

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516955**(P2005-516955A)**(43) 公表日 **平成17年6月9日(2005.6.9)**

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)	
C O 7 D 471/04	C O 7 D 471/04	1 O 8 Z	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/437	C O 7 D 471/04	1 O 8 E	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4375	C O 7 D 471/04	1 1 7 A	
A 6 1 K 31/551	C O 7 D 471/04	1 2 1	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 K 31/437		
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2003-554683 (P2003-554683)	(71) 出願人	503412148
(86) (22) 出願日	平成14年12月9日 (2002.12.9)		バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月12日 (2004.8.12)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/013930		Bayer HealthCare AG
(87) 国際公開番号	W02003/053967		ドイツ連邦共和国51368レーフェルク
(87) 国際公開日	平成15年7月3日 (2003.7.3)		ーゼン
(31) 優先権主張番号	0130723.0	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年12月21日 (2001.12.21)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	0131102.6		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成13年12月31日 (2001.12.31)	(74) 代理人	100064610
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 中嶋 正二
(31) 優先権主張番号	0210511.2	(74) 代理人	100072730
(32) 優先日	平成14年5月8日 (2002.5.8)		弁理士 小島 一晃
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アロイル・ピリジノン化合物

(57) 【要約】

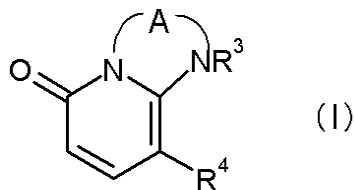
本発明は、ピリジノン化合物、その製造法、および医薬としてのその使用、取分けC O P D処置用医薬としてのその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[ただし式中、

A はエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたはブタン-1,4-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリール、 C_3-C_8 -シクロアルキルまたは $CO R^{A-1}$ からなる群より独立して選択される 1~4 個の置換基が置換している；

ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルには 0~3 個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；

ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、アミノ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、 C_6-C_{10} -アリールまたはハロゲン- C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される；また、

R^{A-1} は、OH、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノである；

および/または

A 上の 2 つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキルまたは C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-または C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノまたは $CO R^{2-2}$ からなる群より独立して選択される 0~3 個の置換基が置換し得る；ただし、 R^{2-2} は OH、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノである；

30

R^3 は水素または C_1-C_6 -アルキルを表す；

R^4 は $-CO R^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} は C_6-C_{10} -アリールまたは C_5-C_8 -ヘテロアリールを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、シアノおよびニトロからなる群より独立して選択される 0~3 個の置換基が置換し得る；

40

ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニルおよび C_1-C_6 -アルコキシには、ヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、 C_1-C_4 -アルコキシ、1,3-ジオキサランおよびフェニルからなる群より独立して選択される 0~3 個の置換基が置換し得る；

または

R^{4-1} には、ハロゲン、アミン、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシまたは C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される 0~3 個の置換基が任意に置換し得る C_6-C_{10} -アリールまたは C_5-C_8 -ヘテロアリールが置換し得る]

で示される化合物。

【請求項 2】

50

Aがエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたはブタン-1,4-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している；

ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルには0~3個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；

ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、 C_6-C_{10} -アリール C_6-C_{10} -アリールまたはハロゲン- C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される；

および／または

10

A上の2つの置換基がそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキルまたは C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-または C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルまたはナフチルを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルおよびニトロからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

20

ただし、 C_2-C_6 -アルキニルには0~2個のフェニルが置換し得る；

請求項1記載の式(I)で示される化合物。

【請求項3】

Aがエタン-1,2-ジイルまたはプロパン-1,3-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジルおよびクロロベンジルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している；

および／または

A上の2つの置換基がそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキル環を形成している；

30

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} には、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシ、メトキシおよび C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノからなる群より独立して選択される0~2個の置換基が置換し得る；

請求項1または請求項2記載の式(I)で示される化合物。

40

【請求項4】

Aがエタン-1,2-ジイルを表し、A上の2つの置換基がそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシル環を形成し、それらが請求項1、請求項2または請求項3記載のように置換基を有し得る請求項1、請求項2または請求項3記載の式(I)で示される化合物。

【請求項5】

R^3 が水素である請求項1、請求項2または請求項3記載の一般式(I)で示される化合物。

【請求項6】

R^4 が $-C(O)C_6H_6$ であり、その R^4 がフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシまたはメ

