペルオキシ-硫酸カリウムが挙げられる。

[041 6] 酸化剤の使用量は、化合物（I-B2-（b））1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[041 7] また、酸化剤が液体の場合は、溶媒として用いてもよい。

[041 8] また、この反応は触媒の存在下に行うこともできる。

[041 9] この反応に用いられる触媒としては、例えば、タングステン酸ナトリウムおよびその水和物が挙げられる。

[0420] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられ

る。

[0421] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0422] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0423] 化合物（I-B2-（b））は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0424] また、化合物（I-B2-（b））は化合物（I-B2-（c））を脱水反応に付すことによつて製造することができる。

[0425] 上記脱水反応は酸の存在下に行うことができる。

[0426] この反応に用いられる酸としては、例えば、4-メチルベンゼンスルホン酸、塩酸、ギ酸、ホウ素トリフルオリド、チタントリクロリドが挙げられる。

[0427] 酸の使用量は、化合物（I-B2-（c））1当量に対して、通常、0.1~10当量、好ましくは0.5~2当量である。

[0428] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0429] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0430] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

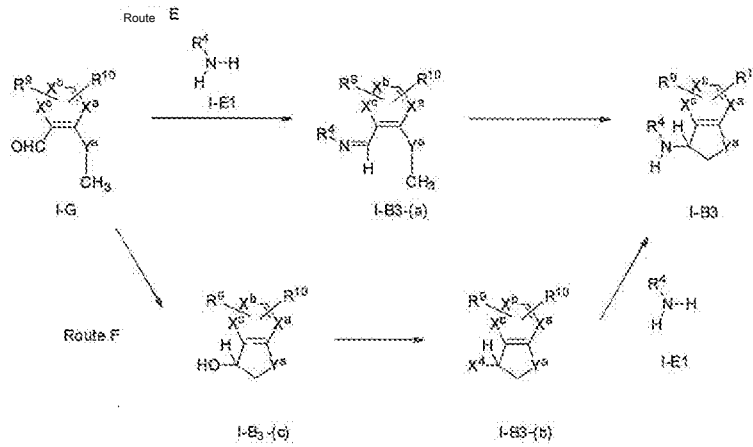
[0431] 化合物（I-B2-（c））は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

- [0432] また、化合物 (I - B 2 - (c)) は化合物 (I - F 1) に対して還元剤を作用させて製造することもできる。
- [0433] 上記還元剤としては一般的な還元剤が広く用いられる。一般的な還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン ジメチルスルフィド錯体、ボラン テトラヒドロフラン錯体が挙げられる。
- [0434] 還元剤の使用量は、化合物 (I - F 1) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0435] この反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0436] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。
- [0437] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0438] 前記反応式1において使用される化合物 (I - B) のうち、Y^aがSO₂またはCOであり、Y^bが結合手であり、かつnが1である化合物 (以下、化合物 (I - B 3) と示す) は、以下の方法 (反応式7) またはこれに準じた方法によっても製造することができる。

反応式7

[0439]

[化 17]



[0440] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (1-B3) は、化合物 (1-G) と化合物 (1-E1) を反応させてイミン (1-B3(a)) ないしイミンの等価体 (例、ヘミアミナール) に誘導した後、Y^a に隣接するメチル基の分子内環化反応で製造することができる (Route E)。

[0441] 上記の分子内環化反応において、中間体であるイミン (1-B3(a)) ないしイミンの等価体 (例、ヘミアミナール) は、化学的に安定であれば単離可能なこともあるが、この反応では中間体を単離することなく、引き続き分子内環化反応を行うことができる。

[0442] この分子内環化反応は、化合物 (1-G) と化合物 (1-E1) の混合により反応系中で生じたイミン (1-B3(a)) ないしイミンの等価体 (例、ヘミアミナール) に対して、適切な活性化剤を添加し、Y^a に隣接するメチル基を活性化することで進行させることができる。

[0443] 化合物 (1-E1) の使用量は、化合物 (1-G) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0444] この反応に用いられる Y^a に隣接するメチル基の活性化剤としては塩基が用いられる。

[0445] 塩基の使用量は、イミン (1-B3(a)) あるいはイミンの等価体 (例、ヘミアミナール) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量

である。

[0446] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0447] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0448] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0449] 化合物（I-G）は、市販のものを使用するか、または自体公知の方法で製造することができる。

[0450] また、化合物（I-B3）は、化合物（I-G）の分子内環化により得られた化合物（I-B3-（c））のヒドロキシ基を脱離基X⁴へと変換して化合物（I-B3-（b））を得た後、その化合物（I-B3-（b））に対して化合物（I-E1）を反応させることにより製造することができる（Route F）。

[0451] 具体的には、化合物（I-B3）は、例えば、化合物（I-B3-（b））のうちX⁴が-O-SO₂Me、-Clまたは-Brである化合物に対して、化合物（I-E1）を反応させることで製造することができる。

[0452] 化合物（I-E1）の使用量は、化合物（I-B3-（b））1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0453] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、

ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0454] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0455] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I _ B 3 _ (b)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。

[0456] この反応はまた、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化ナトリウムなどの添加剤の存在下に行うこともできる。

[0457] 添加剤の使用量は化合物 (I _ B 3 _ (b)) 1当量に対して、通常、0.1 ~ 5当量、好ましくは0.1~ 1当量である。

[0458] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[0459] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0460] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0461] 化合物 (I _ B 3 _ (b)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0462] また、化合物 (I _ B 3 _ (b)) は、化合物 (I _ B 3 _ (c)) を自体公知の反応に付すことによっても製造することができる。

[0463] 具体的には、例えば、化合物 (I _ B 3 _ (b)) のうち x_4 が $_0 \text{SO}_2 \text{Me}$ である化合物は、化合物 (I _ B 3 _ (c)) に対して、メタンシルホニルクロリドまたはメタンシルホン酸無水物等を反応させることで製造することができる。

[0464] この反応で用いるメタンシルホニルクロリドないしメタンシルホン酸無水物の使用量は、化合物 (I _ B 3 _ (c)) 1当量に対して、通常、1~ 5当量、好ましくは1~ 2当量である。

[0465] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例え

ば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0466] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。

[0467] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I-B3-(c)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0468] この反応は、冷却下 (通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10°C)、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。

[0469] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0470] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。

[0471] また、化合物 (I-B3-(b)) のうちX⁴がClないしBrである化合物は、化合物 (I-B3-(c)) に対して、塩素化剤ないし臭素化剤を反応させて製造することができる。

[0472] 上記塩素化剤としては、例えば、チオニルクロリド、リン酸トリクロリド、リン酸ペンタクロリド、塩化水素が挙げられる。

[0473] 上記臭素化剤としては、例えば、リン酸トリプロミド、臭化水素、臭素、*N*-プロモスクシンイミドが挙げられる。

[0474] この反応で用いる塩素化剤ないし臭素化剤の使用量は、化合物 (I-B3-(c)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0475] この反応は2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)などのラジカル開始剤存在下に行ってもよい。

[0476] ラジカル開始剤の使用量は、化合物 (I-B3-(c)) 1当量に対して、通常0.05~10当量、好ましくは0.05~2当量である。

- [0477] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0478] この反応はまた、塩基またはアンモニウム塩の存在下に行うこともできる。
- [0479] 塩基またはアンモニウム塩の使用量は、化合物 (I _ B 3 _ (c)) 1当量に対して、通常、1~ 10当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0480] この反応は、室温下または加熱下 (通常約40~200 °C、好ましくは約40~160°C) に行うことができる。
- [0481] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間である。
- [0482] また、この反応はマイクロウエーブ照射下で行ってもよい。
- [0483] 化合物 (I _ B 3 _ (c)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。
- [0484] 化合物 (I _ B 3 _ (c)) は、化合物 (I _ G) の分子内環化により製造することができる。
- [0485] 上記の分子内環化反応は、化合物 (I _ G) に対して、適切な活性化剤を添加し、Y^aに隣接するメチル基を活性化することで進行させることができる。
- [0486] この反応に用いられるY^aに隣接するメチル基の活性化剤としては塩基が用いられる。
- [0487] 塩基の使用量は、化合物 (I _ G) 1当量に対して、通常、1~ 5当量、好ましくは1~ 2当量である。
- [0488] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-

-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

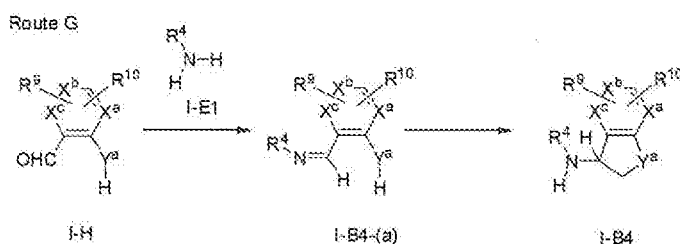
[0489] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。

[0490] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0491] 前記反応式1において使用される化合物（I-B）のうち、 Y^a がSまたはOであり、 Y^b が結合手であり、かつnが1である化合物（以下、化合物（I-B4）と記す）は、以下の方法（反応式8）またはこれに準じた方法によっても製造することができる（Route G）。

反応式：

[0492] [化18]



[0493] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物（I-B4）は、化合物（I-H）と化合物（I-E1）を反応させてイミン（I-B4-(a)）に誘導した後、イリドを用いるCorey-Chaykovskyの条件に付すことで生じるアジリジンに対して、 Y^a のアニオンを分子内求核反応させることによって製造することができる。

[0494] 上記の反応において、中間体であるイミン（I-B4-(a)）は、化学的に安定であれば単離可能なこともあるが、この反応では中間体を単離することなく、イリドとの反応、ついで、分子内求核反応を行い、化合物（I-B4）を製造することができる。

[0495] 化合物（I-E1）の使用量は、化合物（I-H）1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

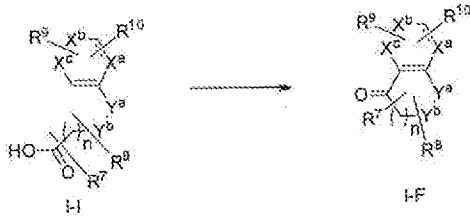
- [0496] この反応は溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,Nジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0497] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [0498] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0499] 上記の反応に用いるイリドとしては、例えば、ジメチルスルホニウムメチリドあるいはジメチルスルホキソニウムメチリドが挙げられる。
- [0500] イリドは自体公知の方法、例えば、E. J. Corey, Michael Chaykovsky によるJournal of the American Chemical Society, 1965, 87 (6), 1353-1364に報告された方法を用いて製造することができる。
- [0501] 上記の分子内求核反応は溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,Nジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0502] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [0503] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0504] 化合物 (I-H) および化合物 (I-E1) は、市販のものを使用するか

、または自体公知の反応で製造することができる。

[0505] 前記反応式4ないし6において使用される化合物 (I-F) は、以下の方法 (反応式9) またはこれに準じた方法によっても製造することができる。

反応式9

[0506] [化19]



[0507] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (I-F) は、カルボン酸 (I-1) あるいはカルボン酸 (I-1) から誘導される反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物) と酸との共存下に分子内環化反応を行うことにより製造することができる。

[0508] カルボン酸 (I-1) の分子内環化反応に用いる酸としては、硫酸、ポリリン酸、酸化リン(V)-メタンスルホン酸混合物 (Eaton's 試薬) が挙げられる。

[0509] この反応に用いる酸の量は、カルボン酸 (I-1) に対して、通常、10当量以上用いられる。

[0510] また、この反応に用いる酸は溶媒として用いることもできる。

[0511] この反応は、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

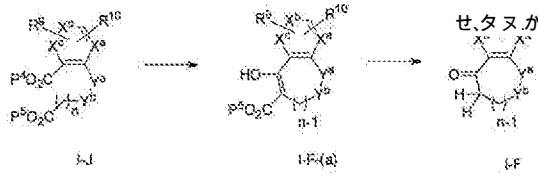
[0512] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0513] カルボン酸 (I-1) を酸ハライドに誘導化する場合、酸ハライドの調製に用いる試薬としては、例えば、チオニルクロリド、オキサリルクロリド、亜リン酸トリクロリドが挙げられる。

[0514] 酸ハライドの調製に用いる試薬の使用量は、化合物 (I-1) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

- [051 5] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [051 6] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [051 7] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [051 8] 上記の反応で得られる酸ハライドは化学的に安定な場合、単離して用いることもできるが、この反応では酸ハライドを単離することなく、次の分子内Friedel-Crafts反応に用いることもできる。
- [051 9] 上記の分子内Friedel-Crafts反応には、一般的なルイス酸が広く用いられるが、一般的なルイス酸としては、例えば、アルミニウムトリクロリドが挙げられる。
- [0520] この反応に用いるルイス酸の使用量は化合物(1-1)1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。
- [0521] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0522] この反応は、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [0523] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0524] 化合物(1-1)は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。
- [0525] 前記反応式4ないし6において使用される化合物(1-F)は、以下の方法（反応式10）またはこれに準じた方法によっても製造することができる。
- 反応式10

[0526] [化20]



[0527] [式中、 P^4 および P^5 は同一または異なって、水素原子またはカルボキシの保護基を示し、その他の記号は前記と同意義である。]

P^4 ないし P^5 で示される「カルボキシの保護基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル (メチル、エチル、tert-ブチル)、 C_{7-} リアラルキル (例、ベンジル)、フェニル、トリチル、置換シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリスプロピルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリル) が挙げられる。

[0528] 化合物 (I-F) は、ジカルボン酸誘導体 (I-J) の Dieckmann 縮合反応により β -ケトエステル等価体 (I-F(a)) へと変換した後、脱カルボキシ (脱炭酸) 反応を行うことにより製造することができる。

[0529] 上記の Dieckmann 縮合反応は塩基の存在下に行うことができる。

[0530] この反応で用いる塩基の使用量は化合物 (I-J) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0531] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0532] この反応は、冷却下 (通常約 $-78 \sim -20$ °C、好ましくは約 $-10 \sim -10$ °C)、室温下または加熱下 (通常約 $40 \sim 200$ °C、好ましくは約 $40 \sim 160$ °C) に行うことができる。

[0533] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~

10時間である。

[0534] 化合物 (I _ J) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0535] 上記のDieckmann縮合反応で得られる β -ケトエステル等価体 (I _ F _ (a)) は¹H NMRの測定溶媒によって、ケト体で観測されることもあれば、エノール体 (I _ F _ (a)) で観測されることもある。以下に示す実施例では¹H NMRの帰属にしたがって、ケト体とエノール体のどちらか一方の構造を記載してあるが、両者は次の反応に付すにあたり等価である。

[0536] β -ケトエステル等価体 (I _ F _ (a)) の脱カルボキシ (脱炭酸) 反応は自体公知の反応条件で行うことができる。

[0537] β -ケトエステル等価体 (I _ F _ (a)) がエステルの場合 (P⁵が水素原子ではない)、カルボキシの保護基 P⁵の脱保護反応により、カルボン酸 (P⁵が水素原子) に変換することで、脱炭酸の進行を加速することもできる。

[0538] 保護基 P⁵の脱保護反応には、自体公知の脱保護反応の条件 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 干 (1980) にお載の方法) を用いることができる。

[0539] 上記の脱カルボキシ (脱炭酸) 反応は、酸の存在下に行うことができる。酸の使用量は化合物 (I _ F _ (a)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0540] また、酸は溶媒として用いてもよい。

[0541] また、上記の脱カルボキシ (脱炭酸) 反応は、塩基の存在下に行うこともできる。

[0542] 塩基の使用量は化合物 (I _ F _ (a)) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0543] また、上記の脱カルボキシ (脱炭酸) 反応は、添加剤の存在下に行うこともできる。このような添加剤として、例えば、塩化ナトリウムが挙げられる。

[0544] 添加剤の使用量は化合物 (I _ F _ (a)) 1当量に対して、通常、0.1~5

当量、好ましくは0.5~2 当量である。

[0545] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

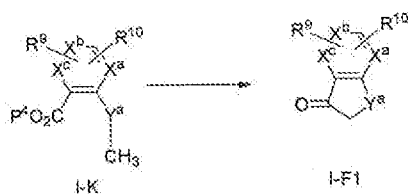
[0546] この反応は、冷却下（通常約-78~20 °C、好ましくは約-10~10 °C）、室温下または加熱下（通常約40~200 °C、好ましくは約40~160 °C）に行うことができる。

[0547] 反応時間は、通常1~30 時間、好ましくは1~20 時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0548] 前記反応式4または5において使用される化合物 (I_F) のうち、 Y^a が SO_2 またはCOであり、 Y^b が結合手であり、かつnが1である化合物（本明細書中、化合物 (I_F1) と示す）は、以下の方法（反応式11）またはこれに準じた方法によっても製造することができる。

反応式11

[0549] [化21]



[0550] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (I_F1) は、化合物 (I_K) の Y^a に隣接するメチル基の分子内環化反応で製造することができる。

[0551] 上記の分子内環化反応は、化合物 (I_K) に対して、適切な活性化剤を添加し、 Y^a に隣接するメチル基を活性化することで進行させることができる。

[0552] この反応に用いられる Y^a に隣接するメチル基の活性化剤としては塩基が用

いられる。

[0553] 塩基の使用量は、化合物 (I-K) 1当量に対して、通常、1~5当量、好ましくは1~2当量である。

[0554] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0555] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

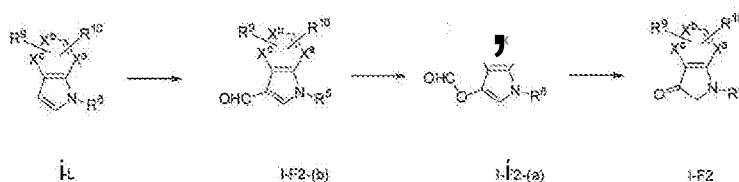
[0556] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0557] 化合物 (I-K) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0558] 前記反応式4または5において使用される化合物 (I-F) のうち、Y^aがN^{R⁵}であり、かつY^bが結合手である化合物 (以下、化合物 (I-F2) と示す) は、以下の方法 (反応式12) またはこれに準じた方法によっても製造することができる。

反応式12

[0559] [化22]



[0560] [式中の記号は前記と同意義である。]

化合物 (I-F2) は、化合物 (I-L) をホルミル化反応に付して得られる化合物 (I-F2-(b)) に対してBaeyer-Villiger酸化反応を行って

得られる0-ホルミル化合物 (I-F2-(a)) からホルミル基を除去することで製造することができる。

[0561] 化合物 (I-F2) は、化合物 (I-F2-(a)) のホルミル基を、自体公知のホルミル基の脱保護反応により除去することで、製造することができる。

[0562] また、この反応は塩基の存在下に行うこともできる。

[0563] 塩基の使用量は、化合物 (I-F2-(a)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~5当量である。

[0564] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,Nジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0565] この反応は、冷却下 (通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃)、室温下または加熱下 (通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃) に行うことができる。

[0566] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0567] 化合物 (I-F2-(a)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

[0568] 化合物 (I-F2-(a)) は、化合物 (I-F2-(b)) を酸化剤存在下でBaeyer-Villiger酸化反応に付すことにより製造することができる。

[0569] この反応に用いる酸化剤としては、例えば、m-クロロ過安息香酸 (mCPBA)、過酸化水素水、過炭酸塩、過酢酸またはその塩が挙げられる。

[0570] 酸化剤の使用量は、化合物 (I-F2-(b)) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。

[0571] また、酸化剤が液体の場合は、溶媒として化合物 (I-F2-(b)) に

対して、10当量以上用いてもよい。

- [0572] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0573] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことができる。
- [0574] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。
- [0575] 化合物 (I _ F 2 _ (b)) は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。
- [0576] 化合物 (I _ F 2 _ (b)) は、化合物 (I _ L) を自体公知のホルミル化反応に付すことにより製造することができる。
- [0577] この反応に用いるホルミル化剤には、例えば、(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリド (Vはsmeier試薬) が挙げられる。
- [0578] ホルミル化剤の使用量は、化合物 (I _ L) 1当量に対して、通常、1~10当量、好ましくは1~2当量である。
- [0579] この反応は、溶媒中で行うのが好ましい。このような溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、酢酸、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。
- [0580] この反応は、冷却下（通常約-78~20℃、好ましくは約-10~10℃）、室温下または加熱下（通常約40~200℃、好ましくは約40~160℃）に行うことが

できる。

[0581] 反応時間は、通常1~30時間、好ましくは1~20時間、さらに好ましくは1~10時間である。

[0582] 化合物 (I-L) は、市販のものを使用するか、または自体公知の反応で製造することができる。

[0583] また、化合物 (I) に対する置換基変換 (すなわち、置換基の導入や官能基変換) は公知の一般的方法が用いられるが、例えば、エステル加水分解によるカルボキシへの変換、カルボキシのアミド化によるカルバモイルへの変換、カルボキシの還元によるヒドロキシメチルへの変換、カルボニルの還元やカルボニルへのアルキルの付加反応によるアルコール体への変換、カルボニルの還元的アミノ化、カルボニルのオキシム化、アミノのアシル化、アミノのウレア化、アミノのスルホニル化、アミノのアルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換またはアミノ化、ヒドロキシのアルキル化、ヒドロキシの置換またはアミノ化が用いられる。

[0584] この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性部位が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性部位に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

[0585] 例えば、原料化合物や中間体が、置換基としてアミノ、カルボキシまたはヒドロキシを有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0586] アミノの保護基としては、例えば、上記でP¹として例示したものが挙げられる。

[0587] カルボキシの保護基としては、例えば、上記でP²として例示したものが挙げられる。

[0588] ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル、フェニル、トリチ

ル、 C_{7-10} アラルキル (例、ベンジル)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル—カルボニル、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル—カルボニル (例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、置換シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジェチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリル) が挙げられる。

[0589] 上記した保護基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはニトロから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0590] 上記した保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 編 (1980) に記載の方法などが挙げられる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド) などを使用する方法や還元法などにより行なわれる。

[0591] また、原料化合物の置換基の種類によっては、上記製造法によって製造された化合物を原料として、上記置換基変換によって置換基が異なる原料化合物を製造することができる。

[0592] 本反応における生成物である化合物 (I) またはその塩は単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

[0593] かくして得られた化合物 (I) またはその塩は、自体公知の分離手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィ—等により単離、精製することができる。

[0594] 化合物 (I) が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、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。

[0595] 化合物 (I) またはその塩が、光学異性体、立体異性体、位置異性体等の

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化合物 (I) またはその塩に包含される。例えば、化合物 (I) またはその塩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化合物 (I) またはその塩に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法 (例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶) によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0596] 化合物 (I) またはその塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物 (I) またはその塩に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0597] また、化合物 (I) は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質 (例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性および安定性) を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0598] 化合物 (I) またはその塩は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。

[0599] 化合物 (I) またはその塩はまた、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I) などで標識されていてもよい。

[0600] さらに、化合物 (I) またはその塩は、重水素変換体であってもよい。

[0601] 化合物 (I) 若しくはその塩、またはそのプロドラッグ (本明細書中、「本発明化合物」と略記することがある) は、CENP-E 阻害活性を有し、癌の臨床上有用な予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤などとして有用である。

[0602] また、本発明化合物は、哺乳動物におけるCENP-E 関連疾患の予防または治療に用いることができる。

[0603] 本発明化合物は、膜透過性に優れており、低用量で薬効を得ることが可能となるため、副作用が低下した優れた癌等の予防・治療剤となる。

[0604] 化合物 (1) またはその塩のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (1) またはその塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (1) またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (1) またはその塩に変化する化合物をいう。化合物 (1) またはその塩のプロドラッグの例としては、化合物 (1) のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (1) のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジニルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物)；化合物 (1) のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (1) のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物)；化合物 (1) のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (1) のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物)が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (1) またはその塩から製造することができる。

[0605] また、化合物 (1) またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (1) に変化するものであってもよい。

[0606] 本発明化合物は、CENP—E に対し強い阻害活性を示す。

[0607] また、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態 (吸収性、分布、代謝、排泄等)、溶解性 (水溶性等)、他の医薬品との相互作用、安全性 (急性毒性、

慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性等の毒性が低い)、安定性(化学的安定性、酵素に対する安定性等)等の点でも優れているので、医薬として有用である。

[0608] 従って、本発明化合物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト)に対して、安全に投与することができる。

[0609] 従って、本発明化合物は、CENP-E 関連疾患、例えば、癌[例えば、大腸癌(例、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍)、肺癌(例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫)、中皮腫、膝臓癌(例、膝管癌)、胃癌(例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌)、乳癌(例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌)、卵巣癌(例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、前立腺癌(例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌)、肝臓癌(例、原発性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例、甲状腺髄様癌)、腎臓癌(例、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌)、子宮癌、脳腫瘍(例、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫)、黒色腫(例、メラノーマ)、肉腫、膀胱癌、血液癌(例、多発性骨髄腫)]の予防または治療剤;癌の増殖阻害剤;癌の転移抑制剤;アポトーシス促進剤;等の医薬として用いられる。

[0610] 特に、本発明化合物は、乳癌、卵巣癌、膝臓癌、肺癌および血液癌などに対して有効である。

[0611] 本発明化合物は、そのままあるいは薬理的に許容される担体を配合し、医薬(本明細書中、「本発明の医薬」と称することがある)として、経口的または非経口的に投与することができる。

[0612] 本発明化合物を経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、バツカル錠、口腔内速崩錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔粘膜貼付フィ

ルム)等の経口剤が挙げられる。また、本発明化合物を非経口投与する場合の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤、経皮剤(イオントフォレス経皮剤を含む)が挙げられる。また、本発明化合物を適当な基剤(例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル)と組み合わせて徐放性製剤とすることも有効である。

[06 13] 本発明の医薬を製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法(例えば、日本薬局方に記載の方法)を適用することができる。また、本発明の医薬を製造する場合には、必要に応じて、製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等の添加剤を適宜、適量添加することができる。

[06 14] 例えば、本発明化合物を含む錠剤を製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を用いることができ、丸剤及び顆粒剤を製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を用いることができる。また、散剤及びカプセル剤を製造する場合には賦形剤等を、シロップ剤を製造する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤を製造する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を用いることができる。

[06 15] 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

[06 16] 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、ダリセリンが挙げられる。

[06 17] 崩壊剤の例としては、デンプン、炭酸カルシウムが挙げられる。

[06 18] 滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルクが挙げられる。

[06 19] 甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリト

ール、グリセリン、単シロップが挙げられる。

[0620] 界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40が挙げられる。

[0621] 懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイトが挙げられる。

[0622] 乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80が挙げられる。

[0623] 更に、本発明の医薬を製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適宜、適量添加することができる。

[0624] 前記注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤等が含まれる。

[0625] かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム）等が挙げられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、HCO-50）と併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられ、溶解補助剤として、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等と併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノール）等と配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

- [0626] 本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約2ないし85重量%、さらに好ましくは約5ないし70重量%である。
- [0627] 本発明の医薬中の薬理的に許容される担体（例えば、前記した添加剤）の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし99.9重量%、好ましくは約10ないし90重量%である。
- [0628] 本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌治療目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は、有効成分（本発明化合物）として約1ないし2000mg、好ましくは約3ないし1000mg、さらに好ましくは約10ないし250mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。
- [0629] 本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば、注射剤）の形で投与する。その1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01ないし約40mg、好ましくは約0.05ないし約20mg、さらに好ましくは約0.1ないし約5mgを静脈注射または点滴により投与するのが好都合である。
- [0630] 本発明化合物は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を「併用薬物」と略記する。
- [0631] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メノレルトリシン、ラロキシフェン

、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン (例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン)、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト (例、酢酸ゴセレリン、プセレリン、酢酸リユープロレリン)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬 (例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ポロゾール、フォルメスタン)、抗アンドロゲン (例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド)、 5α -レダクターゼ阻害薬 (例、フィナステリド、エプリステリド)、副腎皮質ホルモン系薬剤 (例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン)、アンドロゲン合成阻害薬 (例、アビラテロン)、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤 (例、リアロゾール)、甲状腺ホルモン、およびそれらのDDS (Drug Delivery System) 製剤が用いられる。

[0632] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤が用いられる。

[0633] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムプチル、シクロフオスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、プスルファン、塩酸ニムスチン、ミトプロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミポプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、およびそれらのDDS (Drug Delivery System) 製剤が用いられる。

[0634] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプト

リンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキサド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レポフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、およびそれらのDDS製剤が用いられる。

[0635] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、およびそれらのDDS製剤が用いられる。

[0636] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンプラスチン、硫酸ビクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビン、およびそれらのDDS製剤が用いられる。

[0637] 「免疫療法剤」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニヌクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルプム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体が用いられる。

[0638] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、例

えば、EGF阻害剤、TGF α 阻害剤、ハーレグユリン阻害剤、インシュリン阻害剤、IGF阻害剤、FGF阻害剤、KGF阻害剤、CSF阻害剤、EPO阻害剤、IL $_2$ 阻害剤、NGF阻害剤、PDGF阻害剤、TGF β 阻害剤、HGF阻害剤、VEGF阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、EGF受容体阻害剤、HER2阻害剤、HER4阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、IGF-1受容体阻害剤、IGF $_2$ 受容体阻害剤、FGF受容体 -1 阻害剤、FGF受容体 -2 阻害剤、FGF受容体 -3 阻害剤、FGF受容体 -4 阻害剤、VEGF受容体阻害剤、Tie $_2$ 阻害剤、PDGF受容体阻害剤、AbI阻害剤、Raf阻害剤、FLT3阻害剤、c $-$ Kit阻害剤、Src阻害剤、PKC阻害剤、Trk阻害剤、Ret阻害剤、mTOR阻害剤、Aurora阻害剤、PLK阻害剤、MEK(MEK1/2)阻害剤、MET阻害剤、CDK阻害剤、Akt阻害剤、ERK阻害剤等が用いられる。

このような薬剤としては、より具体的には、抗VEGF抗体(例、Bevacizumab)、抗HER2抗体(例、Trastuzumab、Pertuzumab)、抗EGFR抗体(例、Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab)、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、Imatinib mesylate[^]、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン(AZD-2171)、Lestaurinib、Pazopanib、Canertinib、Tandutinib、3-(4-プロモ-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-(4-(1-ピロリジニル)プチル)ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド(CP-547632)、Axitinib、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド(AMG-706)、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1-(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE-788)、Vandetanib、Temsirolimus、Everolimus、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド(VX-680)、リン酸2-[N-[3

-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチルエステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸 (MLN-8054)、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシンナトリウム塩 (ON-1910Na)、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (BI-2536)、5-(4-プロモ-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチルエステル (AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、エベロリムス (RAD001) が用いられる。

[0639] 上記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトボルフィリン・コルチコステロイド錯塩、水銀ヘマトボルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼI阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカン)、トポイソメラーゼII阻害薬 (例、ソブゾキサソ)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類)、他の血管新生阻害薬 (例、フマギリン、さめ抽出物、COX-2阻害薬)、 α -プロックター (例、塩酸タムスロシン)、ビスホスホン酸 (例、パミドロネート、ゾレドロネート)、サリドマイド、5- α -アザシチジン、デシタピン、プロテアソーム阻害薬 (例、ボルテゾミブ)、アポトーシス誘導剤 (例、TRAIL受容体作動薬、抗TRAIL抗体、Bcl-2阻害薬)、抗腫瘍性抗体 (例、抗CD20抗体)、毒素標識抗体等も併用薬物として用いることができる。

[0640] 本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる；

(2) 患者の症状 (軽症、重症等) に応じて、本発明化合物と併用する薬物を

選択することができる；

(3) 治療期間を長く設定することができる；

(4) 治療効果の持続を図ることができる；

(5) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる；等の優れた効果を得ることができる。

[0641] 本発明化合物と併用薬物を併用する場合、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分ないし3日以内、好ましくは10分ないし1日以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分ないし1日以内、好ましくは10分ないし6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

[0642] 併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0643] 本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、

(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与；

(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与；

(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与；

(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与；

(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、次いで併

用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) ;
等が挙げられる。

[0644] 併用薬物の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬物を 0.01 ないし 100 重量部用いればよい。

[0645] さらに、本発明化合物は、非薬剤療法と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、例えば、(1) 手術 ; (2) アンジオテンシン II 等を用いる昇圧化学療法 ; (3) 遺伝子療法 ; (4) 温熱療法 ; (5) 凍結療法 ; (6) レーザー焼灼法 ; (7) 放射線療法 ; 等の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

[0646] 例えば、本発明化合物を前記した非薬剤療法の前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期 (Disease-Free Survival) の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られる。

[0647] また、本発明化合物による治療と、支持療法 [(i) 各種感染症の併発に対する抗生物質 (例、パンスポリン等の β -ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系) の投与 ; (ii) 栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与 ; (iii) 疼痛緩和のためのモルヒネ投与 ; (iv) 悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与 ; および (v) 癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与 ; 等) を組み合わせることもできる。

[0648] 前記した非薬剤療法の前または後に、本発明化合物を経口投与 (徐放性を含む)、静脈内投与 (ボラス (bolus)、輸液 (infusion)、包接体を含む)、皮下投与および筋肉注射 (ボラス (bolus)、輸液 (infusion)、徐放性を含む)、経皮投与、腫瘍内投与、近位投与などによって投与するのが好ましい。

[0649] 前記した非薬剤療法の前に本発明化合物を投与する場合、例えば、前記し

た非薬剤療法の約30分ないし24時間前に1回投与することもできるし、あるいは前記した非薬剤療法の約3ヶ月ないし6ヶ月前に1ないし3サイクルに分けて投与することもできる。このように、前記した非薬剤療法の前に本発明化合物を投与することにより、例えば、癌組織を縮小させることができるので、前記した非薬剤療法がしやすくなる。

[0650] 前記した非薬剤療法の後に本発明化合物を投与する場合、前記した非薬剤療法の約30分ないし24時間後に、例えば、数週間ないし3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、前記した非薬剤療法の後に本発明化合物を投与することにより、前記した非薬剤療法の効果を高めることができる。

実施例

[0651] 以下に、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0652] 以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

[0653] シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。

[0654] 混合溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0655] 以下の実施例および試験例中の略号は、本技術分野で現在通常用いられている用例に従うものであり、例えば、次のような意味である。

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴スペクトル

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

SFC: 超臨界流体クロマトグラフィー

MS: マススペクトル

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI 法 : エレクトロスプレーイオン化法

APCI 法 : 大気圧化学イオン化法

HATU : 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

BINAP : 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-бинаフチル

DBU : 2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

mCPBA : m-クロロ過安息香酸

Xantphos : 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントフェン

DMSO : ジメチルスルホキシド

EGTA : エチレンジアリコールビス-2-アミノエチルエーテル四酢酸

BSA : 牛血清アルブミン

¹H NMR はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名)などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

[0656] MS は、LC/MS により測定した。イオン化法としては、ESI 法、APCI 法、または同時ESI/APCI マルチ法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0657] 比旋光度は旋光計 (光源 : ナトリウムD線、波長 : 589 nm) を用いて測定した。データは測定温度 (単位 : °C)、試料濃度 c (単位 : g/100 ml)、測定溶媒 (例、CHCl₃)、左記条件において複数回測定した比旋光度の平均値 (単位

: °) を記載した。

実施例 1

(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) エチル 5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

6-メトキシピリジン-2-アミン (10 g) のエタノール (150 mL) 溶液へ、エチル 3-プロモ-2-オキソプロパノアト (21 g) を40℃下、30分間かけて滴下した。反応混合物を40℃で14時間攪拌し、酢酸エチル/ヘキサン (2:1) (450 mL) で希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を塩基性シリカゲルのパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサンを加えることによって析出した固体を濾取し、標題化合物 (11 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 221.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.11 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.1, 7.6 Hz), 8.22 (1H, s).

B) エチル 3-プロモ-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (5.0 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液へ、4℃下、N-プロモコハク酸イミド(4.0 g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。濃縮した油状物質に水 (100 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた析出物を濾取し、水 (100 mL) で洗浄し、標題化合物 (6.5 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 299.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.14-7.32 (1

H, m), 7.32-7.55 (1H, m).

C) エチル 3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 3-プロモ-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (5.8 g)、(4-フルオロ-3-メチルフエニル)ボロン酸 (4.6 g)、炭酸セシウム (20 g)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (1.6 g)、水 (30 mL) および、1,2-ジメトキシエタン (150 mL) の混合物を窒素雰囲気下、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (300 mL) に懸濁し、飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.8 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 329.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.27 (3H, d, J = 1.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.99-4.18 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J = 7.5, 0.8 Hz), 7.03-7.18 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.29-7.41 (2H, m).

D) 3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸

エチル 3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (5.7 g)、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL)、メタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を室温で8時間攪拌した。混合物のpHを0℃下、6 N 塩酸および1 N 塩酸を用いて、4から5に調整し、得られた溶液を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (3.9 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 301.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (3H, d, J = 1.3 Hz), 3.66 (3H, s), 6

.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02-7.19 (1H, m), 7.20-7.36 (3H, m), 7.36-7.49 (1H, m).

E) (±)-N'-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

7,8-ジクロロクロマン-4-オン (500 mg) のメタノール (7.3 mL) および酢酸 (0.73 mL) 溶液へ、室温でN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (240 mg) および2-メチルピリジン ボラン錯体 (320 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (10 mL) およびヘキサン (10 mL) で希釈した後、2 N 塩酸 (20 mL) を加えて、30分間攪拌した。得られた水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) および2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (390 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 289.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.1.97-2.04 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40-2.47 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.77 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.31-4.51 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.06-7.11 (1H, m).

F) (±)-11-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液へ、(±)-N'-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (150 mg)、HATU (210 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (160 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) に懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (190 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 571.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.43 (12H, m), 2.52-3.02 (2H, m), 3.20-3.66 (1H, m), 3.73-3.81 (3H, m), 3.92-4.33 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 5.05-5.91 (1H, m), 6.00-6.08 (1H, m), 6.24-6.62 (1H, m), 6.71-6.89 (1H, m), 6.99-7.12 (1H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.27-7.40 (2H, m).

実施例2

(±)-N-(5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N'-(5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

5,6-ジクロロインダン-1-オンを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法により、標題化合物 (420 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 273.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.22 (6H, s), 2.36-2.82 (7H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 4.20 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, s).

B) (±)-N'-(5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

(±)-N'-(5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (200 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 555.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.89-2.15 (7H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.38-2.53 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.80-3.04 (2H, m), 3.12-3.40 (1H, m), 3.75-3.79 (3H, m), 5.23-5.97 (1H, m), 6.04 (1H, d, J

= 7.2 Hz), 6.52-6.73 (1H, m), 7.01-7.11 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.27-7.40 (3H, m).

実施例3

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N,N-ジメチル-N'-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]エタン-1,2-ジアミン

6-(トリフルオロメチル)インダン-1-オンを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法により、標題化合物 (630 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 273.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81-1.97 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.44-2.54 (4H, m), 2.76-3.13 (4H, m), 4.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, s).

B) (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N,N-ジメチル-N'-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]エタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (220 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 555.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.80-2.19 (8H, m), 2.28-2.41 (4H, m), 2.43-2.59 (1H, m), 2.63-2.82 (1H, m), 2.86-3.14 (2H, m), 3.18-3.32 (1H, m), 3.72-3.80 (3H, m), 5.43 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.01-6.06 (1H, m), 6.87-7.11 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.27-7.47 (4H, m).

実施例4

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N,N-ジメチル-N'-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]エタン-1,2-ジアミン

4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オンを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法により、標題化合物(560 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 273. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84-1.99 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.36-2.58 (4H, m), 2.76-2.81 (2H, m), 2.89-3.26 (2H, m), 4.28 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz).

B) (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N'-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N,N-ジメチル-N'-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]エタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物(210 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 555. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.82-2.16 (8H, m), 2.25-2.35 (3H, m), 2.39-2.56 (2H, m), 2.67-3.50 (4H, m), 3.75-3.80 (3H, m), 5.30-6.10 (2H, m), 6.90-7.09 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.27-7.48 (4H, m).

実施例5

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N'-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N'-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

6,7-ジクロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン(1.0 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)、メタノール(5.0 mL)および酢酸(2.0 mL)溶液へ、室温で2-メ

チルピリジンボラン錯体 (800 mg) および *N,N*-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (650 mg) を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に2 N 塩酸 (40 mL) を加えて、1時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチル (30 mL) およびヘキサン (50 mL) で洗浄した。得られた水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (820 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 274.9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.18 (6H, s), 2.35-2.44 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 2.68-2.81 (1H, m), 4.49-4.59 (2H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (±)-*N*-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-*N*-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-カルボン酸 (450 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液へ、(±)-*N*-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-*N,N*-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (460 mg)、HATU (630 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (490 mg) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (680 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 557.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78-1.88 (3H, m), 2.04-2.12 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.63 (1H, m), 3.02-3.46 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.41-4.8

7 (2H, m), 5.71-6.25 (2H, m), 6.82-7.09 (3H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m).

実施例 5a

(+) -N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 で製造した (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (670 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (320 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 14.20 分 (CHIRALPAK ADH (KD1 37)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D +101.0$ (c 0.231, CHCl₃)

実施例 5b

(-) -N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 で製造した (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (670 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (320 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 18.82 分 (CHIRALPAK ADH (KD1 37)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

0/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -97.4 (c 0.231, CHCl₃)

実施例6

(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル{2-[(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

7,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンおよび tert-ブチル(2-アミノエチル)メチルカルバマートを用いて、実施例1の工程Eと同様の方法により、標題化合物(220 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 375.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.70 (12H, m), 1.83-2.12 (1H, m), 2.74-2.95 (5H, m), 3.22-3.49 (2H, m), 4.30-4.49 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05-7.19 (1H, m).

B) (±)-tert-ブチル{2-[(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル{2-[(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物(140 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 657.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.45 (9H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.91-2.26 (1H, m), 2.28-2.36 (3H, m), 2.62-2.94 (3H, m), 3.09-3.64 (3H, m), 3.74-3.75 (3H, m), 3.94-4.32 (1H, m), 4.35-4.59 (1H, m), 5.07-6.01 (1H, m), 6.01-6.09 (1H, m), 6.17-6.62 (1H, m), 6.69-6.93 (1H, m), 6.96-7.12 (1H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.27-7.40 (1H, m).

C) (±)-1-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオ

ロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-t6け-プチル{2-[(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) {3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート (130 mg) を0℃でトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (15 mL) で希釈した後、残渣に2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え (pH > 11)、ジエチルエーテルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (100 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 557. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.40 (10H, m), 2.63-2.90 (2H, m), 3.18-3.63 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.92-4.32 (1H, m), 4.35-4.53 (1H, m), 5.08-5.92 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.25-6.61 (1H, m), 6.70-6.89 (1H, m), 6.95-7.25 (3H, m), 7.28-7.39 (2H, m).

実施例7a

(-)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) のメタノール (2.3 mL) および酢酸 (0.23 mL) 溶液へ、室温で1H-インドール-3-カルバルデヒド (130 mg) および2-メチルピリジンボラン錯体 (45 mg) を加え、室温で25時間攪拌した。反応混合物へ、室温で、さらに1H-インドール-3-カルバルデヒド (26 mg) お

よび2-メチルピリジンボラン錯体 (26 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に1 N 塩酸 (15 mL) を加えて、酢酸エチル (7.5 mL) およびヘキサン (7.5 mL) で順次洗浄した。得られた水層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) にした後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (73 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 686. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.46 (11H, m), 2.55-3.13 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.74 (3H, d, J = 1.5 Hz), 3.78-4.30 (2H, m), 4.91-5.86 (1H, m), 5.98-6.09 (1H, m), 6.13-6.53 (1H, m), 6.63-7.24 (9H, m), 7.27-7.47 (2H, m), 7.60-8.04 (1H, m).

B) (-)-N-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (67 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (34 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 10.19 分 (CHIRALCEL OD (HD070), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール)

比旋光度 : [α]₂₅^D -97.3 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 7b

(+)-N-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}

ル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (67 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (33 mg) を得た。

光学純度 : 99.4 % ee, 保持時間 : 14.63 分 (CHIRALCEL OD (HD070), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +90.3 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 8

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) tert-ブチル {2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}カルバマート

tert-ブチル [2-(メチルアミノ)エチル]カルバマート塩酸塩 (2.11 g) のメタノール (70 mL) 溶液へ、室温で酢酸ナトリウム (0.82 g)、酢酸 (7 mL)、1H-インドール-3-カルバルデヒド (2.90 g) および 2-メチルピリジンボラン錯体 (1.07 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この混合物へ、さらに、2-メチルピリジンボラン錯体 (1.07 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え (pH >9)、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) および (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で順次精製し、標題化合物 (1.99 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 304.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.52 (2H, t, J

= 5.9 Hz), 3.23 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.71 (2H, s), 5.01 (1H, brs), 7.07-7.24 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (1H, brs) .

B) N-(1 H インドール-3-イルメチル)-N-メチルエタン-1,2-ジアミン

tert-ブチル {2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}カルバマート (1.98 g) を氷冷下で攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (8 mL) に溶解し、反応混合物を氷冷下で30分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下で留去し、残渣を氷冷下で攪拌しながら酢酸エチルで希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (水層の pH > 11) にした後、10% 炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.21 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 204. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.76 (2H, s), 7.05-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21 (1H, brs) .

C) (±)-N'-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-(1 H インドール-3-イルメチル)-N-メチルエタン-1,2-ジアミン

N-(1 H インドール-3-イルメチル)-N-メチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例5の工程Aと同様の方法により、標題化合物 (130 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 390. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.22 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.49-2.81 (4H, m), 3.67 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.29-4.45 (2H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 8.08 (1H, brs) .

D) (±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-{2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-(1-インドール-3-イルメチル)-N-メチルエタン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (170 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 672. 0.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.69 (8H, m), 2.98-3.64 (4H, m), 3.73-3.78 (3H, m), 4.30-4.78 (2H, m), 5.68-6.28 (2H, m), 6.64-6.74 (1H, m), 6.78-7.25 (8H, m), 7.27-7.45 (3H, m), 7.54-8.06 (1H, m).

実施例 8a

(+)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[2-[(1-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[2-[(1-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) をHPLC (CHIRALPAK AY-H (OC006)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : エタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (39 mg) を得た。

光学純度 : >99. 9 % ee, 保持時間 : 8. 63 分 (CHIRALPAK AY-H (NA006), 4. 6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : エタノール)

比旋光度 : [α]_D²⁵ +55. 0 (c 0. 150, CHCl₃)

実施例 9a

(+)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-[(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル {2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

6, 7-ジクロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (1030 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (14 mL) および酢酸 (1. 4 mL) 溶液へ、室温でtert

- プチル (2-アミノエチル)メチルカルバマート (1060 mg) を加え、40℃で3時間攪拌した。反応混合物へ2-メチルピリジン ボラン錯体 (710 mg) を加え、室温で46時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に0.5 N 塩酸 (30 ml)、酢酸エチル (10 mL) およびヘキサン (10 ml) を加えて、氷冷下、20分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (10 mL) およびヘキサン (10 mL) で洗浄した後、得られた水層に2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) を加えてアルカリ性にした。得られた水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (47 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 361.1.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.43-1.45 (9H, m), 1.56-1.81 (1H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.20-3.48 (2H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 4.63-4.74 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (±)-tert- プチル {2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)] [3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert- プチル {2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (210 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 643.3.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.16-1.41 (9H, m), 2.28-2.44 (4H, m), 2.76 (2H, s), 2.97-3.50 (4H, m), 3.75-3.79 (3H, m), 4.26-4.88 (2H, m), 5.74-6.43 (2H, m), 6.79-7.12 (3H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.27-7.34 (3H, m).

C) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フル

オロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル{2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例6の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (190 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 543. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25-2.63 (9H, m), 3.16-3.47 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.36-4.93 (2H, m), 5.66-6.37 (2H, m), 6.87-7.09 (3H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.27-7.32 (3H, m).