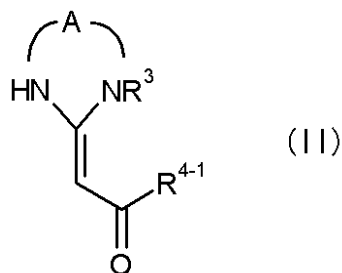
50

チルからなる群より独立して選択される 0 ～ 3 個の置換基が置換し得る請求項 1、請求項 2 または請求項 3 記載の一般式 (I) で示される化合物。

【請求項 7】

請求項 1、請求項 2 または請求項 3 記載の一般式 (I) で示される化合物の合成法であって、一般式 (II)：

【化 2】



10

(ただし式中、A、R³ および R⁴⁻¹ は上記記載の意味を有する)
で示される化合物を、

[A] 1,1-カルボニルジイミダゾールの存在下にプロピオン酸と、または

[B] プロピオン酸 C₁ - C₆ - アルキルと、または

[C] 3-アミノアクリル酸 C₁ - C₆ - アルキルエステルと、または

[D] 3-アルコキシアクリル酸 C₁ - C₆ - アルキルエステルと、

20

[E] プロピオン酸塩化物と、

[F] α-クロロアクリル酸塩化物と

反応させることを特徴とする合成法。

【請求項 8】

請求項 1、請求項 2 または請求項 3 記載の一般式 (I) で示される少なくとも 1 つの化合物および医薬的に許容し得る賦形剤を含有してなる組成物。

【請求項 9】

急性および慢性の炎症過程処置用の請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 8 または請求項 9 記載の組成物の製造法であって、請求項 1、請求項 2 または請求項 3 記載の一般式 (I) で示される化合物を通常の助剤と共に適切な投与形態とすることを特徴とする製造法。

30

【請求項 11】

請求項 1、請求項 2 または請求項 3 記載の一般式 (I) で示される化合物の医薬製造における使用。

【請求項 12】

急性および慢性の炎症過程処置用医薬製造のための請求項 11 記載の使用。

【請求項 13】

該過程が喘息または COPD である請求項 12 記載の使用。

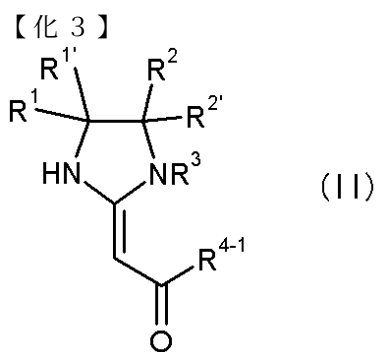
【請求項 14】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の抗炎症有効量を投与することによる、ヒトおよび動物の急性および慢性炎症過程の制御方法。

40

【請求項 15】

一般式 (II)：



10

[ただし式中、

R^1 および $R^{2'}$ はそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシル環を形成し； $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は水素であり； R^{4-1} は C_6-C_{10} -アリールまたはヘテロアリールを表す；

ただし、 R^{4-1} にはハロゲン、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、モノ-もしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、トリフルオロメチル、シアノおよびニトロからなる群より独立して選択される 0～3 個の置換基が置換し得る；

ただし、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシにはヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、 C_1-C_4 -アルコキシおよび 1,3-ジオキサランからなる群より独立して選択される 0～3 個の置換基が置換し得る；ただし、 R^{4-1} がフェニル、p-メチルフェニルまたは p-メトキシフェニルを表す場合の化合物は除く]

20

で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はイミダゾロン化合物、その製造法、および医薬としてのその使用、取分け COPD 処置用医薬としてのその使用に関する。

【0002】

COPD（慢性閉塞性肺疾患）は肺における好中球およびマクロファージの炎症性負荷を特徴とする。喘息と異なり、COPD の特徴である炎症（細胞、IL-8、TNF）と空気流閉塞はステロイドによる治療に非感受性であることが示されている。好中球性炎症を駆動する重要なケモカインは IL-8 であると考えられるが、IL-8 は様々なヒト細胞、例えば、気管支上皮細胞、好中球および肺胞マクロファージなどが放出し得る。