D) (+)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (190 mg) をHPLC (CHIRALPAK AD (AK001) 、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 300/700) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (83 mg) を得た。

光学純度 : 97.7 % ee, 保持時間 : 11.54 分 (CHIRALPAK AD (KF051) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 300/700)

比旋光度 : [α]_D²⁵ +83.3 (c 0.160, CHCl₃)

実施例 9b

(-)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フル

オロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (190 mg) をHPLC (CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 300/700) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (77 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 14.64 分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 300/700)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -103.4 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 10

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル {2-[(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

4,5-ジクロロインダン-1-オン (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (2 mL) 溶液へ、室温でtert-ブチル (2-アミノエチル)メチルカルバマート (570 mg)、2-メチルピリジンポラン錯体 (400 mg) および酢酸 (1.2 mL) を加え、室温で66時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、氷冷下、残渣に0.5 N塩酸 (20 mL) を加えて、室温で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (570 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 359.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.77-1.91 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.75-2.87 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.13 (1H, m), 3.23-3.4

8 (2H, m), 4.29 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.31 (1H, m).

B) (±)-t6け-プチル{2-[(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) {3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-t6け-プチル{2-[(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (340 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 641.3.

C) (±)-11-(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-t6け-プチル{2-[(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) {3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例6の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (270 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 541.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.20-8.34 (8H, m), 2.45-2.71 (3H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.22-3.46 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.34-6.00 (1H, m), 6.04 (1H, dd, J = 7.2, 1.1 Hz), 6.53-6.63 (1H, m), 6.95-7.09 (1H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.28-7.36 (2H, m).

実施例 10a

(-)-N-(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-11-(4, 5-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (228 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CG002)、50

mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (114 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 5.09 分 (CHIRALCEL OD (HD070), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -126.2 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 10b

(+)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (228 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CG002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (112 mg) を得た。

光学純度 : 99.7 % ee, 保持時間 : 8.70 分 (CHIRALCEL OD (HD070)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +120.9 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 11a

(+)-trans-N-(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) N'-(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (trans : cis = 4 : 1混合物)

6,7-ジクロロ-2-メチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンを用いて、実施例 5 の

工程Aと同様の方法により、N'-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (trans : cis = 1 : 1混合物) を得た。得られたN'-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (trans : cis = 1 : 1混合物) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (54 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 289.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.48 (2.4H, m), 1.51-1.58 (0.6H, m), 2.12-2.25 (6H, m), 2.32-2.46 (2H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.67-2.78 (1H, m), 4.06-4.12 (0.8H, m), 4.17-4.23 (0.2H, m), 4.70-4.79 (0.8H, m), 4.80-4.88 (0.2H, m), 6.93-7.04 (1H, m), 7.07-7.17 (1H, m).

B) (±)-³H₃-1-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

N'-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (trans : cis = 4 : 1混合物) を用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (63 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 571.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.53 (3H, m), 1.79-2.09 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.39-2.65 (1H, m), 2.97-3.40 (2H, m), 3.78 (3H, d, J = 1.9 Hz), 4.68-5.02 (1H, m), 5.19-5.90 (1H, m), 6.00-6.11 (1H, m), 6.55-7.23 (4H, m), 7.27-7.42 (3H, m).

C) (+)-³H₃-1-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-trans-N-(6, 7-ジクロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-

メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (56 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (LF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (30 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 12.26 分 (CHIRALPAK AD (MF012)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +89.8 (c 0.155, CHCl₃)

実施例 11b

(-) -trans-N-(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-trans-N-(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (56 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (LF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (25 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 19.53 分 (CHIRALPAK AD (MF012)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -94.5 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 12

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

6,7-ジクロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (1090 mg) のテトラヒドロフラ

ン (40 mL) 溶液へ、-30 °C で、ヨードメタン (2290 mg)、次いで、水素化ナトリウム (油性、60%) (650 mg) を加え、窒素雰囲気下、混合物を-30 °C で30分間攪拌した。反応混合物を0 °C まで昇温後、30分間攪拌し、さらに室温まで昇温後、30分間攪拌した。反応混合物に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (330 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (6H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz) .

B) (±)-6, 7-ジクロロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール

6, 7-ジクロロ-2, 2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン (430 mg) のテトラヒドロフラン (8 mL) およびメタノール (3 mL) 溶液へ、室温で、水素化ホウ素ナトリウム (170 mg) を加え、混合物を室温で5.5時間攪拌した。反応混合物に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (350 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.73 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz) .

C) (±)-N'-(6, 7-ジクロロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

(±)-6, 7-ジクロロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール (290 mg) およびトリエチルアミン (690 μL) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液へ、0 °C で、メタンスルホニルクロリド (190 μL) を加え、0 °C で30分

間攪拌した。反応混合物へN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (670 μ L) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に2 N 塩酸 (20 mL) を加えて、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) およびヘキサン (25 mL) で洗浄した。得られた水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えてアルカリ性にした後、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (85 mg) を得た。

MS (ES I+) : [M+H] + 303. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.54-2.87 (3H, m), 3.97 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz).

D) (±)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (160 mg) を得た。

MS (ES I+) : [M+H] + 585. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.61 (6H, m), 1.64-1.98 (7H, m), 2.28-2.36 (3H, m), 2.38-2.66 (1H, m), 2.83-3.33 (1H, m), 3.73-3.81 (3H, m), 3.81-3.94 (1H, m), 4.98-5.85 (1H, m), 5.98-6.12 (1H, m), 6.49-7.26 (5H, m), 7.27-7.38 (2H, m).

実施例 12a

(+)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イ

ル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (116 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (57 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 5.27 分 (CHIRALPAK AD (MF012)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +21.8 (c 0.222, CHCl₃)

実施例 12b

(-) -N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (116 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (55 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 12.00 分 (CHIRALPAK AD (MF012)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -21.9 (c 0.150, CHCl₃)

実施例 13

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 2-クロロ-6-(トリクロロメトキシ)ピリジン

6-クロロピリジン-2-オール (5.0 g) を5% 水酸化ナトリウム水溶液 (34 mL) へ溶解させ、混合物にチオホスゲン (3.0 mL) のクロロホルム (24 mL) 溶液を0℃でゆっくり加え、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、得られた有機層を1 N 塩酸および水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を塩素ガスで飽和させ、室温で2時間攪拌した。反応混合物の色が黄色に変化するまで、さらに過剰量の塩素ガスを加え、室温で24時間攪拌した。窒素気流下、過剰量の塩素ガスを除去し、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ペンタン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (4.3 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (1H, t, J = 8.0 Hz) .

B) 2-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン

三フッ化アンチモン (64 g) および五塩化アンチモン (7.3 g) の混合物へ、120℃で2-クロロ-6-(トリクロロメトキシ)ピリジン (43 g) を加え、反応混合物を140℃で4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、ジクロロメタン (400 mL) で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (700 mL) および20% フッ化カリウム水溶液 (300 mL) を加えて中和した。不溶物を濾別後、濾液をジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、残渣を蒸留し、標題化合物 (30 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, t, J = 8.0 Hz) .

C) 2-プロモ-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン

2-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (14 g) および33% 臭化水素 / 酢酸溶液 (150 mL) の混合物を、100℃で5日間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) を加えて中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (6.5 g) を得た

o

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.0 Hz).

D) 2,2-ジメチル-N-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]プロパンアミド

2-プロモ-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (2.0 g) のトルエン (20 mL) 溶液へ、ピバルアミド (1.1 g)、リン酸三カリウム (3.9 g)、Xantphos (840 mg) および トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (660 mg) を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を110℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ペンタン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.8 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (9H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz).

E) 6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン

2,2-ジメチル-N-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]プロパンアミド (2.5 g) のエタノール (10 mL) 溶液へ、9 N 塩酸 (20 mL) を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を攪拌下で終夜加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール (20 mL) で希釈した後、炭酸カリウム (2.0 g) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (2H, brs), 6.34-6.38 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 8.0 Hz).

F) 5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル

6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミンを用いて、実施例1の工程Aと同様の方法により、標題化合物 (680 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.6 Hz), 4.41 (2H, q, J =

7.6 Hz), 6.76-6.78 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s).

G) 3-プロモ-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル

5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルを用いて、実施例1の工程Bと同様の方法により、標題化合物(780 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.49 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.80-6.82 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m).

H) 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル

3-プロモ-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルを用いて、実施例1の工程Cと同様の方法により、標題化合物(810 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.32 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 6.4, 0.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.19-7.31 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.2 Hz).

I) 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸

3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル(850 mg)のメタノール(16 ml)、テトラヒドロフラン(16 ml)および水(8 mL)溶液へ、水酸化リチウム-水和物(550 mg)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。メタノールおよびテトラヒドロフランを減圧下で留去し、残渣を水で希釈した後、混合物のpHを1 N塩酸を用いて、4から5に調整した。析出した固体を濾取後、水で洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、固体を得た。得られた固体を合わせて、酢酸エチル/n-ペンタン(1:10)で洗浄し、標題化合物(680

mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 355.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.2 Hz).

J) [(2, 3-ジクロロフェニル)スルファニル]酢酸

2, 3-ジクロロベンゼンチオール (20 g) を2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (560 mL) に溶解し、この溶液へ25℃でクロロ酢酸 (26.38 g) および水酸化ナトリウム (14.5 g) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、2 N 塩酸 (10 mL) を用いて、pHを3に調整した。析出物を濾取し、氷冷水で洗浄し、標題化合物 (24 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 13.04 (1H, brs).

K) 6, 7-ジクロロ-1-ベンゾチオフエン-3(2H)-オン

[(2, 3-ジクロロフェニル)スルファニル]酢酸 (12 g) のクロロベンゼン (100 mL) 溶液へ、25℃で亜リン酸トリクロリド (23.1 mL) をゆつくり加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、アルミニウムトリクロリド (23.7 g) を少量ずつ30分間かけて加え、60℃でさらに3時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、氷へ加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ケト—エノール混合物 δ 4.15 (1H, s), 6.65 (0.5H, s), 7.53-7.73 (2H, m), 10.48 (0.5H, s).

L) 6, 7-ジクロロ-N-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフエン-3(2H)-イミン

6, 7-ジクロロ-1-ベンゾチオフエン-3(2H)-オン (11.0 g) のメタノール (440 mL) 溶液へ、室温でヒドロキシシルアミン塩酸塩 (18.5 g) および酢酸ナトリウム (25.6 g) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、

減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで4回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.1 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.26 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.77 (1H, s).

M) (±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン

6, 7-ジクロロ-N-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-3(2H)-イミン (4.0 g) のメタノール (1300 mL) 溶液へ、60℃で亜鉛末 (27.94 g) を加えた。続いて同温で6 N 塩酸 (127 mL) をゆつくり30分間以上かけて加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで4回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮して標題化合物を含む残渣を得た。6, 7-ジクロロ-N-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-3(2H)-イミン (4 X 5 g, 4 g, 2 g) を用いて、上述の方法により得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。残渣をペンタンで洗浄し、標題化合物 (5.1 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 220. 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (2H, brs), 3.10-3.16 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 4.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz).

N) (±)-tert-ブチル (6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルバマート

(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン (0.88 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液へ、室温でジ-tert-ブチルジカルボナート (1.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)

で精製し、標題化合物 (1.27 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 3.26 (1H, dd, J = 11.1, 9.3 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11.2, 8.1 Hz), 5.37 (1H, q, J = 8.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz).

O) (±)-tert-ブチル (6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルバマート

(±)-tert-ブチル (6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルバマート (1.10 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液へ、室温でmCPBA (1.86 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.20 g) を得た。

MS (ESI-) : [M-H]⁻ 350.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (9H, s), 3.54 (1H, dd, J = 13.5, 7.0 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 13.5, 7.9 Hz), 5.24-5.38 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz).

P) (±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン,1,1-ジオキシド

(±)-tert-ブチル (6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルバマート (1.05 g) を室温で攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。この混合物を氷冷下で攪拌しながら酢酸エチルで希釈し、8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL)、水および10% 炭酸ナトリウム水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (751 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 252.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.41 (1H, dd, J = 13.3, 7.1 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 13.3, 7.3 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz).

Q) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N₂, N₂-ジメチルダリシニアミド

(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン 1, 1-ジオキシド (725 mg)、N,N-ジメチルダリシン (445 mg)、EDC · HCl (827 mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (583 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水および 10% 炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を濾取し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (905 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 337. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (6H, s), 2.98 (2H, s), 3.74 (1H, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 13.4, 7.8 Hz), 5.61 (1H, q, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.64 (1H, d, J = 8.3 Hz).

R) (±)-N¹-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

(±)-N¹-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N₂, N₂-ジメチルダリシニアミド (337 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液へ、アルゴン雰囲気下、室温で 1 M ボランテトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、メタノール (10 mL) を加えた後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、6 N 塩酸 (10 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物へアンモニア水を加えてアルカリ性 (pH 9) にした後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、
 標題化合物 (328 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 323. 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 (6H, s), 2.24-2.41 (2H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J = 13.5, 5.6 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 4.56-4.66 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz).

S) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸、および (±)-N'-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (93 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 659. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.99-2.13 (6H, m), 2.17-2.72 (6H, m), 3.35-4.23 (3H, m), 4.61-6.05 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.96-7.25 (2H, m), 7.27-7.39 (3H, m), 7.48-7.71 (2H, m).

実施例 14

(±)-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N'-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (268 mg) の酢酸 (0.8 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (6 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、室温でN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (229 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合

物へ、室温で2-メチルピリジンボラン錯体 (278 mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物へ、0℃で2 N 塩酸 (10 mL) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物へ、0℃で8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (103 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 207. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.18 (6H, s), 2.40 (2H, td, J = 6.0, 1.4 Hz), 2.58-2.69 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 4.44-4.60 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, td, J = 7.5, 0.9 Hz), 7.19 (1H, td, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.31-7.36 (1H, m).

B) (±)-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (89 mg) および (±)-N'-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (130 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびピリジン (1 mL) 溶液へ、室温でHATU (197 mg) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) および (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で順次精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (96 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 489. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69-2.62 (11H, m), 3.01-3.42 (2H, m), 3.74-3.81 (3H, m), 4.24-4.74 (2H, m), 5.56-6.24 (2H, m), 6.73-7.40 (9H, m).

実施例 15

(±)-N-(8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N'-(8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル)-N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン

8, 9-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5(2H)-オン (100 mg)、N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (14 mg) および酢酸 (0.2 ml) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) およびメタノール (2 mL) 溶液へ、室温で2-メチルピリジンボラン錯体 (93 mg) を加え、室温で2時間、60℃で4時間攪拌した。N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (76 mg)、2-メチルピリジンボラン錯体 (46 mg) を加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物へ2 N 塩酸 (4 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH > 11) にした後、10% 炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (109 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 303.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74-2.64 (14H, m), 3.78 (1H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 3.90 (1H, ddd, J = 11.9, 9.4, 2.4 Hz), 4.18-4.29 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m).

B) (±)-N-(8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N'-(8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イ

ル)-N,Nジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例14の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (156 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 585. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76-2.55 (14H, m), 2.57-3.14 (1H, m), 3.17-4.41 (7H, m), 5.07-5.31 (1H, m), 5.96-6.10 (1H, m), 6.54-6.75 (1H, m), 6.80-7.47 (6H, m).

実施例16

(±)-N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル{2-[(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

6-クロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (506 mg) および酢酸 (1 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) 溶液へ、室温でtert-ブチル(2-アミノエチル)メチルカルバマート(784 mg) および2-メチルピリジンボラン錯体(481 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物へ1 N塩酸 (10 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物へ10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (147 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 327. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.65-2.94 (5H, m), 3.18-3.48 (2H, m), 4.32-4.41 (1H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 6.79-6.92 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (±)-tert-ブチル{2-[(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert- プチル {2-[(6- クロロ-2, 3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン-3- イル)アミノ] エチル} メチルカルバマートを用いて、実施例 14 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (232 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 609. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.44 (9H, m), 2.23-2.79 (6H, m), 2.79-3.50 (4H, m), 3.70-3.82 (3H, m), 4.17-4.77 (2H, m), 5.60-6.34 (2H, m), 6.74-7.13 (4H, m), 7.16-7.38 (4H, m).

C) (±)-N-(6- クロロ-2, 3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン-3- イル)-3-(4- フルオロ-3- メチルフエニル)-5- メトキシ-N-[2- (メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-プチル{2-[(6- クロロ-2, 3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン-3- イル)]{[3-(4- フルオロ-3- メチルフエニル)-5- メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート (227 mg) を氷冷下で攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下で攪拌しながら酢酸エチルで希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (186 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 509. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01-2.78 (8H, m), 3.06-3.48 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.27-4.80 (2H, m), 5.57-6.27 (2H, m), 6.74-7.14 (4H, m), 7.18-7.38 (4H, m).

実施例 16a

(+)-N-(6- クロロ-2, 3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン-3- イル)-3-(4- フルオロ-3- メチルフエニル)-5- メトキシ-N-[2- (メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6- クロロ-2, 3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン-3- イル)-3-(4- フルオロ-

3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (110 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (54 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 11.06 分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 500/500/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +109.4 (c 0.400, CHCl₃)

実施例 16b

(-) -N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (110 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (51 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 19.75 分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 500/500/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -106.2 (c 0.407, CHCl₃)

実施例 17

(±)-N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル {2-[(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]

アミノ]エチル}メチルカルバマート

7-クロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンを用いて、実施例16の工程Aと同様の方法により、標題化合物 (90 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 327. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.44 (9H, s), 2.67-2.90 (5H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 4.51-4.71 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.17-7.24 (2H, m).

B) (±)-tert-ブチル{2-[(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル{2-[(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例14の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (226 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 609. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.06-1.49 (9H, m), 2.24-2.78 (6H, m), 2.82-3.51 (4H, m), 3.71-3.81 (3H, m), 4.19-4.84 (2H, m), 5.74-6.45 (2H, m), 6.76-7.13 (3H, m), 7.14-7.39 (5H, m).

C) (±)-N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル{2-[(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (162 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 509. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.97-2.77 (8H, m), 3.04-3.43 (2H, m), 3.72-3.83 (3H, m), 4.36-4.84 (2H, m), 5.70-6.36 (2H, m), 6.73-7.12 (3H, m), 7.15-7.38 (5H, m).

実施例 18

(±)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) メチル 2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (6.18 g) のメタノール (20 mL) 溶液へ、室温で硫酸 (1.3 mL) を滴下し、2日間還流した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) とし、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.92 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.25 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.88 (1H, s).

B) メチル 2-(2-エトキシ-2-オキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

メチル 2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (5.85 g) のアセトン (30 mL) 溶液へ、室温で炭酸カリウム (5.51 g) を加えた。続いてエチルプロモアセタート (4.42 mL) を滴下し、55℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8.18 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 307.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.75 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.1 Hz).

C) 2-(カルボキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

メチル 2-(2-エトキシ-2-オキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ

アート (4.90 g) のメタノール (60 mL) 溶液へ、室温で2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (32 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を6 N 塩酸 (12 mL) を用いて酸性にした後、減圧下で濃縮した。析出物を濾取し、水で洗浄し、標題化合物 (3.77 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.93 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 13.18 (2H, brs) .

D) 6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3-イル アセター ト

2-(カルボキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (3.70 g)、無水酢酸 (13.2 mL)、酢酸 (1.92 mL) および酢酸ナトリウム (1.38 g) の混合物を120℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.20 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.16 (1H, s) .

E) 6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3-イル アセター ト (2.15 g) のメタノール (24 mL) 溶液へ、室温で1 N 塩酸 (6 mL) を加え、終夜還流した。メタノールを減圧下で留去した。残渣へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (965 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz) .

F) (±)-tert-ブチルメチル (2-[[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]エチル)カルバマート

6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (404 mg) および酢酸 (0.8 mL) のエタノール (8 mL) 溶液へ、室温で tert-ブチル (2-アミノエチル)メチルカルバマート (523 mg) および 2-メチルピリジンボラン錯体 (428 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物へ 1 N 塩酸 (10 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物へ 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (197 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 361.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.68-2.95 (5H, m), 3.19-3.47 (2H, m), 4.37-4.46 (1H, m), 4.50-4.66 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.6 Hz).

G) (±)-tert-ブチル [2-({3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]エチル]メチルカルバマート

(±)-tert-ブチルメチル(2-{{6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}エチル)カルバマートを用いて、実施例14の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (235 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 643.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.49 (9H, m), 2.27-2.78 (6H, m), 2.82-3.53 (4H, m), 3.71-3.81 (3H, m), 4.22-4.79 (2H, m), 5.77-6.41 (2H, m), 6.98-7.37 (8H, m).

H) (±)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル [2-({3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)[6-(トリフルオロメチル)-2,3-

ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)エチル]メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (169 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 543. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.98-2.80 (8H, m), 3.03-3.55 (2H, m), 3.70-3.84 (3H, m), 4.34-4.82 (2H, m), 5.71-6.30 (2H, m), 6.97-7.40 (8H, m)

実施例 18a

(+)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (120 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (80 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 11.03 分 (CHIRALPAK ADH (DJ153)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : [α]_D²⁵ +94.4 (c 0.400, CHCl₃)

実施例 18b

(-)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (120 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エ

タノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (80 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 17.90 分 (CHIRALPAK ADH (DJ1 53)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 50/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -94.1 (c 0.400, CHCl₃)

実施例 19

(±)-N-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル {2-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

5-クロロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンを用いて、実施例 16 の工程 A と同様の方法により、標題化合物 (176 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 327.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.61-2.92 (5H, m), 3.21-3.48 (2H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.42-4.61 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.3 Hz).

B) (±)-tert-ブチル {2-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル {2-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例 14 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (247 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 609.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.07-1.49 (9H, m), 2.24-2.81 (6H, m), 2.81-3.51 (4H, m), 3.69-3.83 (3H, m), 4.21-4.75 (2H, m), 5.63-6.38 (2H, m), 6.65-7.39 (8H, m).

C) (±)-N-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-t6 け-プチル{2-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) {[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (164 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 509. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.00-2.79 (8H, m), 3.03-3.54 (2H, m), 3.71-3.85 (3H, m), 4.31-4.78 (2H, m), 5.59-6.27 (2H, m), 6.64-7.42 (8H, m)

実施例20

(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン

2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (1.97 g) および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.83 mL) のトルエン (10 mL) 溶液へ、室温でピリジニウム4-メチルベンゼンスルホナート (251 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物へ10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.29 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57-2.20 (6H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 3.87 (1H, td, J = 10.9, 3.1 Hz), 5.54 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.23-7.42 (3H, m).

B) メチル 3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

N,N,N',N'-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン (0.905 mL) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、-15℃で1.6 M プチルリチウムのヘキサン溶液 (3.75 mL) を加え、同温で10分間攪拌した。2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン (1.12 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を同温で滴下し、同温で1時間攪拌した。過剰量の粉碎したドライアイスと同温に加え、同温で1時間、室温で1時間攪拌した。反応混合物へ2 N 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製し、3-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を含む粗生成物 (1.27 g) を得た。この粗生成物 (1.21 g) のメタノール (5 mL) 溶液へ、室温で硫酸 (0.20 mL) を滴下し、2時間還流した。硫酸 (0.50 mL) を加え、終夜還流した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) とし、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (755 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.52 (1H, s).

C) メチル 3-クロロ-2-(2-エトキシ-2-オキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

メチル 3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアートを用いて、実施例 18 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (5.24 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.72 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 0.8 Hz).

D) 2-(カルボキシメトキシ)-3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

メチル 3-クロロ-2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアートをを用いて、実施例 18の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (4.35 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.64 (2H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz).

E) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3-イル アセタート

2-(カルボキシメトキシ)-3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて、実施例 18の工程Dと同様の方法により、標題化合物 (3.47 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 7.52-7.58 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 8.23 (1H, s).

F) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3-イル アセタートを用いて、実施例 18の工程Eと同様の方法により、標題化合物 (625 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.9, 0.8 Hz).

G) (±)-tert-ブチル (2-[[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]エチル)メチルカルバマート

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (600 mg) を用いて、実施例 18の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (144 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 395. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.60-2.93 (5H, m), 3.19-3.47 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J = 9.3, 3.7 Hz), 4.57-4.67 (1H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 7.21-7.32 (2H, m).

H) (±)-tert-ブチル (2-[[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル][3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ}エチル)メチルカルバマ
ート

(±)-tert-ブチル(2-[[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-
-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}エチル)メチルカルバマートを用いて、実施例
14の工程Bと同様の方法により、標題化合物(209 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 677. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11-1.46 (9H, m), 2.27-2.82 (6H, m), 2.84-
3.55 (4H, m), 3.73-3.79 (3H, m), 4.33-4.89 (2H, m), 5.90-6.49 (2H, m)
, 6.95-7.38 (7H, m).

1) (±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラ
ン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルア
ミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル(2-[[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-
-ベンゾフラン-3-イル][3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ}エチル)メチルカルバマ
ートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物(153 mg)を
得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 577. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01-2.83 (8H, m), 2.98-3.56 (2H, m), 3.77
(3H, s), 4.46-4.92 (2H, m), 5.84-6.37 (2H, m), 6.94-7.41 (7H, m).

実施例 20a

(+)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-
イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)
エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミ
ノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(121 mg)をHPLC (C
HIRALPAK AD (LF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : へ

キサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (57 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 10.26 分 (CHIRALPAK AD-H (MB053), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +115.2 (c 0.205, CHCl₃)

実施例 20b

(-) -N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (121 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (LF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (60 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 13.37 分 (CHIRALPAK AD-H (MB053)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -115.3 (c 0.205, CHCl₃)

実施例 21

(±)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル {2-[(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

6-フルオロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンを用いて、実施例 18 の工程 F と同様の方法により、標題化合物 (28 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 311.2.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.44 (9H, s), 2.67-2.92 (5H, m), 3.19-3.45 (2H, m), 4.34-4.50 (2H, m), 4.53-4.63 (1H, m), 6.50-6.64 (2H, m), 7.18-7.28 (1H, m).

B) (±)-tert-ブチル {2-[(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)] {3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル {2-[(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例14の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (62 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 593.3.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.05-1.52 (9H, m), 2.26-2.79 (6H, m), 2.84-3.49 (4H, m), 3.72-3.81 (3H, m), 4.18-4.78 (2H, m), 5.60-6.31 (2H, m), 6.44-6.67 (2H, m), 6.85-7.37 (6H, m).

C) (±)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル {2-[(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)] {3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (27 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 493.2.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.97-2.79 (8H, m), 3.02-3.56 (2H, m), 3.71-3.82 (3H, m), 4.25-4.80 (2H, m), 5.55-6.23 (2H, m), 6.43-6.67 (2H, m), 6.83-7.37 (6H, m).

実施例22

(±)-N-(1-アセチル-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 6,7-ジクロロ-1H-インドール

1,2-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (9.60 g) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、-45 °C で1 M プロモ(ビニル)マグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) を滴下し、-45 °C から-40 °C 下で30分間攪拌した。反応混合物へ、同温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.14 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (1H, dd, J = 3.0, 2.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, brs) .

B) 6,7-ジクロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) へ窒素雰囲気下、0 °C でリン酸トリクロリド (4.78 mL) を滴下し、0 °C で30分間攪拌した。反応混合物へ0 °C で6,7-ジクロロ-1H-インドール (6.13 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を氷冷水へ加えた後、8 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性 (pH >11) にし、60 °C で1時間攪拌した。反応混合物を6 N 塩酸を用いて酸性 (pH <2) にした後、析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (5.73 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, s), 9.97 (1H, s), 12.70 (1H, brs) .

C) tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボキシレート

6,7-ジクロロ-1H-インドール-3-カルバルデヒド (3.21 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物へ、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート (3

.83 mL) および *N,N*-ジメチルピリジン-4-アミン (92 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物へ0.1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (4.03 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (9H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.06 (1H, s).

D) tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-(ホルミルオキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボキシレート (5.40 g) のトルエン (150 mL) 溶液へ、室温でmCPBA (5.08 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.78 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (9H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.34 (1H, s).

E) tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-オキシインドリン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-(ホルミルオキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート (3.67 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液へ、室温で亜硫酸ナトリウム (1.39 g) の水 (33 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.09 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (9H, s), 4.34 (2H, s), 7.36 (1H, d, J

= 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz).

F) (±)-tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}インドリン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-オキシインドリン-1-カルボキシラート (1.2 g) および酢酸 (4 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびエタノール (20 mL) 溶液へ、室温でN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (700 mg) および2-メチルピリジンボラン錯体 (850 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物へ0℃で2 N塩酸 (10 mL) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を半分の容量まで減圧下で濃縮し、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (885 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 374.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 2.18 (6H, s), 2.28-2.50 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m).

G) (±)-tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]{{3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}インドリン-1-カルボキシラート

3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (698 mg) および (±)-tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}インドリン-1-カルボキシラート (870 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびピリジン (4 mL) 溶液へ、室温でHATU (1.06 g) を加え、室温で終夜攪拌した。3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (140 mg) およびHATU (177 mg) を加え、室温で1時間、50℃で2時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸

エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) および (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で順次精製し、標題化合物 (1.08 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 656. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47-1.55 (9H, m), 1.74-2.62 (11H, m), 3.06-3.39 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.31 (2H, m), 5.40-5.86 (1H, m), 6.00-6.13 (1H, m), 6.74-7.02 (1H, m), 7.07-7.35 (6H, m).

H) (±)-1-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]{{3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}インドリン-1-カルボキシラート (1.00 g) を氷冷下で攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、0℃で30分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷下で攪拌しながら酢酸エチルで希釈し、8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。10分後、反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (760 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 556. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78-2.65 (11H, m), 3.09-3.99 (7H, m), 3.99-4.23 (1H, m), 5.51-6.25 (2H, m), 6.60-6.88 (2H, m), 7.08-7.34 (5H, m).

I) (±)-N-(1-アセチル-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メト

キシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (65 mg) および無水酢酸 (1 mL) の混合物を80℃で8時間攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) とし、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (55 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 598. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.76-2.60 (14H, m), 2.83-3.53 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.01-4.41 (2H, m), 5.51-5.73 (1H, m), 6.08 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.72-7.03 (1H, m), 7.07-7.34 (6H, m).

実施例23

(±)-エチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル][3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ}インドリン-1-カルボキシラート

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (65 mg) およびジエチルジカルボナー ト (2 mL) の混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (64 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 628. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.76-2.56 (11H, m), 2.93-3.44 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.97-4.34 (4H, m), 5.46-5.84 (1H, m), 6.03-6.11 (1H, m), 6.76-6.99 (1H, m, J = 7.9 Hz), 7.05-7.35 (6H, m).

m).

実施例24

(±)-N-[6, 7-ジクロロ-1-(エチルカルバモイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (65 mg)、イソシアナトエタン (0.1 mL)、ピリジン (0.1 mL) およびアセトニトリル (1 mL) の混合物を60°Cで4時間攪拌した。イソシアナトエタン (0.1 mL) を加えて60°Cで終夜攪拌した。メタノール (2 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (69 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 627.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.24 (3H, m), 1.79-2.58 (11H, m), 2.99-3.53 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.96-4.40 (2H, m), 4.72-4.88 (1H, m), 5.48-5.82 (1H, m), 6.01-6.13 (1H, m), 6.73-7.00 (1H, m), 7.05-7.33 (6H, m).

実施例25

(±)-N-(1-カルバモイル-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (65 mg)、シアン酸カリウム (95 mg)、酢酸 (2 mL) および水 (1 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) および10% 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出

し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (53 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 599. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79-2.62 (11H, m), 2.94-3.55 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.05-4.42 (2H, m), 4.89 (2H, brs), 5.53-5.81 (1H, m), 6.02-6.13 (1H, m), 6.75-7.03 (1H, m), 7.06-7.36 (6H, m).

実施例 26a

(-) -N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 22 の工程 H で製造した (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (140 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (66 mg) を得た。

光学純度 : 99.3 % ee, 保持時間 : 8.61 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール)

比旋光度 : [α]₂₅^D -135.7 (c 0.400, CHCl₃)

実施例 26b

(+)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 22 の工程 H で製造した (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (140 mg)

を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002) 、 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (58 mg) を得た。

光学純度 : 99.7 % ee, 保持時間 : 9.51 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :メタノール)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +144.4 (c 0.200, CHCl₃)

実施例 27

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) エチル 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチナート

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (5 g) のエタノール (20 mL) 溶液へ、室温で硫酸 (1.18 mL) を滴下し、70℃で終夜攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) とし、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (5.27 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 254.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.50-8.58 (1H, m).

B) エチル 3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

水素化ナトリウム (油性、60%) (1.80 g) の1,2-ジメトキシエタン (40 mL) 懸濁液へ、0℃でエチルグリコレート (3.88 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物へ室温でエチル 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチナート (5.20 g) の1,2-ジメトキシエタン (10 mL) 溶液を加え、70℃で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸 (3 mL) を用いて酸性にした後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (3.58 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 276.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.65 (1H, brs) .

C) 6-(トリフルオロメチル)フロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン

エチル 3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート (1.45 g)、水酸化リチウム-水和物 (1.11 g)、DMSO (26 mL) および水 (26 mL) の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物へ、氷冷水および1 N 塩酸 (28 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (710 mg) を得た。

MS (ESI-) : [M-H]⁻ 202.4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.6 Hz) .

D) (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

6-(トリフルオロメチル)フロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン (609 mg) および 2-メチルピリジンボラン錯体 (481 mg) のテトラヒドロフラン (9 mL) およびメタノール (3 mL) 溶液へ、室温で酢酸 (1.2 mL) およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (397 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物へ2 N 塩酸 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物へ10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減

圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(±)-N,N-ジメチル-N'-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジアミンを含む生成物 (144 mg) を得た。この生成物を用いて、実施例 14 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (163 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 558. 3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-2.42 (11H, m), 3.00-3.67 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.36-4.93 (2H, m), 5.34-5.91 (1H, m), 6.29-6.46 (1H, m), 7.04-7.94 (7H, m).

実施例 28

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N₂,N₂-ジメチルダリシンアミド

(±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミンを用いて、実施例 13 の工程 Q と同様の方法により、標題化合物 (660 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 305. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (6H, s), 2.95 (2H, s), 3.40 (1H, dd, J = 11.2, 8.5 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11.2, 8.1 Hz), 5.61-5.75 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

B) (±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N₂,N₂-ジメチルダリシンアミドを用いて、実施例 13 の工程 R と同様の方法により、(±)-N'-[6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメ

チルエタン-1,2-ジアミンを含む生成物 (363 mg) を得た。この生成物 (363 mg) を用いて、実施例 14 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (139 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 573. 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-2.40 (11H, m), 2.95-3.83 (7H, m), 5.68-5.86 (1H, m), 6.33-6.43 (1H, m), 6.75-7.05 (1H, m), 7.10-7.45 (6H, m).

実施例 28a

(-) -N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (C A002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (54 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 7.07 分 (CHIRALCEL OD (DB195)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール = 600/400)

比旋光度 : [α]₂₅^D -117.2 (c 0.202, CHCl₃)

実施例 28b

(+) -N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (C

A002) 、 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (56 mg) を得た。

光学純度 : 99.8 % ee, 保持時間 : 12.17 分 (CHIRALCEL OD (DB1 95)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +101.8 (c 0.207, CHCl₃)

実施例 29

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-6, 7-ジクロロ-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン

3, 4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (96 mg) のエタノール (3 mL) 溶液へ、室温で3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (64 mg) を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、イミン中間体を得た。ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (220 mg) のDMSO (3 mL) 溶液へ、室温で水素化ナトリウム (油性、60%) (40 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物へ、上記で合成したイミン中間体のDMSO (3 mL) 溶液を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (45 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 315.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.145-1.73 (6H, m), 2.28-2.64 (8H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-6, 7-ジクロロ-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミンを用いて、実施例 14 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (74 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 597. 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.94-1.73 (6H, m), 1.89-2.35 (9H, m), 2.82-3.26 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.33-4.93 (2H, m), 5.63-5.93 (1H, m), 6.35-6.43 (1H, m), 7.00-7.44 (7H, m).

実施例 30

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (123 mg) および (±)-N'-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (120 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびピリジン (1 mL) 溶液へ、室温で HATU (212 mg) を加え、室温で終夜攪拌し、さらに 60℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (153 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 605. 0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (6H, s), 2.22-2.45 (5H, m), 3.67-4.26 (7H, m), 5.38-6.01 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10-7.59 (6H

, m), 7.82-8.09 (1H, m).

実施例 30a

(-) -N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (123 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (70 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 5.50 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -100.7 (c 0.205, CHCl₃)

実施例 30b

(+) -N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (123 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (66 mg) を得た。

光学純度 : 99.9 % ee, 保持時間 : 9.36 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +98.1 (c 0.113, CHCl₃)

実施例 31

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル{2-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}メチルカルバマート

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルダリシンを用いて、実施例 13 の工程 Q と同様の方法により、標題化合物 (795 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-1.48 (9H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.77-3.89 (2H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 5.55-5.68 (1H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.94-8.07 (1H, m), 8.65-8.80 (1H, m).

B) (±)-tert-ブチル{2-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル{2-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}メチルカルバマート (212 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液へ、アルゴン雰囲気下、室温で 1 M テトラヒドロフラン ボラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、メタノール (5 mL) を注意深く加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣へ 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (139 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 409.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.49 (9H, m), 2.56-2.74 (3H, m), 2.80 (3H, brs), 3.11-3.38 (2H, m), 3.50 (1H, dd, J = 13.4, 6.0 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.2

Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz).

C) (±)-tert-ブチル {2-[(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (137 mg) および (±)-tert-ブチル {2-[(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート (156 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液へ、室温でHATU (217 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL) を加え、室温で終夜、60℃で10時間、室温で3日間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (222 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 691.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.09-1.46 (9H, m), 2.21-2.32 (3H, m), 2.57-2.67 (3H, m), 2.68-4.39 (9H, m), 5.41-6.14 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.07-8.10 (7H, m).

D) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル {2-[(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (119 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 591.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52-2.39 (7H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 3.48-3.92 (6H, m), 4.16 (1H, dd, J = 12.9, 8.2 Hz), 5.41-5.99 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09-7.52 (6H, m), 7.79-8.09 (1H, m).

実施例 31a

(-) -N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (93 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (43 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 15.89 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -111.4 (c 0.105, CHCl₃)

実施例 31b

(+) -N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (93 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (42 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 20.91 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6

mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700 /300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +104.9 (c 0.111, CHCl₃)

実施例 32

(±)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 3-[(2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]プロパンニトリル

2, 3-ジクロロアニリン (9.7 g) の酢酸 (30 mL) 溶液へ、アクリロニトリル (32 g) およびヨウ化銅 (I) (250 mg) を加え、還流装置の装着下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に、さらにヨウ化銅 (I) (1.2 g) を加え、さらに100℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、28% アンモニア水 (150 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.41-3.58 (2H, m), 5.99-6.03 (1H, m), 6.74-6.93 (2H, m), 7.04-7.34 (1H, m).

B) N-(2, 3-ジクロロフェニル)- β -アラニン

3-[(2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]プロパンニトリル (1.7 g) の入った反応容器に、10%水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1 N 塩酸 (36 mL) を加えて中和した後、水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 234.0.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.27-3.45 (2H, m), 5.45-5.86 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.3, 7.9$ Hz), 12.30 (1H, brs) .

C) 7,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン

N-(2,3-ジクロロフェニル)- β -アラニン (2.2 g) の入った反応容器に、酸化リン(V)-メタンスルホン酸混合物 (Eaton's 試薬) (25 mL) を加え、70°C で3時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 mL) に加え、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.6 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55-2.63 (2H, m), 3.54 (2H, td, $J = 7.2, 2.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) .

D) 7,8-ジクロロ-1-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン

7,8-ジクロロ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン (550 mg) のピリジン (13 mL) 溶液に、0°C でトリフルオロ酢酸無水物 (0.61 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水 (50 mL) に加え、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (0.77 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.71-2.89 (1H, m), 3.08-3.28 (1H, m), 4.07-4.48 (2H, m), 7.77-8.00 (2H, m) .

E) (±)-N'-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

7,8-ジクロロ-1-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン (310 mg) のメタノールおよび酢酸 (10:1) 混合溶液 (3.3 mL) に、N,N-

ジメチルエタン-1,2-ジアミン (180 mg) および2-メチルピリジンボラン錯体 (320 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を1 N 塩酸 (30 mL) で希釈し、室温で30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) で洗浄し、水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、アルカリ性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (160 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 288. 1

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.2-12.34 (6H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.54-2.74 (2H, m), 3.19-3.52 (4H, m), 3.63 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.93-6.09 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz) .

F) (±)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (160 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (170 mg)、HATU (300 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸含有系)) にて精製し、得られた画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (50 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 570. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.81 (1H, m), 1.86-2.45 (12H, m), 2.57-3.70 (4H, m), 3.71-3.85 (3H, m), 4.29-4.70 (1H, m), 4.74-5.93 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.17-6.46 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90-7.11 (1H, m), 7.16-7.42 (4H, m).

実施例 33

(±)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-tert-ブチル{2-[(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

7, 8-ジクロロ-1-(トリフルオロアセチル)-2, 3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン (920 mg) のメタノールおよび酢酸 (10:1) 混合溶液 (9.9 mL) に、tert-ブチル(2-アミノエチル)メチルカルバマート (0.70 mL) および2-メチルピリジンボラン錯体 (630 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸 (20 mL) で希釈し、室温で30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) で洗浄し、水層に8N水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 374. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.29 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.73-1.98 (2H, m), 2.74-2.95 (5H, m), 3.25-3.44 (3H, m), 3.44-3.59 (1H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.58-4.81 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz).

B) (±)-t6け-プチル{2-[(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート

(±)-t6け-プチル{2-[(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート (148 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (125 mg)、HATU (226 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (220 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 656. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.47 (10H, m), 1.60 (2H, s), 1.68-1.94 (1H, m), 2.04 (1H, s), 2.25-2.41 (4H, m), 2.62-2.97 (1H, m), 3.08-3.68 (4H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 4.47-4.69 (1H, m), 4.89-6.64 (4H, m), 6.89-7.12 (4H, m), 7.12-7.46 (1H, m).

C) (±)-111-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-t6け-プチル{2-[(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}メチルカルバマート (60 mg) をトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (33 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 556. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.81 (1H, m), 1.88-2.15 (2H, m), 2.27-2.34 (3H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 2.44-3.09 (3H, m), 3.13-3.29 (1H, m), 3.30-3.68 (2H, m), 3.70-3.82 (3H, m), 4.46-4.70 (1H, m), 4.87-5.91 (1H, m), 5.93-6.10 (1H, m), 6.16-6.68 (2H, m), 6.94-7.11 (1H, m), 7.14-7.43 (4H, m).

実施例 33a

(+)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 33 と同様の方法によって製造した (±)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (113 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (22 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 16.03 分 (CHIRALPAK ADH (CG075), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : [α]₂₅^D +86.2 (c 0.313, CHCl₃)

実施例 33b

(-)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 33a で製造した (±)-N-(7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (13 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (20 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 24.31 分 (CHIRALPAK ADH (CG075), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -101.1 (c 0.333, CHCl₃)

実施例 34a

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー-A)

A) tert-ブチル (2S)-2-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}ピロリジン-1-カルボキシラート

[(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]酢酸 (1.0 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、N-メトキシメタンアミン塩酸塩 (470 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (650 mg) および EDC・HCl (920 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水を用いて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.2 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 273.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 1.57-2.01 (4H, m), 2.32-2.4

8 (1H, m), 2.66-2.88 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.17-3.30 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.94-4.07 (1H, m).

B) tert-ブチル (2S)-2-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
tert-ブチル (2S)-2-[2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソエチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (590 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液へ、0°C で 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (3.0 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 N 塩酸 (20 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物をセライトを用いて濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (230 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 1.51-1.67 (1H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 1.94-2.08 (1H, m), 2.52-2.78 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.04-4.16 (1H, m), 9.65 (1H, brs).

C) t₆け-ブチル (2S)-2-[2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg) のメタノール/テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶液 (8.0 mL) に、酢酸 (1.0 mL)、(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン塩酸塩 (260 mg) および 2-メチルピリジンボラン錯体 (170 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸 (20 mL) およびジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、有機層を 1 N 塩酸 (20 mL) で抽出した。合わせた水層を 8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 mL) でアルカリ性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (130 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 401.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.69 (11H, m), 1.70-2.02 (5H, m), 2.45-2.80 (2H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 3.74-4.03 (1H, m), 4.37-4.81 (3H, m), 6.87-7.08 (1H, m), 7.06-7.25 (1H, m).

D) tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物) を用いて、実施例33の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (290 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 683.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.63 (13H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.75-3.64 (5H, m), 3.69-3.84 (3H, m), 4.20-5.04 (2H, m), 5.62-6.41 (2H, m), 6.71-7.13 (3H, m), 7.14-7.37 (4H, m).

E) 11-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-((2S)-ピロリジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物) (290 mg) をトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を含む混合物 (280 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 583.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.04 (6H, s), 2.21-2.49 (3H, m), 2.69-3.68

(5H, m), 3.72-3.93 (3H, m), 4.20-4.90 (2H, m), 5.63-6.32 (1H, m), 6.32-6.84 (1H, m), 6.91-7.18 (2H, m), 7.30-7.96 (5H, m), 8.55-11.08 (1H, m).

F) 1-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー A)

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) を含む混合物 (280 mg) をSFC (カラム : CHIRALPAK IC (MB001)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素 / メタノール / ジエチルアミン = 660/340/3) にて分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (97 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % de, 保持時間 : 12.35 分 (CHIRALPAK IC (LH119)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン = 500/500/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -98.8 (c 0.333, CHCl₃)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 583.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.06-8.13 (6H, m), 2.32 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.47-3.02 (3H, m), 3.07-3.29 (2H, m), 3.72-3.83 (3H, m), 4.27-4.90 (2H, m), 5.66-6.39 (2H, m), 6.74-6.92 (1H, m), 6.91-7.12 (2H, m), 7.18-7.37 (4H, m).

実施例 34b

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー B)

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミ

ダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) を含む混合物 (280 mg) を SFC (カラム : CHIRALPAK IC (MB001)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素 / メタノール / ジエチルアミン = 660/340/3) にて分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (100 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % de, 保持時間 : 16.65 分 (CHIRALPAK IC (LH119)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン = 500/500/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D +106.1$ (c 0.333, CHCl₃)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 583.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-1.39 (3H, m), 1.41-1.82 (3H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.40-2.96 (3H, m), 2.98-3.43 (2H, m), 3.66-3.86 (3H, m), 4.25-4.89 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.75-7.13 (3H, m), 7.16-7.41 (4H, m).

実施例 35a

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー-A) ニ塩酸塩

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー-A) (56 mg) のギ酸 (0.50 mL) 溶液に、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.25 mL) を加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル / ヘキサン、次いで、メタノール / 酢酸エチル) で精製した。目的物を含む画分を減圧下

で濃縮し、残渣をジエチルエーテル (1.0 mL) に溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.10 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (31 mg) を得た。

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -137.3 (c 0.433, CHCl₃)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 597.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-2.18 (8H, m), 2.24-2.33 (3H, m), 2.64-2.78 (3H, m), 2.86-3.15 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.26-4.98 (2H, m), 5.67-5.94 (1H, m), 6.36-6.60 (1H, m), 6.94-7.69 (7H, m), 9.34-10.39 (1H, m).

実施例 35b

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーB) 二塩酸塩

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーB) を用いて、実施例 35a と同様の方法により、標題化合物 (44 mg) を得た。

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +83.3 (c 0.387, CHCl₃)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 597.2

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-2.05 (6H, m), 2.22-2.35 (3H, m), 2.57-2.72 (3H, m), 2.84-3.22 (3H, m), 3.27-3.52 (2H, m), 3.81 (3H, brs), 4.30-4.95 (2H, m), 5.59-5.93 (1H, m), 6.43-6.65 (1H, m), 6.84-7.76 (7H, m), 9.88-10.65 (1H, m).