30

【0003】

ストレス活性化タンパク質キナーゼには以下の 3 つの主要経路がある：1) p38 分裂促進因子活性化タンパク質 (MAP) キナーゼ；2) 細胞外制御タンパク質キナーゼ (ERK)；c-Jun NH2 末端キナーゼ (JNK)。ヒト好中球およびヒト気管支上皮細胞を活性化すると、p38 MAP キナーゼの急速な活性化が起こり、それが引き続き特定の転写因子をリン酸化し、炎症性調節因子、特に IL-8 の合成と分泌を引き起こす。対照の p38 MAP キナーゼ阻害因子 SB203580 によるインビトロでの研究は、活性化された好中球と気管支上皮細胞からの IL-8 放出が、p38 MAP キナーゼカスケードの活性化につながっていることを示している。また、ヒト気管支上皮細胞を煙草の煙の抽出物と接触させると、p38 MAP キナーゼインヒビター的能力が増大し、IL-8 の放出を低下させるが、このことはインビボでの煙草の煙との接触が IL-8 放出の p38 MAP キナーゼ経路を始動させ得ることを示唆している。これらの研究が示唆することは、p38 MAP キナーゼの阻害が遺伝子発現に対する影響を介して IL-8 放出の制御に関っている可能性のあることである。p38 MAP キナーゼの阻害は IL-8 拮抗作用に対してもう一つの方法を提供し得るものであり、また従って COPD の有効な抗炎症療法を提供し得る。

40

【0004】

50

WO 01/21591によると、4-アロイル-5-アミノ-1-アリールピラゾールはp38MAPキナーゼを阻害することが知られている。

薬学雑誌(1979)99(9)880~8および米国特許4,284,778からは、2(1H)-ピリドン誘導体が抗炎症性作用を有することが知られている。

ドイツ特許2022817およびドイツ特許2025427ならびにドイツ特許3037911によると、6-ヒドロキシピリドン誘導体はアゾ色素用カップリング剤として知られている。

【0005】

Z. Huang et al. Heterocycles, 1986, 24, 8, 2247 は、8-(ベンゾイル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オンおよびその8-(4-クロロベンゾイル)と8-(4-メトキシベンゾイル)類似体ならびに9-(ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オンの製造について記載している。 10

【0006】

Z. Huang et al. Synthetic Commun., 1989, 19, 1801 は、8-(4-メチルベンゾイル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オンおよびその8-(2,4-ジメチルベンゾイル)類似体、9-(4-メトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オンおよびその9-(4-クロロベンゾイル)類似体、および10-ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[1,2-a]-1,3-ジアゼピン-7(1H)-オンおよびその10-(2,4-ジメチルベンゾイル)類似体の製造について記載している。 20

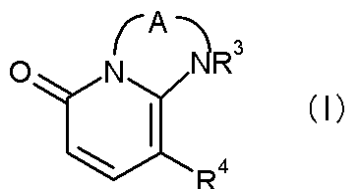
【0007】

Z. Huang et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1993, 1085 は、8-(ベンゾイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オンおよびその8-(4-クロロベンゾイル)、8-(4-メチルベンゾイル)および8-(4-メトキシベンゾイル)類似体、ならびに9-(ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オンおよびその9-(4-クロロベンゾイル)、9-(4-メチルベンゾイル)および9-(4-メトキシベンゾイル)類似体の製造について記載している。

【0008】

本発明は、式(I)：

【化1】



[ただし式中、

Aはエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたはブタン-1,4-ジイルを表し、これらにはC₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリール、C₅-C₈-ヘテロアリール、C₃-C₈-シクロアルキルまたはC₆-C₁₀-アリールからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している； 40

ただし、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリール、C₅-C₈-ヘテロアリールまたはC₃-C₈-シクロアルキルには0~3個の置換基R¹⁻¹が置換し得る；

ただし、R¹⁻¹は、ハロゲン、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁-C₆-アルキルアミノ、C₁-C₆-アルコキシ、ヒドロキシ、C₆-C₁₀-アリールまたはハロゲン-C₆-C₁₀-アリールからなる群より独立して選択される；また、

R^{A-1}は、OH、C₁-C₆-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリールオキシ、アミノ 50

、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノである；

【0009】

および／または

A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキル-または C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-または C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノまたは $CO R^{2-2}$ からなる群より独立して選択される0～3個の置換基が置換し得る；ただし、 R^{2-2} はOH、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールオキシ、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノである；