実施例 36

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-モルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) tert- プチル (3R)-3-{2- [メトキシ(メチル)アミノ]-2- オキシエチル}モルホリン-4- カルボキシラート

[(3R)-4-(tert- プトキシカルボニル)モルホリン-3- イル]酢酸を用いて、実施例 34a の工程Aと同様の方法により、標題化合物 (2.2 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 289. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 2.34-2.49 (1H, m), 2.89 (1H, s), 2.98-3.20 (4H, m), 3.32 (1H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.55-3.70 (5H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m).

B) tert- プチル (3R)-3-(2- オキシエチル)モルホリン-4- カルボキシラート

tert- プチル (3R)-3-{2- [メトキシ(メチル)アミノ]-2- オキシエチル}モルホリン-4- カルボキシラート (2.2 g) のテトラヒドロフラン (37 mL) 溶液に、-78 °C で 1.5M 水素化ジイソプチルアルミニウム/トルエン溶液 (7.5 mL) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物 (1.1 g) を加え、室温まで昇温し、さらに18時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸マグネシウムを加え、不溶物を濾別し、不溶物をテトラヒドロフラン (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.59 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.68-2.82 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.70-3.92 (3H, m), 4.41-4.56 (1H, m), 9.80 (1H, t, J = 2.0 Hz).

C) (±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン

市販の (±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン 塩酸塩 (750 mg) を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) に懸濁し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (500 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (2H, brs), 4.18 (1H, dd, J = 9.1, 5.

7 Hz), 4.55-4.66 (1H, m), 4.69-4.80 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.9, 0.8 Hz).

D) tert-ブチル (3R)-3-(2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル)モルホリン-4-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

(±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン (500 mg) の入った反応容器に、tert-ブチル (3R)-3-(2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボキシラート (720 mg) のメタノール/酢酸 (10:1) の混合溶液 (8.0 mL)、2-メチルピリジンボラン錯体 (500 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に1 N 塩酸 (30 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) で洗浄後、洗液を再度1 N 塩酸 (30 mL) で2回抽出した。合わせた水層を8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (270 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 417.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.49 (9H, m), 1.62-1.84 (2H, m), 1.95-2.23 (1H, m), 2.43-2.72 (2H, m), 2.97-3.18 (1H, m), 3.32-3.51 (1H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.63-3.86 (3H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.42-4.75 (3H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m).

E) tert-ブチル (3R)-3-(2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){[3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル)モルホリン-4-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (3R)-3-(2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル)モルホリン-4-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物) (270 mg) のテトラヒドロフラン (3.3 mL) 溶液に、3-(3-フルオロ-4-

メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (260 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (410 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 699. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.49 (9H, m), 1.59 (4H, s), 1.65-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, brs), 2.73-3.69 (6H, m), 3.71-3.96 (3H, m), 4.21-4.98 (2H, m), 5.63-6.54 (2H, m), 6.85-7.34 (7H, m).

F) N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-モルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (3R)-3-{2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)][3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}モルホリン-4-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物) を用いて、実施例33の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (270 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 599. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.53 (2H, m), 2.28-2.42 (3H, m), 2.46-2.88 (3H, m), 2.90-3.76 (6H, m), 3.81 (3H, s), 4.29-5.02 (2H, m), 5.54-6.51 (2H, m), 6.84-7.36 (7H, m).

実施例37

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4

-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-モルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (140 mg) のギ酸 (1.0 mL) 溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.50 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を濃縮した。残渣を分取 HPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸含有系)) にて精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し標題化合物 (78 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 613.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.64-1.53 (2H, m), 1.70-2.27 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.62 (1H, m), 2.66-3.75 (6H, m), 3.77-3.86 (3H, m), 4.17-4.92 (2H, m), 6.08 (2H, s), 6.84-7.35 (7H, m).

実施例 38

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-N-[2-(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル]アミノ]エチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混

合物)を用いて、実施例36の工程Eと同様の方法により、標題化合物 (5.2 g)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 683. 3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-1.83 (15H, m), 2.32 (3H, s), 2.74-3.20 (4H, m), 3.34-3.62 (1H, m), 3.75-3.88 (3H, m), 4.27-4.98 (2H, m), 5.50-6.13 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.94-7.48 (7H, m).

B) N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]{3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)を用いて、実施例34aの工程Eと同様の方法により、標題化合物 (4.5 g)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 583. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.69-1.80 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.43-2.98 (3H, m), 2.99-3.45 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.26-4.94 (2H, m), 5.66-6.39 (2H, m), 6.82-7.40 (7H, m).

C) エチル ((2S)-2-[2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]{3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-イル)アセタート (ジアステレオマー混合物)

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (410 mg) のメタノール/酢酸 (10:1) 混合溶液 (6.9 mL) に、47%エチルダリオキシレートトルエン溶液 (300 mg) および2-メチルピリジンボラン錯体 (150 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を1 N 塩酸 (20 mL) で希釈

し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えてアルカリ性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (370 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 669. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.74-1.39 (5H, m), 1.42-1.78 (2H, m), 1.95-2.17 (1H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.61-3.52 (5H, m), 3.56-3.88 (5H, m), 3.95-4.91 (4H, m), 5.49-6.60 (2H, m), 6.79-7.44 (7H, m).

D) 11-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-{2-[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

エチル ((2S)-2-{2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]-[3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-イル)アセタート (ジアステレオマー混合物) (320 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール混合溶液 (3.5 mL) に、水素化ホウ素リチウム (21 mg) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1 N 塩酸 (40 mL) を用いて希釈し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (134 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 627. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-1.36 (2H, m), 1.38-1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.13-2.42 (5H, m), 2.60-3.67 (6H, m), 3.81 (3H, s), 4.23-4.97 (2H, m), 5.59-6.51 (2H, m), 6.80-7.08 (2H, m), 7.08-7.38 (5H, m).

実施例39

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-[2-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-イル]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) メチル3-[(2S)-2-[[2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)[3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]ピロリジン-1-イル]プロパノアート (ジアステレオマー混合物)

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (410 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (6.0 ml) に、メチルアクリレート (0.63 ml) およびナトリウムメトシド (45 mg) を加え、60℃で18時間攪拌した。反応混合物にメタノール (10 ml) を加えて不溶物を溶解し、60℃でさらに1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (330 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 669.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.64-1.59 (5H, m), 1.62-2.19 (4H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 2.33-2.48 (4H, m), 2.53-3.43 (4H, m), 3.58-3.70 (3H, m), 3.74-3.84 (3H, m), 4.22-5.01 (2H, m), 5.60-6.54 (2H, m), 6.80-7.41

(7H, m).

B) 1-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-N-{2-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-イル]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

メチル 3-[(2S)-2-{2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)]-[3-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-イル)プロパノアート (ジアステレオマー混合物) を用いて、実施例38の工程Dと同様の方法により、標題化合物 (95 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 641.3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.53-1.18 (1H, m), 1.25-1.39 (2H, m), 1.40-1.89 (7H, m), 1.90-2.17 (2H, m), 2.21-2.51 (4H, m), 2.67-3.43 (4H, m), 3.54-4.92 (7H, m), 5.63-6.52 (1H, m), 6.83-7.41 (7H, m).

実施例40

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-((2R)-ピロリジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) tert-ブチル ((2R)-2-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}ピロリジン-1-カルボキシラート

((2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸を用いて、実施例34aの工程Aと同様の方法により、標題化合物 (3.8 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 272.8.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.45 (9H, m), 1.55-1.68 (1H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.76-2.79 (1H, m), 3.07 (3H, brs), 3.15-3.28 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.98-4.00 (1H, m).

.

B) tert-ブチル ((2R)-2-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

tert- プチル (2R)-2-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキシエチル}ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例34aの工程Bと同様の方法により、標題化合物 (1.2 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 1.59 (1H, brs), 1.73-1.79 (3H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 3.22 (2H, brs), 4.10 (1H, brs), 9.64 (1H, brs) .

C) t₆け-プチル (2^{3/4})-2-{2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

tert- プチル (2R)-2-(2-オキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例34aの工程Cと同様の方法により、標題化合物 (1.8 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 401.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.44 (11H, m), 1.52-1.92 (5H, m), 2.25-2.46 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.63-3.79 (1H, m), 4.32-4.78 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz) .

D) t₆け-プチル (2^{3/4})-2-{2-[(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

tert- プチル (2R)-2-(2-オキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物) を用いて、実施例33の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (570 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 683.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.41 (11H, m), 1.47-1.82 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.69-3.28 (4H, m), 3.35-3.57 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.22-4.97 (2H, m), 5.63-6.03 (1H, m), 6.36-6.43 (1H, m), 6.97-7.45 (7H, m)

E) 11-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-

3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2R)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2R)-2-{2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-
 イル)]{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシラート (ジ
 アステレオマー混合物)を用いて、実施例 34a の工程 E と同様の方法により
 、標題化合物 (390 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 583. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-1.82 (6H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.45-
 2.98 (3H, m), 3.05-3.41 (2H, m), 3.75-3.80 (3H, m), 4.28-4.88 (2H, m)
 , 5.70-6.33 (2H, m), 6.79-7.10 (3H, m), 7.15-7.36 (4H, m).

実施例 41

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-
 メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチ
 ル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3
 -メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2R)-ピロリジン-2-イル]イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)を用い
 て、実施例 35a と同様の方法により、標題化合物 (57 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 597. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.69-1.52 (5H, m), 1.64-2.07 (4H, m), 2.10-
 2.16 (2H, m), 2.28-2.36 (3H, m), 2.78-3.48 (3H, m), 3.72-3.82 (3H, m)
 , 4.25-4.88 (2H, m), 5.67-6.39 (2H, m), 6.80-7.10 (3H, m), 7.17-7.35
 (4H, m).

実施例 42

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-
 メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)ブチル]イミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) (±)-3-[(tert- プロキシカルボニル)アミノ]ブタン酸

(±)-3- アミノブタン酸 (7.2 g) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に、ジ-tert- プロチル ジカルボナート (15.3 g) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (70 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を 1 N 塩酸 (80 mL) を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (75 mL) で2回抽出し、合わせた水層を 6 N 塩酸 (25 mL) で中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.2 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.69-3.89 (1H, m), 6.45-6.96 (1H, m), 11.81-12.34 (1H, m).

B) (±)-3-[(tert- プロキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタン酸

(±)-3-[(tert- プロキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 (5.8 g) のテトラヒドロフラン (190 mL) 溶液に、0°C で水素化ナトリウム (油性、60%) (3.4 g) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に0°C でヨードメタン (21 mL) を加えた後、室温に昇温し、さらに16時間攪拌した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、減圧下、有機溶媒を留去した。残った水層を酢酸エチル (75 mL) で2回洗浄後、1 N 塩酸 (40 mL) を加えて酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (4.2 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (9H, s), 2.29-2.45 (2H, m), 2.64 (3H, s), 4.23-4.50 (1H, m), 12.10 (1H, s).

C) (±)-tert- プロチル {4- [メトキシ(メチル)アミノ]-4-オキソブタン-2-イル}メチルカルバマート

(±)-3-[(tert- プロキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタン酸を用いて、実施例34aの工程Aと同様の方法により、標題化合物 (3.2 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (9H, s), 2.51-2.58 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.26-4.50 (1H, m).

D) (±)-tert-ブチルメチル(4-オキソピタン-2-イル)カルバマート

(±)-tert-ブチル{4-[メトキシ(メチル)アミノ]-4-オキソピタン-2-イル}メチルカルバマートを用いて、実施例36の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (1.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.61-2.65 (3H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 4.38-4.80 (1H, m), 9.50-9.68 (1H, m).

E) tert-ブチル{4-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]ピタン-2-イル}メチルカルバマート (ジアステレオマー混合物)

(±)-tert-ブチルメチル(4-オキソピタン-2-イル)カルバマートを用いて、実施例34aの工程Cと同様の方法により、標題化合物 (410 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 389.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95-1.06 (3H, m), 1.24-1.74 (11H, m), 2.23-2.45 (2H, m), 2.53-2.61 (3H, m), 3.96-4.26 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.9 Hz).

F) tert-ブチル{4-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル){[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]ピタン-2-イル}メチルカルバマート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル{4-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]ピタン-2-イル}メチルカルバマート (ジアステレオマー混合物)を用いて、実施例33の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (470 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 671.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-0.99 (3H, m), 1.08-1.76 (11H, m), 2.

02- 2.46 (7H, m), 2.79-3.51 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.17-5.03 (2H, m),
5.53-6.02 (1H, m), 6.29-6.52 (1H, m), 6.85-7.56 (7H, m).

G) 1-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)ピチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ピチル {4-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)}-[3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]プタン-2-イル}メチルカルバマート (ジアステレオマー混合物) を用いて、実施例33の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (380 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 571.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.52-0.93 (3H, m), 1.10-1.81 (2H, m), 1.96-2.46 (7H, m), 3.03-3.33 (2H, m), 3.72-3.84 (3H, m), 4.26-4.88 (2H, m), 5.69-6.37 (2H, m), 6.77-7.08 (3H, m), 7.14-7.39 (4H, m).

実施例42a

N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)ピチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーA)

実施例42で製造したN-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (310 mg) をHPLC (CHIRALPAK AD (NF001), 50 mmID X 500 mmL, ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の1番目に小さい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (69 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % de, 保持時間 : 9.41分 (CHIRALPAK AD (KF051), 4.6 mmID X 250 mmL, ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +137.3 (c 0.200, DMSO)

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ + 571.1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.58-1.00 (3H, m), 1.17-1.52 (2H, m), 2.02-2.50 (7H, m), 3.02-3.43 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.27-4.92 (2H, m), 5.69-6.40 (2H, m), 6.84-7.11 (3H, m), 7.17-7.35 (4H, m).

実施例 42b

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)ピチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーB)

実施例 42 で製造した N-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (310 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の 2 番目に小さい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (70 mg) を得た。

光学純度 : 99.2 % de, 保持時間 : 10.64 分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -150.9 (c 0.200, DMSO)

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ + 571.1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.62-0.94 (3H, m), 1.06-1.49 (2H, m), 2.07-2.53 (7H, m), 3.06-3.41 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.28-4.92 (2H, m), 5.69-6.41 (2H, m), 6.79-7.15 (3H, m), 7.18-7.39 (4H, m).

実施例 42c

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)ピチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーC)

実施例42で製造したN-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (310 mg) をHPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の3番目に小さい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (71 mg) を得た。

光学純度 : 98.4 % de, 保持時間 : 12.71分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +109.9 (c 0.150, DMSO)

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ + 571.1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.06-8.00 (3H, m), 7.06-7.36 (2H, m), 7.08-7.59 (7H, m), 3.05-3.49 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.30-4.93 (2H, m), 5.71-6.37 (2H, m), 6.79-7.13 (3H, m), 7.19-7.35 (4H, m).

実施例42d

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)プロピル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーD)

実施例42で製造したN-(7, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (310 mg) (ジアステレオマー混合物)をHPLC (CHIRALPAK AD (NF001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1) で分取し、目的物を含む保持時間の4番目に小さい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (66 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % de, 保持時間 : 17.26分 (CHIRALPAK AD (KF051)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/2-プロパノール/

ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ - 138.8 (c 0.200, DMSO)

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 571.1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.63-1.03 (3H, m), 1.17-1.39 (2H, m), 2.09-2.58 (7H, m), 3.00-3.56 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.88 (2H, m), 5.75-6.44 (2H, m), 6.88-7.13 (3H, m), 7.18-7.37 (4H, m).

実施例 43

N-[2-((2S)-アゼチジン-2-イル)エチル]-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) 1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-アゼチジン-1,2-ジカルボキシレート

(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸 (5.5 g) のメタノール (140 mL) 溶液に、0°C で 2 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ジエチルエーテル溶液 (20 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ジエチルエーテル溶液 (20 mL) を加え、0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標題化合物 (5.8 g) を得た。

1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.34 (9H, s), 1.97-2.14 (1H, m), 2.39-2.57 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.73-3.95 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz).

B) tert-ブチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

1-tert-ブチル 2-メチル (2S)-アゼチジン-1,2-ジカルボキシレート (5.8 g) のテトラヒドロフラン (140 mL) 溶液に、0°C で水素化ホウ素リチウム (1.2 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) に加え、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (4.9 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.37 (9H, s), 1.98-2.24 (2H, m), 3.43-3.54

(1H, m), 3.55-3.76 (3H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 5.6 Hz).

C) tert- プチル (2S)-2-{ [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボキシラート

tert- プチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (2.6 g) のテトラヒドロフラン (34 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (2.9 mL) およびメタンサルホニルクロリド (1.2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (3.3 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 2.00-2.13 (1H, m), 2.18-2.34 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.58-3.82 (2H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 4.34-4.46 (2H, m).

D) tert- プチル (2S)-2-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert- プチル (2S)-2-{ [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (2.6 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (66 mL) 溶液に、室温でトリメチルシランカルボニトリル (1.8 mL) および 1 M N,N,N-トリプチルブタン-1-アミニウム フロリド/テトラヒドロフラン溶液 (13 mL) を加え、50℃に昇温し、18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) 混合溶媒で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 1.89-2.08 (1H, m), 2.25-2.43 (1H, m), 2.80-3.02 (2H, m), 3.56-3.86 (2H, m), 4.26-4.42 (1H, m).

E) tert- プチル (2S)-2-(2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert- プチル (2S)-2-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (420 mg) のトルエン (13 mL) 溶液に、-60℃で1.5 M 水素化ジイソプチルアルミ

ニウム/トルエン溶液 (3.0 mL) を加え、同温で45分間攪拌した。反応混合物を2 M 酒石酸水溶液 (30 mL) およびジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、室温に昇温後、2時間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (120 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.88-2.03 (1H, m), 2.34-2.49 (1H, m), 2.67-2.84 (1H, m), 2.93-3.09 (1H, m), 3.78-3.95 (2H, m), 4.57-4.73 (1H, m), 9.81 (1H, s).

F) tert-ブチル (2S)-2- {2- [(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシレート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2- (2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (65 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン塩酸塩 (110 mg)、2-メチルピリジンボラン錯体 (70 mg) および酢酸 (0.20 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (61 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 387.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38-1.49 (9H, m), 1.70-1.89 (2H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.22-2.39 (1H, m), 2.53-2.86 (2H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 4.21-4.31 (1H, m), 4.47-4.57 (2H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.09-7.18 (1H, m).

G) tert-ブチル (2S)-2- {2- [(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) (3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリ

ジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2R)-2-{2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物) (61 mg) のテトラヒドロフラン (1.1 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (52 mg)、HATU (90 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (83 μ L) を加え、室温で60時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (91 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 669. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.46 (10H, m), 1.66-2.24 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.96-3.37 (2H, m), 3.59-4.08 (6H, m), 4.26-4.91 (2H, m), 5.70-6.37 (2H, m), 6.74-7.13 (3H, m), 7.19-7.37 (4H, m).

H) 1\1-[2-(2\$)-アゼチジン-2-イル]エチル]-\|(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2R)-2-{2-[(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)][3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物) (89 mg) をトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (57 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 569. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.32-1.59 (2H, m), 1.72-2.18 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.99-3.73 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.30-4.91 (2H, m), 5.66-6.33 (2H, m), 6.71-7.12 (3H, m), 7.18-7.38 (4H, m).

実施例44

N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

N-[2-(2S)-アゼチジン-2-イル]エチル]-N-(6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (46 mg)

のアセトニトリル (2.0 mL) 溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.36 mL)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (86 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (21 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 583. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDC L₃) δ 1.38-1.89 (4H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39-3.34 (5H, m), 3.78 (3H, s), 4.26-4.91 (2H, m), 5.66-6.40 (2H, m), 6.76-7.16 (3H, m), 7.20-7.35 (4H, m).

実施例45

N-[2-(2S)-アゼチジン-2-イル]エチル]-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

A) t₆け-プチル (2(3/4)-2-[2-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロ-1-

ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジステレオマー混合物)

tert-ブチル (2S)-2- (2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (540 mg) のメタノール (13 ml) 溶液に、6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン 1,1-ジオキシド (550 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (800 mg) および酢酸 (1.3 mL) を加え、反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で2回精製し、標題化合物 (170 mg) を得た。

MS (ES I+) : [M+H]⁺ + 435. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35- 1.47 (9H, m), 1.74-2.07 (4H, m), 2.25-2.42 (1H, m), 2.58-2.87 (2H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 3.71-3.90 (3H, m), 4.21-4.37 (1H, m), 4.45-4.67 (1H, m), 7.48-7.61 (1H, m), 7.61-7.73 (1H, m).

B) tert-ブチル (2R)-2- {2- [(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル){3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジステレオマー混合物)

tert-ブチル (2R)-2- {2- [(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジステレオマー混合物) (170 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (170 mg)、HATU (230 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に、さらに、3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (25 mg)、HATU (75 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL) を

加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を50℃に昇温し、同温で16時間攪拌した。反応混合物に、さらに、3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (25 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (240 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 717.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.38 (9H, m), 1.70-2.26 (4H, m), 2.27-2.36 (3H, m), 2.82-4.02 (10H, m), 5.81-6.18 (2H, m), 6.90-7.33 (6H, m), 7.45-7.67 (1H, m).

C) N-[2-(2S)-アゼチジン-2-イル]エチル]-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

tert-ブチル (2R)-2-{2-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)][3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ]エチル}アゼチジン-1-カルボキシラート (ジアステレオマー混合物) (245 mg) をトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (140 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 617.0.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57-2.02 (3H, m), 2.09-2.25 (1H, m), 2.33

(3H, s), 2.52-3.31 (2H, m), 3.34-4.06 (8H, m), 5.59-6.17 (2H, m), 6.80-7.18 (2H, m), 7.19-7.33 (4H, m), 7.42-7.65 (1H, m).

実施例46

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

N-[2-(2S)-アゼチジン-2-イル]エチル]-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (130 mg) のアセトニトリル (5.6 mL) 溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.0 mL) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (230 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (120 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 631.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.97 (4H, m), 2.01-2.23 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.50-3.35 (4H, m), 3.39-3.57 (2H, m), 3.63-3.96 (4H, m), 5.89-6.14 (2H, m), 6.90-7.33 (6H, m), 7.46-7.66 (1H, m).

実施例46a

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー A)

実施例46で製造したN-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベ

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-((2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (110 mg) を HPLC (CHIRALPAK IC (ME001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 300/700/1) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (39 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % de, 保持時間 : 16.42 分 (CHIRALPAK IC (LG009)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 300/700/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -115.1 (c 0.205, DMSO)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 631.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.14-8.19 (4H, m), 2.02-2.21 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.58-3.10 (3H, m), 3.16-3.36 (2H, m), 3.42-3.92 (5H, m), 5.91-6.16 (2H, m), 6.98-7.37 (6H, m), 7.51-7.69 (1H, m).

実施例 46b

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-((2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー B)

実施例 46 で製造した N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-((2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) (110 mg) を HPLC (CHIRALPAK IC (ME001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 300/700/1) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (59 mg) を得た。

光学純度 : 99.3 % de, 保持時間 : 21.81 分 (CHIRALPAK IC (LG009)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチ

ル ア ミ ン = 300/700/1)

比 旋 光 度 : [α]₂₅ D. +75. 4 (c 0.200, DMSO)

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 631. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.97 (4H, m), 2.01-2.23 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.50-3.35 (4H, m), 3.39-3.57 (2H, m), 3.63-3.96 (4H, m), 5.89-6.14 (2H, m), 6.90-7.33 (6H, m), 7.46-7.66 (1H, m).

実施例47

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド

(±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン1,1-ジオキシド (180 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液へ、4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩 (180 mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (150 mg)、EDC (0.19 mL)、およびトリエチルアミン (0.20 mL) を加え、室温で21時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (230 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 365. 0.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (2H, dd, J = 10.5, 5.6 Hz), 2.03 (6H, s), 2.27-2.45 (4H, m), 3.42 (1H, dd, J = 14.0, 2.9 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 14.0, 7.8 Hz), 5.76 (1H, td, J = 7.8, 3.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.45-9.57 (1H, m).

B) (±)-N'-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン

ン-3-イル)-N,N-ジメチルプタン-1,4-ジアミン

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)プタンアミド (230 mg) のテトラヒドロフラン (7.2 mL) 溶液に、室温で 1.0 M ボラン/テトラヒドロフラン溶液 (6.2 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、メタノール (10 mL) で希釈し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール (10 mL) および 6 N 塩酸 (10 mL) に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、28% アンモニア水溶液 (20 mL) を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (210 mg) を得た。

MS (ES+) : [M+H]⁺ + 351.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49-1.58 (4H, m), 2.22 (6H, s), 2.24-2.32 (2H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.5, 5.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.2 Hz).

C) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[4-(ジメチルアミノ)プチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルプタン-1,4-ジアミン (110 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (120 mg)、HATU (190 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL) を加え、50℃で18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン、次いで、

メタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(98 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 633. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11-1.47 (4H, m), 1.87-2.26 (8H, m), 2.34 (3H, s), 2.76-2.94 (1H, m), 3.08-3.60 (3H, m), 3.78 (3H, s), 5.85-6.14 (2H, m), 6.89-7.20 (2H, m), 7.28 (4H, s), 7.49-7.69 (1H, m).

実施例48

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N³,N³-ジメチル-β-アラニンアミド

(±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン1,1-ジオキシド(370 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(7.5 mL)溶液へ、N,N-ジメチル-β-アラニン(260 mg)1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(300 mg)、EDC(0.39 mL)およびトリエチルアミン(0.41 mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(400 mg)を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 351. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2.13 (6H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.54 (1H, dd, J = 13.7, 6.0 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.7, 7.9 Hz), 5.52-5.62 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.76 (1H, d, J = 7.8 Hz).

B) (±)-N'-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N₃,N₃-ジメチル-β-アラニンアミド (390 mg) のテトラヒドロフラン (14 mL) 溶液に、1.0 M ボラン/テトラヒドロフラン溶液 (11 mL) を加え、60°C で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、メタノール (10 mL) で希釈し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール (10 mL) および6 N 塩酸 (10 mL) に溶解し、60°C で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、28% アンモニア水溶液 (10 mL) を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (390 mg) を得た。

MS (ES⁺) : [M+H]⁺ + 337.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48-1.61 (2H, m), 2.04-2.18 (6H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.52-2.60 (2H, m), 2.62-2.84 (1H, m), 3.50 (1H, dd, J = 13.5, 5.9 Hz), 4.04-4.15 (1H, m), 4.49-4.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz).

C) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (160 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (190 mg)、HATU (280 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.24 mL) を加え、50°C で18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン、次いで、メタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 619.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.51-2.24 (10H, m), 2.34 (3H, s), 2.75-3.58 (3H, m), 3.70-3.96 (4H, m), 5.82-6.15 (2H, m), 6.92-7.16 (2H, m), 7.19-7.37 (4H, m), 7.51-7.67 (1H, m).

実施例 48a

(-) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 48 で製造した (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) を SFC (カラム : CHIRALPAK IA (MB001)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素 / メタノール / ジエチルアミン = 660/340/1) にて分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (30 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 3.65 分 (CHIRALPAK IA (LG021)、4.6 mmID X 150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン = 660/340/1)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -103.0 (c 0.240, CHCl₃)

MS (ESI+) : [M+H] + 619.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.81 (2H, m), 1.93-2.18 (8H, m), 2.32 (3H, brs), 2.73-3.59 (3H, m), 3.67-3.98 (4H, m), 5.77-6.12 (2H, m), 6.88-7.14 (2H, m), 7.18-7.38 (4H, m), 7.45-7.69 (1H, m).

実施例 48b

(+) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 48 で製造した (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-

1-(ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA (MB001)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/ジエチルアミン = 660/340/1) にて分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (36 mg) を得た。

光学純度: >99.9 % ee, 保持時間: 6.01 分 (CHIRALPAK IA (LG021)、4.6 mmID X 150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 660/340/1)

比旋光度: $[\alpha]_{25}^D +103.9$ (c 0.230, CHCl₃)

MS (ESI+): [M+H]⁺ 619.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.80 (2H, m), 1.91-2.19 (8H, m), 2.32 (3H, brs), 2.73-3.56 (3H, m), 3.67-3.96 (4H, m), 5.75-6.16 (2H, m), 6.89-7.15 (2H, m), 7.18-7.34 (4H, m), 7.46-7.65 (1H, m).

実施例 49

(±)-N-(1-アセチル-7,8-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) メチル 2-アミノ-4,5-ジクロロベンゾアート

2-アミノ-4,5-ジクロロ安息香酸 (18.0 g) のメタノール (300 mL) 溶液へ、室温で硫酸 (50.0 mL) を滴下し、終夜還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した (pH 7)。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (17.8 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (3H, s), 5.77 (2H, br s), 6.79 (1H, s), 7.92 (1H, s).

B) メチル 4,5-ジクロロ-2-[(4-メチルフエニル)スルホニル]アミノ}ベンゾアート

メチル 2-アミノ-4,5-ジクロロベンゾアート (20.0 g) のピリジン (500 mL) 溶液へ (4-メチルフエニル)スルホニルクロリド (21.7 g) を加え、混合物を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈した後、2 N 塩酸を用いて中和した (pH 7)。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (20.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, s), 7.99 (1H, s), 10.57 (1H, s).

C) メチル 4,5-ジクロロ-2-[(4-エトキシ-4-オキソブチル)](4-メチルフエニル)スルホニル]アミノ}ベンゾアート

メチル 4,5-ジクロロ-2-[(4-メチルフエニル)スルホニル]アミノ}ベンゾアート (26.0 g) の2-ブタノン (400 mL) 溶液へ、炭酸セシウム (45 g) を加え、さらにエチル 4-プロモブチレート (16.2 g) を室温で滴下し、混合物を80℃で72時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (30.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.30 (3H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.39-2.46 (5H, m), 3.49 (1H, br s), 3.73 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s).

D) エチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフエニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレートとメチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフエニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシレートの混合物

カリウム tert-ブトキシド (15.3 g) をトルエン (136 mL) に溶解し、70℃下、メチル 4,5-ジクロロ-2-[(4-エトキシ-4-オキソブチル)](4-メチルフエニル)スルホニル]アミノ}ベンゾアート (30 g) のトルエン (450 mL) 溶液を

滴下した。反応混合物を室温まで冷却後、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出後、合わせた有機層を減圧下で濃縮し、標題化合物を含む混合物 (28 g) を得た。少量のサンプルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラートとメチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラートを単離し、¹H NMRを用いて確認した。

[0658] エチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラート:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.40 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, s), 11.94 (1H, s).

メチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラート:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.41 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.69 (1H, s), 11.84 (1H, s).

E) 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-オン

エチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラートとメチル 7,8-ジクロロ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラートを含む混合物 (28.0 g) の酢酸 (150 mL) 溶液へ、塩酸 (44 mL) を加え、混合物を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した (pH 7)。混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム

上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（23.0 g）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97-2.02 (2H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 7.80 (1H, s).

F) 7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-オン

7,8-ジクロロ-1-[4-メチルフエニル]スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (23.0 g) をポリリン酸 (50 mL) に懸濁し、混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した (pH 7)。得られた混合物を水および酢酸エチルで希釈し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (12.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06-2.11 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.54 (1H, s).

G) 1-アセチル-7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-オン

7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-オン (8.0 g) の酢酸 (50 mL) 溶液へ、無水酢酸 (150 mL) を加え、混合物を85℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した (pH 7)。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (5.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (1H, br s), 2.09 (3H, s), 2.12-3.17 (4H, m), 4.78 (1H, br s), 7.37 (1H, s), 7.98 (1H, s).

H) (±)-t6け-プチル{2-[1-アセチル-7,8-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-

1H-1 -ベンゾアゼピン-5-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート

1-アセチル-7, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1 -ベンゾアゼピン-5-オン (777 mg) と tert-ブチル (2-アミノエチル)メチルカルバマート (545 mg) の混合物へ、チタニウム (IV) イソプロポキシド (1.03 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物をエタノール (10 mL) で希釈し、水素化ホウ素ナトリウム (330 mg) を加え、さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物に1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、不溶物を濾別した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (750 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (4H, s), 1.48 (5H, s), 1.61 (2H, br s), 1.86-1.92 (3H, m), 1.95-2.28 (2H, m), 2.53-2.76 (3H, m), 2.82-2.91 (3H, m), 3.19-3.43 (2H, m), 3.67-3.85 (1H, m), 4.45-4.66 (1H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.34-7.68 (1H, m).

1) (±)-N-(1-アセチル-7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1 -ベンゾアゼピン-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (142 mg) のピリジン (2 mL) 溶液へ、(±)-tert-ブチル {2-[1-アセチル-7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1 -ベンゾアゼピン-5-イル)アミノ]エチル}メチルカルバマート (200 mg) および HATU (269 mg) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣を4℃下、トリフルオロ酢酸 (2 mL) に懸濁し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下

で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (35 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 612.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.60-1.40 (4H, m), 1.50-2.50 (14H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.74 (3H, m), 3.95-4.30 (1H, m), 4.35-5.05 (1H, m), 6.37 (1H, br s), 6.75-7.80 (7H, m).

実施例 50a

(-) -N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ニコチン酸

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (2650 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、-50 °C で 1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (11 mL) をゆっくりと加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、同温で5, 6-ジクロロニコチン酸 (1500 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液をゆっくりと加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、同温で二硫化ジメチル (2.5 mL) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液をゆっくりと加え、-10 °C まで昇温し、100分間攪拌した。反応混合物へ、氷冷下、2 N 塩酸を加え、混合物のpHを2に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (1210 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 238.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (3H, s), 8.50 (1H, s), 14.06 (1H, br s).

B) 5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ニコチン酸メチル

5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ニコチン酸 (490 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (3 mL) 溶液へ、2 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ヘキサン溶液 (3 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物へ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (410 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 252. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (3H, s), 3.97 (3H, s), 8.45 (1H, s).

C) [5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]メタノール

5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ニコチン酸メチル (260 mg) のエタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液へ、塩化カルシウム (230 mg) を加え、次いで水素化ホウ素ナトリウム (160 mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、さらに40℃で30分間攪拌した。反応混合物へ0℃で2 N 塩酸を加え、混合物のpHを1から2に調整した。得られた水性懸濁液へ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) にした後、その混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (230 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 224. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (3H, s), 4.87 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.34 (1H, s).

D) [5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]メタノール

[5, 6-ジクロロ-4-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]メタノール (590 mg) のメタノール (20 mL) および酢酸 (10 mL) 溶液へ、タングステン酸ナトリウムニ水和物 (260 mg) を加え、次いで、35% 過酸化水素水 (10 mL) を

加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した後、さらに65℃で2.5時間攪拌した。メタノールおよび酢酸を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (610 mg) を得た。

MS (ES⁺) : [M+H]⁺ + 256. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.01 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.56 (1H, s).

E) 5,6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ニコチンアルデヒド

[5,6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]メタノール (610 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液へ、二酸化マンガンを (2430 mg) を加え、室温で15.5時間攪拌した。反応混合物へ、さらに二酸化マンガンを (1220 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒を用いて洗浄し、標題化合物 (230 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.45 (3H, s), 8.68 (1H, s), 10.68 (1H, s).

F) (±)-N¹-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

5,6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ニコチンアルデヒド (110 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液へ、酢酸 (48 μL) およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (55 μL) を加え、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (2.5 mL) で希釈した後、混合物へ0℃でカリウム tert-ブトキシド (200 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 懸濁液を加え、同温で20分間攪拌した。反応混合物を水に懸濁後、得られた水性懸濁液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製

し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (40 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 324. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (6H, s), 2.39-2.51 (2H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 8.66 (1H, s).

G) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N'-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (53 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 606. 2.

H) (-)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (53 mg) をHPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (27 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 606. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.03-2.11 (6H, m), 2.29-2.85 (5H, m), 3.53-3.98 (6H, m), 4.16-4.80 (1H, m), 5.36-6.39 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 8.20-8.43 (1H, m).

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 8.96 分 (CHIRALCEL OD (DB195)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -62.9 (c 0.158, CHCl₃)

実施例 50b

(+) -N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (53 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (25 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 606. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.04-2.09 (6H, m), 2.29-2.84 (5H, m), 3.53-3.88 (6H, m), 4.15-4.78 (1H, m), 5.39-6.38 (2H, m), 6.99-7.24 (3H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.19-8.40 (1H, m).

光学純度 : 99.5 % ee, 保持時間 : 15.82 分 (CHIRALCEL OD (DB1 95)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : メタノール)

比旋光度 : [α]_D²⁵. D. +65. 1 (c 0.161, CHCl₃)

実施例 51

(±)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1, 1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) メチル 3-フルオロ-2-(メチルスルファニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (4070 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、-40 °C で 1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (16.6 mL) をゆっくりと加え、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、同温で 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2500 mg) のテ

トラヒドロフラン (9 mL) 溶液をゆっくりと加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、同温で二硫化ジメチル (4.2 mL) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液をゆっくりと加え、0℃まで昇温し、85分間攪拌した。反応混合物へ、氷冷下、2 N 塩酸を加え、混合物のpHを2に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (40 mL) およびメタノール (20 mL) に溶解させ、混合物へ2 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ヘキサン溶液 (12 mL) を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物へ、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (2830 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 269. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (3H, d, J = 2.1 Hz), 3.96 (3H, s), 7.47-7.59 (2H, m).

B) [3-フルオロ-2-(メチルスルファニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

メチル 3-フルオロ-2-(メチルスルファニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾート (2830 mg) のエタノール (60 mL) およびテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液へ、塩化カルシウム (2360 mg) を加え、次いで水素化ホウ素ナトリウム (1600 mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、さらに45℃で30分間攪拌した。反応混合物へ0℃で2 N 塩酸を加え、混合物のpHを2から3に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1750 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.47 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.89 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.59 (1H, m).

C) [3-フルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

[3-フルオロ-2-(メチルスルファニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール (2490 mg) のメタノール (80 mL) および酢酸 (40 mL) 溶液へ、タングステン酸ナトリウム二水和物 (1030 mg) を加え、次いで、35% 過酸化水素水 (39 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、さらに60℃で1.5時間攪拌した。メタノールおよび酢酸を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を、ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (2820 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (1H, brs), 3.36 (3H, d, J = 1.9 Hz), 5.06 (2H, d, J = 3.9 Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 7.86 (1H, t, J = 7.6 Hz).

D) 3-フルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

[3-フルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール (2820 mg) のアセトニトリル (50 mL) 溶液へ、二酸化マンガン (5300 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物へ、さらに二酸化マンガン (5300 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物へ、さらに二酸化マンガン (1570 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物へ、さらに二酸化マンガン (1060 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混

合溶媒を用いて洗浄し、標題化合物 (1600 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.43 (3H, d, J = 1.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 10.83 (1H, s).

E) (±)-N'-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

3-フルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (300 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液へ、酢酸 (126 μL) および N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (152 μL) を加え、反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈した後、混合物へ0℃で1.11 M リチウムジイソプロピルアミド/ヘキサンおよびテトラヒドロフラン混合溶液 (4.0 mL) をゆっくり加え、窒素雰囲気下、同温で30分間攪拌した。混合物に2 N 塩酸 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) およびヘキサン (30 mL) で順次洗浄した。得られた水層に2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) にした後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (140 mg) を得た。

MS (ES⁺) : [M+H]⁺ + 355.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.26 (6H, s), 2.42 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 13.3, 5.5 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 13.4, 7.1 Hz), 4.68 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.2 Hz).

F) (±)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (145 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液へ、室温で

、(±)-N'-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-NNジメチルプロパン-1,3-ジアミン (143 mg)、HATU (230 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (156 mg) を加え、混合物を50℃で6時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) に懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 637. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.80 (2H, m), 2.02-2.13 (8H, m), 2.27-2.35 (3H, m), 2.67-2.85 (1H, m), 3.51-4.12 (6H, m), 5.99-6.13 (2H, m), 6.90-7.25 (5H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.59-7.82 (1H, m).

実施例 51a

(-)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 51 で製造した (±)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (150 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (65 mg) を得た。

光学純度 : 99.0 % ee, 保持時間 : 8.60 分 (CHIRALCEL OD (CG017)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -86.5 (c 0.220, CHCl₃)

実施例 51b

(+)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 51で製造した(±)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (150 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID × 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (68 mg) を得た。

光学純度 : 97.2 % ee, 保持時間 : 11.78 分 (CHIRALCEL OD (CG017), 4.6 mmID × 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +81.9 (c 0.201, CHCl₃)

実施例 52

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド A) 2-フルオロ-3-ホルミル-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (980 mg) のテトラヒドロフラン (6.5 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、-50 °C で 1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4.0 mL) をゆっくりと加え、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、-60 °C で 2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.005 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液をゆっくりと加え、-50 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物へ、窒素雰囲気下、同温で N,N-ジメチルホルムアミド (1

170 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液をゆっくりと加え、同温で15分間攪拌した後、-10℃まで昇温し、20分間攪拌した。反応混合物へ、同温で酢酸 (1 mL) および水を順次加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1130 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, t, J = 7.4 Hz), 10.42 (1H, s).

B) 3-ホルミル-2-(メチルスルホニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

2-フルオロ-3-ホルミル-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1090 mg) のDMSO (13 mL) 溶液へ、メタンスルフィン酸ナトリウム (630 mg) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) に懸濁後、水 (30 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒を用いて洗浄し、標題化合物 (890 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.51 (3H, s), 8.12-8.17 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 10.73 (1H, s).

C) (±)-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

3-ホルミル-2-(メチルスルホニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (570 mg) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液へ、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (290 μL) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物へ0℃で1.11 M リチウムジイソプロピルアミド/ヘキサンおよびテトラヒドロフラン混合溶液 (3720 μL) をゆっくり加え、窒素雰囲気下、同温で50分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) に懸濁後、水 (30 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (16 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 348. 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19-2.24 (6H, m), 2.36-2.55 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J = 13.4, 5.9 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 13.5, 7.2 Hz), 4.70-4.81 (1H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m).

D) (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (120 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液へ、室温で、(±)-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド (16 mg)、HATU (190 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (130 mg) を加え、混合物を50℃で6時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) に懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒を用いて洗浄し、標題化合物 (140 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 630. 3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.07 (6H, s), 2.23-2.35 (3H, m), 2.37-2.64 (2H, m), 3.55-3.92 (6H, m), 4.18-4.81 (1H, m), 5.33-6.30 (2H, m), 6.90-7.24 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.51-8.02 (2H, m).

実施例 52a

(-) -N-[7- シアノ- 1, 1- ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2, 3- ジヒドロ- 1- ベンゾチオフェン-3- イル]-N-[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4- フルオロ-3-メチルフエニル)-5- メトキシイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- カルボキサミド

実施例 52で製造した(±)-N-[7- シアノ- 1, 1- ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2, 3- ジヒドロ- 1- ベンゾチオフェン-3- イル]-N-[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4- フルオロ-3-メチルフエニル)-5- メトキシイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- カルボキサミド (132 mg) をSFC (CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/2- プロパノール/アセトニトリル = 800/100/100) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (63 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 1.71 分 (CHIRALCEL ODH (LD029)、4.6 mmID X 150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/2- プロパノール/アセトニトリル = 800/100/100)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -76.9 (c 0.208, CHCl₃)

実施例 52b

(+)-N-[7- シアノ- 1, 1- ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2, 3- ジヒドロ- 1- ベンゾチオフェン-3- イル]-N-[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4- フルオロ-3-メチルフエニル)-5- メトキシイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- カルボキサミド

実施例 52で製造した(±)-N-[7- シアノ- 1, 1- ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2, 3- ジヒドロ- 1- ベンゾチオフェン-3- イル]-N-[2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-(4- フルオロ-3-メチルフエニル)-5- メトキシイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2- カルボキサミド (132 mg) をSFC (CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/2- プロパノール/アセトニトリル = 800/100/100) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (61 mg) を得た。

光学純度 : 99.8 % ee, 保持時間 : 3.15 分 (CHIRALCEL ODH (LD029)、4.6 mmID X 150 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/2- プロパノール/

アセトニトリル = 800/1 00/1 00)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +74.3 (c 0.231, CHCl₃)

実施例 53

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-オール

6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン-3(2H)-オン (700 mg) のメタノール (35 mL) 溶液へ、4℃下、水素化ホウ素ナトリウム (245 mg) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に2 N 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (695 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (1H, dd, J = 11.7, 5.9 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11.7, 7.0 Hz), 5.39 (1H, q, J = 6.2 Hz), 5.95 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m).

B) 6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン

6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-オール (695 mg) の酢酸 (8 mL) 溶液へ、4℃下、ホウ素トリフルオリドジエチルエーテル錯体 (2 mL) を加え、混合物を室温で15分間攪拌した後、120℃で、さらに15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (約20 mL) を加え、pH 8とした。得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (526 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-8.09 (2H, m).

C) 6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン 1,1-ジオキシド

6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン (80 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液へ、mCPBA (70%, 243 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈し、分離した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (76 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz).

D) (±)-1-{3-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]プロピル}アゼチジン-3-オール

6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン1,1-ジオキシド (100 mg) の2-プロパノール (4 mL) 溶液へ、1-(3-アミノプロピル)アゼチジン-3-オール (11 mg) を加え、70℃で24時間攪拌した。さらに、1-(3-アミノプロピル)アゼチジン-3-オール (55 mg) を加え、70℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、メタノール/酢酸エチル) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (48.6 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 365.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.58 (2H, m), 2.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.84 (2H, br s), 3.46 (1H, dd, J = 13.5, 4.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 13.7, 7.1 Hz), 4.34-4.47 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz).

E) (±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2

- カルボン酸 (44 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液へ、ピリジン (0.5 ml)、(±)-1-[3-[(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)アミノ]プロピル]アゼチジン-3-オール (45 mg) および HATU (56 mg) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を20% テトラヒドロフラン/酢酸エチルに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (45 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 647.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.92 (2H, m), 2.10-2.47 (5H, m), 2.58-3.02 (4H, m), 3.32-3.71 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.21-4.42 (1H, m), 5.83 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.02-6.21 (1H, m), 6.80-7.13 (2H, m), 7.21-7.38 (4H, m), 7.39-7.71 (1H, m).

実施例 53a

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマー-A)

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (67 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (33 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 10.60 分 (CHIRALCEL OD-3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエ

チルアミン = 600/400/1)

実施例 53b

N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマー-B)

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (67 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (33 mg) を得た。

光学純度 : 99.6 % ee, 保持時間 : 16.43 分 (CHIRALCEL OD-3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 600/400/1)

実施例 54a

(-)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-6,7-ジクロロ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン1,1-ジオキシド

6,7-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン1,1-ジオキシド (100 mg) の2-プロパノール (4 mL) 溶液へ、3-モルホリノプロパン-1-アミン (123 mg) を加え、70 °C で24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃、メタノール/酢酸エチル) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (153 mg) を得た。

。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 379. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (2H, quin, J = 6.6 Hz), 1.87 (1H, br s), 2.29-2.51 (6H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 13.4, 4.6 Hz), 3.68 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 13.3, 7.2 Hz), 4.53 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz).

B) (±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (119 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液へ、ピリジン (1 mL)、(±)-6, 7-ジクロロ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-アミン, 1, 1-ジオキシド (150 mg) および HATU (165 mg) を加え、60°C で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (158 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 661.1.

C) (-)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (158 mg) を HP LC (CHIRALCEL OD (NL001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (61 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 16.10 分 (CHIRALCEL OD (DL068) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 800/200)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -77.5 (c 0.110, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (2 H, br s), 1.42-1.92 (4H, m), 1.97-2.52 (7 H, m), 2.66 - 3.31 (1 H, m), 3.32 - 4.09 (8 H, m), 5.65 - 6.36 (2 H, m), 6.81 - 7.32 (6 H, m), 7.43 - 7.72 (1 H, m).

実施例 54b

(+) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (158 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (NL001) 、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (62 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 20.97 分 (CHIRALCEL OD (DL068) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 800/200)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +97.7 (c 0.114, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (2H, br s), 1.41-1.93 (4H, m), 1.96-2.45 (7H, m), 2.62-3.31 (1H, m), 3.34-4.10 (8H, m), 5.61-6.32 (2H, m), 6.70-7.43 (6H, m), 7.46-7.73 (1H, m).

実施例 55

(±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

ド

A) メチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾアート

氷冷したメチル 3-クロロ-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (2.33 g) およびピリジン (3.70 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液へ、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.32 mL) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.77 mL) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、1 N 塩酸を用いて酸性 (pH <2) にした後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.42 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.94 (3H, s), 8.13-8.21 (2H, m).

B) メチル 3-クロロ-2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)スルファニル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

メチル 3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾアート (3.00 g) のトルエン (40 mL) 溶液へ、アルゴン雰囲気下、室温でエチルスルファニルアセタート (1.02 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (1.63 mL)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (172 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (142 mg) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、シリカゲルのパッドに通して濾過し、50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出した。溶出液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.75 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 356.8.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.71 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.95 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.03

(1H, d, J = 8.1 Hz).

C) 7-クロロ-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸

メチル 3-クロロ-2-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)スルファニル]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (754 mg) のメタノール (12 mL) 溶液へ、室温で8 N水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で2日間、70℃で3時間攪拌した。反応混合物へ水 (4 mL) を加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を6 N塩酸を用いて酸性 (pH <2) にし、水で希釈した後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (606 mg) を得た。

MS (ESI-) : [M-H]⁻ 295.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-オール

7-クロロ-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (606 mg)、6 N塩酸 (7 mL) および酢酸 (14 mL) を80℃で7時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (411 mg) を得た。

MS (ESI-) : [M-H]⁻ 251.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.88 (1H, s), 7.77-7.85 (1H, m), 7.86-7.94 (1H, m), 10.67 (1H, s).

E) (±)-7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-オール

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-オール (500 mg) のメタノール (15 mL) 溶液へ、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (150 mg) を

少量ずつ加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (494 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (1H, dd, J = 11.6, 6.6 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 11.6, 7.1 Hz), 5.47 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz) .

F) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン

(±)-7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-オール (490 mg) の酢酸 (5 mL) 溶液へ、室温でホウ素トリフルオリドジエチルエーテル錯体 (0.5 mL) を加え、100℃で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、標題化合物 (365 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz) .

G) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン 1,1-ジオキシド

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン (348 mg) の酢酸 (5 mL) 溶液へ、室温で35%過酸化水素水 (2.5 mL) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、0℃で8 N水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) を用いてアルカリ性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (382 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.73 (1H, m), 7.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.9 Hz) .

H) (±)-N'-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン 1,1-ジオキシド (180 mg)、N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (0.17 ml) および2-プロパノール (5 mL) の混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄ 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (118 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 370.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.45-1.63 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.24 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.51-2.76 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 13.4, 6.3 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.4, 7.5 Hz), 4.59-4.72 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz).

I) (±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (140 mg) および (±)-N'-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (115 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液へ、室温でHATU (236 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 ml) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 653.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-2.17 (10H, m), 2.19-2.32 (3H, m), 2.

80-3. 57 (2H, m), 3.70-4.38 (5H, m), 5.48-6.11 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09-7.75 (6H, m), 7.99-8.30 (1H, m).

実施例 55a

(-) -N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (131 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (52 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 8.27 分 (CHIRALCEL OD (OG017)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -73.8 (c 0.214, CHCl₃)

実施例 55b

(+) -N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (131 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (48 mg) を得た。

光学純度 : 99.0 % ee, 保持時間 : 12.02 分 (CHIRALCEL OD (OG017)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +79.8 (c 0.209, CHCl₃)

実施例 56

(±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
A) (±)-N'-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-1,1-ジオキシド (160 mg)、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.098 mL) および 2-プロパノール (5 mL) の混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (132 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 356.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (6H, s), 2.22-2.42 (2H, m), 2.50-2.76 (3H, m), 3.60 (1H, dd, J = 13.5, 6.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.62-4.75 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.1 Hz).

B) (±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (160 mg) および (±)-N'-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (127 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液へ、

室温でHATU (271 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を含む画分を減圧下で濃縮した。残渣を濾取し、アセトン/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (182 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 639. 0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.02 (6H, m), 2.21-2.31 (3H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 3.70-4.34 (7H, m), 5.41-6.14 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.09-7.81 (6H, m), 8.00-8.32 (1H, m).

実施例 56a

(-) -N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (158 mg) をHPLC (CHIRALCEL OD (NL001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (77 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 5.77 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -80.2 (c 0.210, CHCl₃)

実施例 56b

(+)-N-[7-(クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[7-(クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (158 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (NL001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (80 mg) を得た。

光学純度 : 99.6 % ee, 保持時間 : 10.42 分 (CHIRALCEL OD (OG015)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +73.9 (c 0.221, CHCl₃)

実施例 57

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

実施例 52 工程 B で製造した 3-ホルミル-2-(メチルスルホニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (3.84 g) のエタノール (380 mL) 溶液へ、氷冷下、ナトリウムエトキシド (1.26 g) のエタノール (50 mL) 溶液を加え、室温まで昇温し、40 分間攪拌した。反応混合物へ酢酸 (1 mL) を加え、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル (150 mL) および水 (150 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（2.61 g）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.63 (1H, dd, J = 13.8, 4.9 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 13.8, 7.1 Hz), 5.53 (1H, br s), 6.71 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.2 Hz).

B) (±)-3- {[3- (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-6- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1, 1-ジオキシド (±)-3- ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1, 1-ジオキシド (511 mg) のピリジン (8.0 mL) 溶液へ、60℃下、メタンスルホニルクロリド (215 μL) を加え、反応混合物を同温で1時間45分攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、N,N-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (1.16 mL) を加え、室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH₄、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（324 mg）を得た。

MS (ES⁺) : [M+H]⁺ + 361.9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.20 (6H, s), 2.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.70-2.78 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 13.4, 5.8 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 13.4, 7.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.98-8.09 (2H, m).

C) (±)-N-[7-シアノ-1, 1-ジオキシド-6- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3- (ジメチルアミノ)プロピル]-3- (4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-3- {[3- (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-6- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1, 1-ジオキシドを用いて

、実施例 1 の工程 F と同様の方法により、標題化合物 (189 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 644. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.88 (2H, m), 2.06-2.19 (8H, m), 2.26-2.35 (3H, m), 2.66-3.80 (6H, m), 4.02-4.21 (1H, m), 5.38-6.23 (2H, m), 6.90-7.25 (4H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.41-8.01 (2H, m).

実施例 57a

N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマー A)

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (166 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (86 mg) を得た。

光学純度 : 99.0 % ee, 保持時間 : 10.96 分 (CHIRALCEL OD-3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

実施例 57b

N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマー B)

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

ド (166 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002) 、50 mmID X 500 mmL、ダイセル 化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 800/200) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (83 mg) を得た。

光学純度 : 99.5 % ee, 保持時間 : 16.17 分 (CHIRALCEL OD-3 (NL002) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 800/200/1)

実施例 58

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) エチル 8-プロモ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート

実施例 1 工程 C で製造したエチル 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (2.51 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液へ、氷冷下、N-プロモコハク酸イミド (1.54 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を加え、窒素雰囲気下、混合物を室温まで昇温し、同温で4時間30分攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.80 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 407.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (3H, d, J = 1.8 Hz), 3.67 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) エチル 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-8-(トリプチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート

エチル 8-プロモ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,

2-a) ピリジン-2-カルボキシラート (3.10 g) のトルエン (50 mL) 溶液へ、室温で、ヘキサプチルジスタンナン (1.11 g)、リチウムクロリド (1.62 g) および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.890 g) を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を110℃で23時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (2.38 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 618.8.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.93 (9H, m), 1.10-1.25 (9H, m), 1.32-1.42 (6H, m), 1.54-1.66 (6H, m), 2.30 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.96 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.12-7.24 (3H, m).

C) エチル 8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート

エチル 3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-8-(トリプチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (2380 mg) のアセトン (40 mL) 溶液へ、炭酸水素ナトリウム (981 mg)、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート) (2320 mg) および、トリフルオロメタンスルホン酸銀塩 (98.0 mg) を加え、室温で、反応混合物を4時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (121 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 347.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (3H, d, J = 1.9 Hz), 3.65 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.83 (1H, dd, J = 8.3, 3.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 9.4, 8.2 Hz), 6.98-7.07 (1H, m), 7.14-7.24 (2H, m).

D) 8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-

a] ピリジン-2-カルボン酸

エチル 8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラートを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により、標題化合物 (124 mg) を得た。

MS (ES I+) : [M+H] + 318.9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (3H, d, J = 1.8 Hz), 3.68 (3H, s), 5.89 (1H, dd, J = 8.4, 3.3 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m).

E) (±)-N'-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

実施例51工程Dで製造した3-フルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.02 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液へ、酢酸 (432 μL) およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (474 μL) を加え、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (10 mL) で希釈した後、混合物へ0℃で1.11 M リチウムジイソプロピルアミド/ヘキサン (13.6 mL) をゆつくり加え、窒素雰囲気下、同温で40分間攪拌した。混合物に2 N 塩酸 (15 mL) を加え、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) にした後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (NH₄ 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (310 mg) を得た。

MS (ES I+) : [M+H] + 341.0.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (6H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 2.63-2.80 (2H, m), 3.46 (1H, dd, J = 13.4, 5.8 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 13.4, 7.2 Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82-7.89 (1H, m).

F) (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシミダゾ[1,2-a]ピリジン

-2- カルボキサミド

8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (123 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液へ、(±)-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (120 mg)、HATU (174 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (145 mg) を加え、室温で30分間攪拌した後、50°Cで6時間20分攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) に懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (162 mg) を得た。

MS (ES⁺) : [M+H]⁺ + 641.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.12 (6H, m), 2.18-2.70 (6H, m), 3.49-3.89 (6H, m), 4.17-4.76 (1H, m), 5.87-5.95 (1H, m), 5.99-7.25 (5H, m), 7.60-7.84 (1H, m).

実施例 58a

(-) -N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (149 mg) をHPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (77 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 5.45 分 (CHIRALCEL OD (DB1 95)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -63.1 (c 0.164, CHCl₃)

実施例 58b

(+)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (149 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、5.0 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (80 mg) を得た。

光学純度 : 98.0 % ee, 保持時間 : 6.97 分 (CHIRALCEL OD (DB1 95)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 700/300)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +63.5 (c 0.186, CHCl₃)

実施例 59

(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 58 工程 E で製造した (±)-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 1 の工程 F と同様の方法により、標題化合物

(256 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 623. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.20-8.12 (6H, m), 7.20-7.09 (6H, m), 3.44-3.86 (6H, m), 4.18-4.74 (1H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 6.09-7.26 (4H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.59-7.84 (1H, m).

実施例 59a

(-) -N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-(フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-(フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (243 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (116 mg) を得た。

光学純度 : 99.9 % ee, 保持時間 : 8.48 分 (CHIRALCEL OD (DB195), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -77.7 (c 0.166, CHCl₃)

実施例 59b

(+)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-(フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-(フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (243 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル

化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (120 mg) を得た。

光学純度 : 99.5 % ee, 保持時間 : 11.75 分 (CHIRALCEL OD (DB195)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +74.4 (c 0.184, CHCl₃)

実施例 60

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド A) 6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

実施例 57 工程 A で製造した (±)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド (1.98 g) および トリエチルアミン (2.49 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液へ、室温でメタンスルホニルクロリド (0.66 mL) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、シリカゲルのパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.80 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.85 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9 Hz).

B) (±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]アミノ}エチル)メチルカルバマート

6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド (1.5 g)、tert-ブチル (2-アミノエチル)メチルカルバマート (2.07 m

L) およびエタノール (40 mL) の混合物を70℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.51 g) を得た。

MS (ESI+) : [M-Boc+2H] + 333. 9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25-1.49 (9H, m), 2.63-2.88 (6H, m), 3.12-3.40 (2H, m), 3.62 (1H, dd, J = 13.5, 6.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.80 (1H, q, J = 7.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz).

C) (±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]{{3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}エチル)メチルカルバマート

(±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]アミノ}エチル)メチルカルバマートを用いて、実施例55の工程Iと同様の方法により、標題化合物 (1.36 g) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 716. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96-1.47 (9H, m), 2.18-2.34 (3H, m), 2.55-4.58 (12H, m), 5.54-6.35 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-8.54 (7H, m).

D) (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]{{3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}エチル)メチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標

題化合物 (882 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 616.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53-2.34 (7H, m), 2.57-2.75 (2H, m), 3.59-3.93 (6H, m), 4.35 (1H, dd, J = 13.1, 8.2 Hz), 5.52-6.25 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.07-7.45 (5H, m), 7.92-8.14 (1H, m), 8.17-8.47 (1H, m).

実施例 60a

(-) -N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(850 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 300/700) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (394 mg) を得た。

光学純度 : 99.0 % ee, 保持時間 : 4.76 分 (CHIRALPAK ADH (OL006)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 300/700/1)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -74.2 (c 0.206, CHCl₃)

実施例 60b

(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(850 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003) 、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 300/700) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (413 mg) を得た。

光学純度 : 93.8 % ee, 保持時間 : 12.42 分 (CHIRALPAK ADH (OL006) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 300/700/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +66.6 (c 0.203, CHCl₃)

実施例 61

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-{2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-3-[(2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

N-(2-メトキシエチル)-N-メチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 60 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (324 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 392.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (3H, s), 2.41-2.51 (4H, m), 2.57-2.75 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 13.5, 6.1 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 13.6, 7.2 Hz), 4.79 (1H, q, J = 6.3 Hz), 8.20-8.28 (1H, m), 8.31-8.38 (1H, m).

B) (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-{2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-3-[(2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル)アミノ]-6-(トリ

フルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1, 1-ジオキシドを用いて、実施例 55 の工程 I と同様の方法により、標題化合物 (329 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 674. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94-2.09 (3H, m), 2.19-2.32 (3H, m), 2.41 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.47-2.60 (2H, m), 3.09-3.19 (3H, m), 3.28 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.68-4.47 (7H, m), 5.52-6.28 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.08-7.46 (5H, m), 7.79-8.51 (2H, m).

実施例 61a

(-) -N-[7-シアノ-1, 1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-{2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1, 1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-{2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (269 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (126 mg) を得た。

光学純度 : 98.4 % ee, 保持時間 : 8.81 分 (CHIRALCEL OD (DL068)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -57.8 (c 0.337, CHCl₃)

実施例 61b

(+)-N-[7-シアノ-1, 1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-{2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-

2- カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (269 mg) をHPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (134 mg) を得た。

光学純度 : 99.2 % ee, 保持時間 : 12.20 分 (CHIRALCEL OD (DL068)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +58.8 (c 0.331, CHCl₃)

実施例62

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
A) tert-ブチルエチル(2-ヒドロキシエチル)カルバマート

2-(エチルアミノ)エタノール (3.28 mL) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液へ、室温でジ-tert-ブチルジカルボナート (7.81 mL) を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物 (6.47 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 3.11-3.25 (4H, m), 3.44 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.64 (1H, t, J = 5.3 Hz).

B) tert-ブチル(2-アジドエチル)エチルカルバマート

tert-ブチルエチル(2-ヒドロキシエチル)カルバマート (1.37 g) およびトリフェニルホスフィン (3.33 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液へ、窒素雰囲気下、0℃でアゾジカルボン酸ジイソプロピルの40%トルエン溶液 (8.72 g) を滴下し、続いてジフェニルリン酸アジド (2.91 g) を加えた。この

混合物を窒素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（1.04 g）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.40 (9H, s), 3.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.29-3.44 (4H, m).

C) tert-ブチル（2-アミノエチル）エチルカルバマート

tert-ブチル（2-アジドエチル）エチルカルバマート（1.01 g）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液へ、室温でトリフェニルホスフィン（2.47 g）および水（0.51 g）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH₃、酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール/酢酸エチル）および（酢酸エチル、次いで28%アンモニア水/メタノール/酢酸エチル）で順次精製し、標題化合物（276 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (9H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.0 Hz).

D) (±)-tert-ブチル（2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]アミノ}エチル）エチルカルバマート

tert-ブチル（2-アミノエチル）エチルカルバマートを用いて、実施例60の工程Bと同様の方法により、標題化合物（460 mg）を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 448.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96-1.09 (3H, m), 1.37 (9H, brs), 2.60-2.84 (3H, m), 3.11-3.28 (4H, m), 3.62 (1H, dd, J = 13.6, 6.2 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.80 (1H, q, J = 7.2 Hz), 8.18-8.26 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz).

E) (±)-tert-ブチル（2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル][{3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}エ

チル)エチルカルバマート

(±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]アミノ}エチル)エチルカルバマートを用いて、実施例55の工程Iと同様の方法により、標題化合物 (440 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 730. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-1.00 (3H, m), 1.00-1.45 (9H, m), 2.19-2.33 (3H, m), 2.81-3.24 (3H, m), 3.35-4.56 (8H, m), 5.52-6.35 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.05-8.58 (7H, m).

F) (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-tert-ブチル (2-[[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]{{3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル}アミノ}エチル)エチルカルバマートを用いて、実施例16の工程Cと同様の方法により、標題化合物 (363 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 630. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84-1.01 (3H, m), 2.18-2.31 (3H, m), 2.42 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.64-2.77 (2H, m), 3.58-4.57 (7H, m), 5.55-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.44 (5H, m), 7.97-8.16 (1H, m), 8.19-8.49 (1H, m).

実施例 62a

(-) -N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ

- 1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (300 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 200/800) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (140 mg) を得た。

光学純度 : 99.3 % ee, 保持時間 : 6.39 分 (CHIRALCEL OD3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -75.7 (c 0.237, CHCl₃)

実施例 62b

(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (300 mg) を HPLC (CHIRALPAK AD (AF003)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 200/800) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (152 mg) を得た。

光学純度 : 98.7 % ee, 保持時間 : 8.15 分 (CHIRALCEL OD3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +73.1 (c 0.241, CHCl₃)

実施例 63

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチル

フエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N'-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例58の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (128 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 623.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.02 (6H, m), 2.22-2.31 (3H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 3.62-4.30 (7H, m), 5.36-6.01 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 8.5, 3.4 Hz), 7.11-7.58 (5H, m), 7.82-8.13 (1H, m).

実施例 63a

(-) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (110 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (NL001), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (58 mg) を得た。

光学純度 : 99.9 % ee, 保持時間 : 4.72 分 (CHIRALCEL OD3 (NL002), 4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 600/400/1)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -92.7 (c 0.261, CHCl₃)

実施例 63b

(+) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチ

ルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (110 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (NL001)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (50 mg) を得た。

光学純度 : 99.9 % ee, 保持時間 : 6.10 分 (CHIRALCEL OD3 (NL002)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 600/400/1)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +93.7 (c 0.285, CHCl₃)

実施例 64

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-N-{2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ}エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-3-({2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ}エチル }アミノ)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

2-(2-アミノエチル)(メチル)アミノ}エタノールを用いて、実施例 60 の工程 B と同様の方法により、標題化合物 (395 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 377.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.2-17 (3H, s), 2.31-2.48 (4H, m), 2.59-2.80 (3H, m), 3.44 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 13.4, 6.2 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.33 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.73-4.84 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m).

B) (±)-3-({2-(2-tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}エチル)(メチル)アミノ}エチル }アミノ)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

(±)-3-({2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ}エチル }アミノ)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,

1-ジオキシド (171 mg) および トリエチルアミン (0.32 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液へ、室温で tert-ブチル (クロロ)ジメチルシラン (0.17 mL) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液を滴下し、室温で30分間、60℃で1時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (188 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 492. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.00 (6H, s), 0.82 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.34-2.76 (7H, m), 3.57-3.71 (3H, m), 4.24 (1H, dd, J = 13.5, 7.3 Hz), 4.79 (1H, q, J = 6.7 Hz), 8.20-8.27 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m).

C) (±)-N-(2-(2-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-3-(2-(2-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシドを用いて、実施例55の工程Iと同様の方法により、標題化合物 (146 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 774. 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ -0.09-0.02 (6H, m), 0.75-0.85 (9H, m), 1.98-2.12 (3H, m), 2.20-2.31 (3H, m), 2.37 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.54-2.66 (2H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.69-4.46 (7H, m), 5.49-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.08-7.47 (5H, m), 7.76-8.49 (2H, m).

D) (±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピ

リジン-2-カルボキサミド

(±)-N-{2-[(2-tert-ブチル (ジメチル)シリル]オキシ}エチル} (メチル)アミノ]エチル}-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (140 mg)、トリフルオロ酢酸 (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下で攪拌しながら酢酸エチルで希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) および10%炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂、酢酸エチル/ヘキサン、次いでメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (108 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 660. 1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.04 (3H, m), 2.19-2.69 (7H, m), 3.43 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.67-4.47 (7H, m), 4.50 (1H, t, J = 5.1 Hz), 5.54-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.08-7.46 (5H, m), 7.89-8.47 (2H, m).

実施例 64a

(-) -N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル)アミノ]エチル}-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (98 mg) をHPLC (CHIRALCEL OD (CA002), 50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (48 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 7.86 分 (CHIRALCEL OD (MC071) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -23.2 (c 0.325, CHCl₃)

実施例 64b

(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (98 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002) 、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (48 mg) を得た。

光学純度 : 97.9 % ee, 保持時間 : 10.77 分 (CHIRALCEL OD (MC071) 、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +23.9 (c 0.260, CHCl₃)

実施例 65

(±)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) 6-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリル

2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 52 の工程 A と同様の方

法により、標題化合物 (5.38 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, dt, $J = 8.5, 0.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.5, 7.4$ Hz), 10.32 (1H, d, $J = 0.5$ Hz).

B) 6-クロロ-3-ホルミル-2-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

6-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリルを用いて、実施例52の工程Bと同様の方法により、標題化合物 (4.54 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.69 (3H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz), 10.52 (1H, d, $J = 0.6$ Hz).

C) (\pm)-6-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

6-クロロ-3-ホルミル-2-(メチルスルホニル)ベンゾニトリルを用いて、実施例57の工程Aと同様の方法により、標題化合物 (4.22 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.48-3.60 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz), 5.44 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 7.99-8.04 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m).

D) 6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

(\pm)-6-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド (4.22 g) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液に、0°C で、トリエチルアミン (6.05 mL) およびメタンサルホニルクロリド (1.62 mL) を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒を用いて洗浄し、得られた固体をエタノール/テトラヒドロフランから再結晶し、標題化合物 (1.47 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.68 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

E) (±)-6-クロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド

6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシド (312 mg) のエタノール (20 mL) 溶液へ、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (378 μL) を加え、反応混合物を70℃で、4時間30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に2 N 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) およびヘキサン (15 mL) で順次洗浄した。得られた水層に8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 8) にした後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (315 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 313.9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (6H, s), 2.35-2.54 (2H, m), 2.61-2.78 (2H, m), 3.45 (1H, dd, J = 13.4, 5.6 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 13.4, 7.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz).

F) (±)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-6-クロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシドを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (222 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H] + 596.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.02-2.10 (6H, m), 2.23-2.35 (4H, m), 2.53-2.67 (1H, m), 3.44-3.89 (6H, m), 4.14-4.74 (1H, m), 5.25-6.13 (2H, m), 6.91-7.26 (3H, m), 7.27-7.72 (4H, m).

実施例 65a

(-) -N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン

ン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
(±)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (213 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (100 mg) を得た。

光学純度 : 99.8 % ee, 保持時間 : 10.42 分 (CHIRALCEL OD (OG019)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ -99.1 (c 0.222, CHCl₃)

実施例 65b

(+)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
(±)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (213 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (105 mg) を得た。

光学純度 : 99.7 % ee, 保持時間 : 16.25 分 (CHIRALCEL OD (OG019)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 :ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +94.9 (c 0.247, CHCl₃)

実施例 66

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-

-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 52 工程 C で製造した (±)-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-カルボニトリル 1,1-ジオキシドを用いて、実施例 58 の工程 F と同様の方法により、標題化合物 (143 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 648.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05-2.13 (6H, m), 2.26-2.36 (3H, m), 2.40-2.71 (2H, m), 3.66-3.93 (6H, m), 4.16-4.82 (1H, m), 5.23-6.25 (2H, m), 6.94-7.25 (4H, m), 7.55-8.04 (2H, m).

実施例 66a

(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (137 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (67 mg) を得た。

光学純度 : 98.9 % ee, 保持時間 : 8.97 分 (CHIRALCEL ODH (MC071)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -66.0 (c 0.230, CHCl₃)

実施例 66b

(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (137 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (66 mg) を得た。

光学純度 : 96.4 % ee, 保持時間 : 11.47 分 (CHIRALCEL ODH (MC071)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 600/400)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +68.9 (c 0.210, CHCl₃)

実施例 67

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

A) (±)-N'-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

4,5-ジクロロインダン-1-オンを用いて、実施例 1 の工程 E と同様の方法により、標題化合物 (384 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 272.9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84-1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.36-2.50 (3H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 4.29 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.27-7.31 (1H, m).

B) (±)-1-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチ

ルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、実施例1の工程Fと同様の方法により、標題化合物 (299 mg) を得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ + 555. 1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.87-2.16 (7H, m), 2.31 (3H, br s), 2.37-2.53 (2H, m), 2.58-2.74 (1H, m), 2.88-3.07 (2H, m), 3.34-3.53 (1H, m), 3.71-3.80 (4H, m), 5.31-6.02 (1H, m), 6.02-6.07 (1H, m), 6.54-6.64 (1H, m), 6.98-7.25 (4H, m), 7.27-7.39 (2H, m).

実施例 67a

(-) -N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (253 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 50/500) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (114 mg) を得た。

光学純度 : >99.9 % ee, 保持時間 : 8.58 分 (CHIRALCEL OD (OG017)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : [α]_D²⁵ -117.2 (c 0.215, CHCl₃)


実施例 67b

(+) -N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフエニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (253 mg) を HPLC (CHIRALCEL OD (CA002)、50 mmID X 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 50/500) で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (112 mg) を得た。

光学純度 : 98.6 % ee, 保持時間 : 19.32 分 (CHIRALCEL OD (OG017)、4.6 mmID X 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 500/500)

比旋光度 : $[\alpha]_{25}^D$ +121.0 (c 0.200, CHCl₃)

実施例 1 , b に記載された化合物の構造式を以下に示す。

[0659]

[表 1-1]

実施例番号	化学名	構造式	塩
1	(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
2	(±)-N-(5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
3	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
4	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
5	(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
5a	(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
5b	(±)-N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
6	(±)-N-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0660]

[表 1-2]

実施例 番号	化学名	構造式	備考
7a	(-)-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
7b	(-)-(7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
8	(-)-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
8a	(-)-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(1H-インドール-3-イルメチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
9a	(-)-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
9b	(-)-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
10	(-)-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
10a	(-)-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0661]

[表 1-3]

実施例番号	化学名	構造式	種
10b	(±)- <i>trans</i> - <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ- <i>N</i> -[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
11a	(±)- <i>trans</i> - <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
11b	(±)- <i>trans</i> - <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
12	(±)- <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
12a	(±)- <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
12b	(±)- <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
13	(±)- <i>N</i> -(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド		
14	(±)- <i>N</i> -[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン]-2-カルボキサミド		

[0662]

[表 1-4]

実施例 番号	化学名	構造式	注
15	(S)-8-(8,9-ジクロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
16	(S)-8-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
16a	(S)-8-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
16b	(S)-8-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
17	(S)-8-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
18	(S)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
18a	(S)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
18b	(S)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0663]

[表 1-5]

実施例番号	化学名	構造式	塩
19	(±)-N-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
20	(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
20a	(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
20b	(±)-N-[7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
21	(±)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
22	(±)-N-(1-アセチル-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
23	(±)-エチル 6,7-ジクロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル][3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノインドリン-1-カルボキシシラート		
24	(±)-N-[6,7-ジクロロ-1H-インドール-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0664]

[表 1-6]

実施例番号	化学名	構造式	窒
25	(+)-3-(1-カルボキシル-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
25a	(-)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
25b	(+)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
27	(+)-3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-[6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-[2,3-b]ピリジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
28	(+)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
28a	(-)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
28b	(+)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
29	(+)-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0665]

[表 1-7]

実施例番号	化学名	構造式	塩
30	(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
30a	(-)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
30b	(+) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
31	(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
31a	(-)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
31b	(+) -N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
32	(±)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
33	(±)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0666]

[表 1-8]

実施例 番号	化学名	構造式	剤
33a	(1)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
33b	(1)-N-(7,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
34a	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーA)		
34b	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-ピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーB)		
35a	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーA) 二塩酸塩		2HCl
35b	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマーB) 二塩酸塩		2HCl
36	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-モルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー-混合物)		
37	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-混合物)		

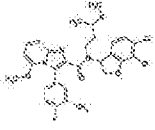
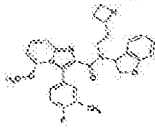
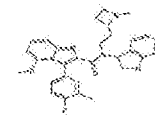
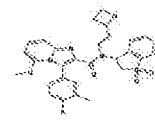
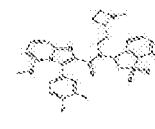
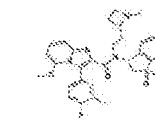
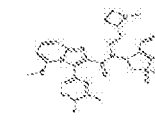
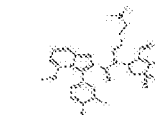
[0667]

[表 1-9]

実施例 番号	化学名	構造式	塩
38	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(2-[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]エチル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
39	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(2-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-イル]エチル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
40	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
41	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
42	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)プロチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
42a	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)プロチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー A)		
42b	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)プロチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー B)		
42c	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(メチルアミノ)プロチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー C)		

[0668]

[表 1-10]

実施例番号	化学名	構造式	薬
42a	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(3-(メチルアミノ)ブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー B)		
43	N-(3-(2S)-アゼチジン-2-イル)エチル]-3-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
44	N-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(1S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
45	N-(2-(1S)-アゼチジン-2-イル)エチル]-3-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
46	N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)		
46a	N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(1S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー A)		
46b	N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (ジアステレオマー B)		
47	(S)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-(2-メチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0669]

[表 1- 11]

実施例 番号	化学名	構造式	注	
48	(E)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
48a	(E)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	<div style="font-size: 4em; font-weight: bold;">き か ぜ</div>		
48b	(E)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
49	(E)-N-(1-アセチル-7,8-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-6-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-(2-(メチルアミノ)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
50a	(E)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
50b	(E)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
51	(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N-(7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			
51a	(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N-(7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド			

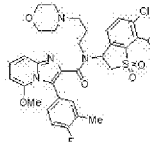
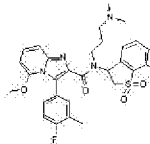
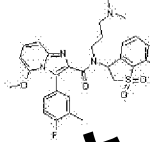
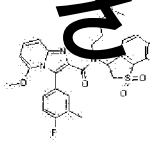
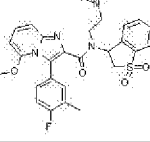
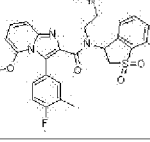
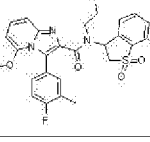
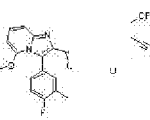
[0670]

[表 1- 12]

実施例番号	化学名	構造式	塩
51b	(+)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
52	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
52a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
52b	(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
53	(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアセチル)-1-イル]プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
53a	N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアセチル)-1-イル]プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマーA)		
53b	N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-ヒドロキシアセチル)-1-イル]プロピル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマーB)		
54a	(-)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0671]

[表 1-13]

実施例番号	化学名	構造式	塩
54b	(+)-(3-(8,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル))-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
55	(±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
55a	(-)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
55b	(+)-(N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
56	(±)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
56a	(-)-N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
56b	(+)-(N-[7-クロロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
57	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0672]

[表 1- 14]

実施例 番号	化学名	構造式	塩
57a	N-[7-シアゾ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマーA)		
57b	N-[7-シアゾ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド (エナンチオマーB)		
58	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
58a	(-)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
58b	(+)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
59	(±)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
59a	(-)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
59b	(+)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[7-フルオロ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0673]

[表 1- 15]

実施例 番号	化学名	構造式	塩
60	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
60a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
60b	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
61	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
61a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
61b	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシ-N-[2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
62	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
62a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0674]

[表 1- 16]

実施例 番号	化学名	構造式	塩
62b	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(エチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
63	(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
63a	(-)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
63b	(±)-N-(6,7-ジクロロ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
64	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
64a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
64b	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル]-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
65	(±)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0675]

[表 1- 17]

実施例番号	化学名	構造式	塩
85a	(-)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
85b	(+)-N-(6-クロロ-7-シアノ-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
86	(±)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
86a	(-)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
86b	(+)-N-[7-シアノ-1,1-ジオキシド-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
87	(±)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
87a	(-)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		
87b	(+)-N-(4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド		

[0676] 製剤例 1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 70 mg

(3) 微結晶セルロース	9 m g
<u>(4) ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 m g</u>
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3) および (4) の 1 Z 2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターチ	1 8 m g
(4) 微結晶セルロース	0 . 5 m g
<u>(5) ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0 . 5 m g</u>
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4) の 2 / 3 および (5) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 2

日局注射用蒸留水 5 0 m L に実施例で得られた化合物 5 0 m g を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 1 0 0 m L とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 m L ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

試験例 1 CENP-E 阻害活性の測定 (ADP-G_{Lo}法)

N末 GST タグ付き CENP-E モータードメインタンパク質 (1-395 a. a.) ならびに Microtubule は Cytoskeleton 社 (Denver, Colorado, U. S. A.) から購入した。CENP-E 酵素活性の検出には ADP-G_{Lo} (Promega, U. S. A.) を用いた。384 Well OptiPlate (Perkin Elmer, U. S. A.) に CENP-E 0.375 ng と Microtubule 132 ng を含む反応溶液 (20 mM PIPES-KOH (pH 6.8)、3 mM 塩化マグネシウム、3 mM 塩化カリウム、1 mM エチレンジアミンビス-2-アミノエチルエーテル四酢酸 (EGTA)、1 mM ジチオスレイトール、0.01% w/v Brij-35, 0.2% w/v

牛血清アルブミン (BSA) を 2 μ L、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物を 2 μ L 添加した後、室温で 10 分間保温した。得られる混合液に 75 μ M ATP 溶液を 2 μ L 添加し、プレートを 900 rpm で遠心した後、室温で 60 分間反応させた。6 μ L の ADP-Glo 試薬を添加し、室温で 30 分間保温した。Kinase Detection Reagent (Promega) を 12 μ L 添加し、室温で 40 分間保温した後、発光量を Envision (PerkinElmer, U.S.A.) で測定した。試験化合物の CENP-E に対する阻害率 (%) は、下記の式にて算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{試験化合物のカウント} / \text{コントローループランク})) \times 100$$

化合物非添加条件の CENP-E 反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびに CENP-E 非添加条件でのカウントをプランクと表記した。

[0677] 得られた結果を表 2 に示す。

[0678] [表 2]

実施例番号	1 μ M における阻害率 (%)
5a	98
11a	97
12a	97
27	94
30b	98
50b	99
53	100
56b	99
58b	100
63b	99

[0679] これにより、本発明化合物は優れた CENP-E 阻害活性を有することが示された。

試験例 2 in vitro におけるヒト子宮癌細胞 HeLa 細胞の増殖阻害作用

ヒト子宮癌細胞 HeLa 細胞 (ATCC より購入) の細胞懸濁液を 96 穴プレートに播き (100 μ L / 穴、2,000 細胞 / 穴)、該 96 穴プレートを 5% 炭酸ガスインキュベーターにて 37°C で半日間静置した。6 μ M 試験化合物溶液を 100 μ L 添加して、5% 炭酸ガスインキュベーターにて 3 日間静置した。3 日間静置後の 96 穴プ

プレートに50 μ LのCeLLTiter-G LoTM Luminescent CeLL Viability Assay 試薬 (Promega 社) を添加して、ルミノメーターにて発光量を計測した。

[0680] 該発光量を生存細胞数の指標とした。試験化合物が有する細胞増殖阻害活性を、下記の式を用いて増殖阻害率 (%) として算出した。

$$\text{増殖阻害率 (\%)} = (1 - (\text{試験化合物の発光量}) \div (\text{対照群の発光量})) \times 100$$

(上式において、対照群の発光量とは試験化合物非添加条件下における発光量を意味する。)

試験化合物濃度3 μ Mにおける試験化合物の細胞増殖阻害率 (%) を表3に示す。

[0681] [表3]

実施例番号	3 μ Mにおける細菌増殖阻害率 (%)
1	98.0
10b	97.7
15	97.8
28b	96.6
30	97.0
46b	98.2
48b	98.1

[0682] 試験例3 結腸直腸癌細胞CoLo205 担癌マウス腫瘍内リン酸化ヒストンH3タンパク質上昇作用

ヒト結腸直腸癌細胞CoLo205を50%マトリゲル溶液に懸濁し、6~7週齢BALB/c系雌マウス(日本クレア)の皮下に 5.0×10^6 個ずつ移植した。移植7日後から14日後に生着した腫瘍の腫瘍径を測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

[0683]

$$\text{腫瘍体積} = \text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径} \times (1/2)$$

腫瘍体積が150~600 mm^3 の個体に対し、Vehicle溶媒(10% DMSO, 9% Cremophor EL, 18% PEG400, 0.09 mol/Lクエン酸溶液)に溶解した試験化合物を腹腔内へ1回もしくは2回投与した。なお、2回目の投与は最初の投与から8時間後に行なった。最初の投与から24時間後にエーテル麻酔下で腫瘍を採取し

、腫瘍をCeLL Lysis Buffer (CeLL Signaling社) 中にてホモジナイズし、腫瘍溶解液を得た。

[0684] 得られた腫瘍溶解液のタンパク質濃度はBCA Protein assay kit (Thermo Scientific社) を用いて測定し、各腫瘍溶解液のタンパク質濃度を調整した。得られた各腫瘍溶解液にLaemmli Sample Buffer (BioRad社) を加え、95℃にて5分間加熱してサンプル溶液を得た。

[0685] 得られたサンプル溶液中に含まれるリン酸化ヒストンH3タンパク質の量はウェスタンブロット法により測定した。すなわち、得られたサンプル溶液をSDS-PAGEに供した後、PVDFメンブレンに転写した。上記PVDFメンブレンをStartingBlock T20 (PBS) Blocking Buffer (Thermo Scientific社) でプロットキングした後、該PVDFメンブレンとCan Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 1 (Toyobo社) で1000倍に希釈した抗リン酸化ヒストンH3 (Ser10) (カタログ番号06570、Upstate Biotechnology社) 溶液を反応させた。得られたPVDFメンブレンを、Tween20 (BioRad社) を0.05%含むトリス緩衝生理食塩水(BioRad社) で洗浄後、Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 2 (Toyobo社) で10000倍に希釈したHRP標識ラビットIgGポリクローナル抗体 (Amersham Biosciences社 NA9340) と得られたPVDFメンブレンを1時間、室温下で反応させた。PVDFメンブレンをトリス緩衝生理食塩水で洗浄後、SuperSignal West FemtoMaximum Sensitivity Substrate (Pierce Biotechnology) を用いて標識されたタンパク質の量を検出した。なお、検出の際にはルミノイメージアナライザーLAS-1000 (富士フイルム) を使用し、標識されたタンパク質の量を発光量として検出した。

[0686] 各サンプルのリン酸化ヒストンH3タンパク質増加割合 (倍) を以下の式で計算した。

リン酸化ヒストンH3タンパク質増加割合 (倍) = 試験化合物のリン酸化ヒストンH3タンパク質発光量 ÷ 対照群のリン酸化ヒストンH3タンパク質発光量

各試験化合物によるリン酸化ヒストンH3タンパク質増加割合 (倍) を表4に示す。

[0687] [表4]

実施例番号	リン酸化ヒストンH3タンパク質増加割合 (倍)
5a (75mg/kg, bid)	3.83
30b (100mg/kg, bid)	19.70
52b (100mg/kg, qd)	38.00

[0688] 本結果より、本発明化合物が細胞増殖抑制時に観察されるリン酸化ヒストンH3タンパク質の増加を惹起すること、および本願化合物がin vivoにおいて細胞増殖を抑制する活性を有することが示された。

[0689] これにより、本発明化合物は癌細胞の増殖阻害活性を有することが示された。

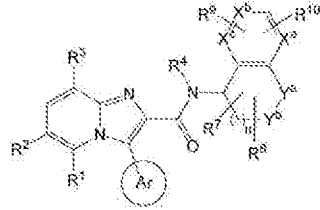
産業上の利用可能性

[0690] 本発明化合物は、CENP-E に対して優れた阻害作用を示すので、癌等の臨床上有用な予防または治療剤を提供することができる。また、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態、溶解性、他の医薬品との相互作用、安全性、安定性の点でも優れているので、医薬として有用である。

請求の範囲

[請求項 1] 式 :

[化 1]



(I)

[式中、

X^a 、 X^b および X^c は、同一または異なって、CHまたはNを示し、

Y^a は、 CH_2 、CO、O、 NR^5 、S、SOまたは SO_2 を示し、

Y^b は、結合手、CO、O、 NR^6 、S、SOまたは SO_2 を示し、

R^1 は、置換基を示し、

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、また、 R^7 および R^8 は互いに結合してこれらが隣接する炭素原子とともに環を形成してもよく、

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

Ar環は、置換されていてもよい芳香環を示し、

nは、1ないし3の整数を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項 2] X^a 、 X^b および X^c が、CHであり；

Y^a が、Oまたは SO_2 であり；

Y^b が、結合手であり；

R^7 および R^8 が、水素原子であり；

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

(1)ハロゲン原子、

(2)シアノ、または

(3) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルであり；

n が、1である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^1 が、 C_{1-6} アルコキシである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^2 が、水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^3 が、水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] R^4 が、

(1) C_{1-6} アルキルを1または2個有するアミノ、および

(2)(i) C_{1-6} アルキル、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし12員の非芳香族複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項7] A_r 環が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) C_{1-6} アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼンである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項8] R^1 が、1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシであり；

R^2 が、水素原子であり；

R^3 が、

(1) 水素原子、または

(2) ハロゲン原子であり；

A_r 環が、

(1) ハロゲン原子、および

(2) C_{1-6} アルキル

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼンであ

し ;

R^4 が、

(1) (i) 5 ないし 12 員の芳香族複素環、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、および

(iii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを 1 または 2 個有するアミノ、および

(2) (i) ヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、および

(ii) ヒドロキシ

から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 12 員の非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであり ;

R^5 が、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル—カルボニル、

(3) C_{1-6} アルコキシ—カルボニル、または

(4) C_{1-6} アルキルを 1 または 2 個有していてもよいカルバモイルであり ;

R^7 および R^8 が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキルであり ;

R^9 および R^{10} が、同一または異なって、それぞれ

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、または

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルであり ;

X^a および X^b が、同一または異なって、それぞれCHまたはNであ
し；

X^c が、CHであり；

Y^a が、 CH_2 、0、 NR_5 (R_5 は、前記と同義である。)、S、ま
たは SO_2 であり；

Y^b が、結合手であり；

n が、1ないし3の整数である、請求項1記載の化合物またはその塩
。

[請求項9] (+) - N- (6, 7-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフ
ラン-3-イル) - N- [2- (ジメチルアミノ)エチル] - 3- (4-フルオロ-3-メチルフエニル) - 5-メトキシミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項10] (+) - N- (6, 7-ジクロロ-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジ
ヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル) - N- [2- (ジメチル
アミノ)エチル] - 3- (4-フルオロ-3-メチルフエニル) - 5-
メトキシミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキサミドま
たはその塩。

[請求項11] (+) - N- [7-シアノ-1, 1-ジオキシド-6- (トリフルオ
ロメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]
- N- [2- (ジメチルアミノ)エチル] - 3- (4-フルオロ-3-
メチルフエニル) - 5-メトキシミダゾ [1, 2-a] ピリジン
- 2-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項12] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項13] CENP-E阻害剤である、請求項12記載の医薬。

[請求項14] 癌の予防または治療剤である、請求項12記載の医薬。

[請求項15] 哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投
与することを特徴とする、該哺乳動物におけるCENP-E阻害方法
。

- [請求項 16] 哺乳動物に対し、請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。
- [請求項 17] 癌の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項 18] 癌の予防・治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 083804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D471/04, A61K31/437, A61K31/5377, A61K31/55, A61P35/00, A61P43/00, C07D519/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <table border="1"> <tr> <td>Jitsuyo</td> <td>Shinan</td> <td>Koho</td> <td>1922-1996</td> <td>Jitsuyo</td> <td>Shinan</td> <td>Toroku</td> <td>Koho</td> <td>1996-2013</td> </tr> <tr> <td>Kokai</td> <td>Jitsuyo</td> <td>Shinan</td> <td>1971-2013</td> <td>Toroku</td> <td>Jitsuyo</td> <td>Shinan</td> <td>Koho</td> <td>1994-2013</td> </tr> </table> Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2013	Kokai	Jitsuyo	Shinan	1971-2013	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2013
Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2013												
Kokai	Jitsuyo	Shinan	1971-2013	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2013												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
P, A	WO 2012/008508 AI (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 January 2012 (19.01.2012), claims 1 to 20 (Family: none)	1-14, 17, 18																		
A	JP 2010-535773 A (GlaxoSmithKline L.L.C.), 25 November 2010 (25.11.2010), claims 1 to 121; compounds 161, 200, 301, 485, 486 & US 2009/0176778 AI & EP 2187883 A & WO 2009/023179 A2 & KR 10-2010-0053647 A & CN 101842098 A	1-14, 17, 18																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																		
Date of the actual completion of the international search 17 January, 2013 (17.01.13)		Date of mailing of the international search report 29 January, 2013 (29.01.13)																		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer																		
Facsimile No.		Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 083804

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-524689 A (SmithKline Beecham Corp.), 02 July 2009 (02.07.2009), claims 1 to 42; examples 1, 5, 8, 11, 14 to 16, 18, 28, 29 & US 2010/0227880 A1 & EP 1984375 A & WO 2007/087548 A2	1- 14, 17, 18
A	RN:1340784-23-7, Registry (STN) [online], 2011.11.04	1- 14, 17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 083804

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 15, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15 and 16 involve "method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D471/04 (2006. 01) i, A61K31/437 (2006. 01) i, A61K31/5377 (2006. 01) i, A61K31/55 (2006. 01) i, A61P35/00 (2006. 01) i, A61P43/00 (2006. 01) i, C07D519/00 (2006. 01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/5377, A61K31/55, A61P35/00, A61P43/00, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-
 日本国公開実用新案公報 1971-2
 日本国実用新案登録公報 1996-
 日本国登録実用新案公報 1994-2

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

8年

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	Wo 2012/008508 AI (武田薬品工業株式会社) 2012. 01. 19, 請求項 1-20 (ファミリーなし)	1-14, 17, 18
A	JP 2010-535773 A (グラクソスミスクライン エルエルシー) 2010. 11. 25, 請求項 1-121, 化合物 161, 200, 301, 485, 486 & US 2009/0176778 AI & EP 2187883 A & wo 2009/023179 A2 & KR 10-2010-0053647 A & CN 101842098 A	1-14, 17, 18

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- IA 「特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
- IE 「国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- I 「優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- Iθ 「口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- IP 「国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- T 「国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- X 「特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- IY 「特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- I& 「同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 01. 2013

国際調査報告の発送日

29. 01. 2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 由美

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

3444

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-524689 A (スミスクライン ビーチ ユニバーサル コーポレーション) 2009. 07. 02, 請求項 1-4 2、 実施例 1, 5, 8, 11, 14 - 16, 18, 28, 29 & US 2010/0227880 AI & EP 1984375 A & WO 2007/087548 A2	1-14, 17, 18
A	RN: 1340784-23-7, Registry (STN) [online], 2011. 11. 04	1-14, 17, 18

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条 2) (a) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 15, 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項 15, 16 は、「手術又は治療による人体又は動物の身体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。