R^3 は水素または C_1-C_6 -アルキルを表す；

【0010】

R^4 は $-CO R^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} は C_6-C_{10} -アリールまたは C_5-C_8 -ヘテロアリールを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、シアノおよびニトロからなる群より独立して選択される0～3個の置換基が置換し得る；

ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニルおよび C_1-C_6 -アルコキシには、ヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、 C_1-C_4 -アルコキシ、1,3-ジオキソランおよびフェニルからなる群より独立して選択される0～3個の置換基が置換し得る；

または

R^{4-1} には、ハロゲン、アミン、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシまたは C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される0～3個の置換基が任意に置換し得る C_6-C_{10} -アリールまたは C_5-C_8 -ヘテロアリールが置換し得る]

で示される化合物に関する。

【0011】

本発明による化合物は、その塩、溶媒和物または塩の溶媒和物の形態でも存在し得る。

本発明による化合物は、その構造により立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）として存在し得る。従って、本発明はエナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらのそれぞれの混合物にも関する。かかるエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物は既知方法により立体異性体として単一の成分に分離することができる。

本発明はまた、該化合物の構造によっては、その化合物の互変異性体にも関する。

【0012】

本発明が目的とする塩は、好ましくは、本発明による化合物の生理学的に許容し得る塩である。

該化合物（I）の生理学的に許容し得る塩は、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸などの酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸などとの塩である。

【0013】

該化合物（I）の生理学的に許容し得る塩はまた通常の塩基の塩、例えば、好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、およびアンモニウムまたは炭素原子1～16個の有機アミンから誘導されるアンモニウム塩、例示として好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミ

10

20

30

40

50

ン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジンなどから誘導される塩である。

【0014】

本発明が目的とする溶媒和物は、溶媒分子と配位して固体または液体状態の錯体を形成する化合物の形態である。水和物とは水との間で配位を生じた溶媒和物の特別の形態である。

【0015】

本発明の目的とする置換基は、特に断りのない限り、以下の意味を有する。

アルキルそれ自体、およびアルコキシ、アルカノイル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノおよびアルカノイルアミノなどの“アルコ”および“アルカ”などは、一般に1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基（ $C_1 - C_6$ -アルキル）、好ましくは1～4個の炭素原子、特に好ましくは1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、具体的に好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを表す。

【0016】

$C_1 - C_6$ -アルコキシは一般に1～6個の炭素原子を有し、酸素原子を介して結合した直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。例示として制限はないが、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、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシなどである。用語の“アルコキシ”と“アルキルオキシ”は同義語として使用する。

$C_6 - C_{10}$ -アリールオキシは一般に6～10個の炭素原子を有し、酸素原子を介して結合したアリール基を意味する。例示に制限はないがフェノキシなどである。

【0017】

シクロアルキルは一般に3～8個の炭素原子を有する環状炭化水素基を意味する。シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが好適である。例示に制限はないがシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルなどである。

【0018】

アリールは6員ないし10員の、単環状もしくは二環状系を意味し、少なくともその1つの環は芳香環である。例はフェニル、ナフチルである。

ハロゲン- $C_6 - C_{10}$ -アリールとは6員ないし10員の、単環状もしくは二環状系であって、少なくともその1つの環は芳香環であり、そこに1～3個のハロゲン原子、好ましくはフッ素または塩素が置換している環系を意味する。その例は、クロロフェニル、1,3-ジフルオロフェニルなどである。

【0019】

モノ-もしくはジ- $C_1 - C_6$ -アルキルアミノとは、1個または2個の $C_1 - C_6$ -アルキル基の置換したアミノ基を意味する。例示に制限はないが、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどである。

【0020】

ヘテロシクリルとは飽和または部分的不飽和のヘテロ環状環であって、窒素、酸素または硫黄からなる群より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を包含し得る環を意味する。環内窒素原子を介して結合することができる（“N-結合”）。

$C_3 - C_8$ -ヘテロシクリルとは3～8個の環原子を含むヘテロ環状系を意味する。例示に制限はないが、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、モルホリン-1-イル、1,4-ジアゼピン-1-イルまたは1,4-ジヒドロピリジン-1-イルなどである。

【0021】

10

20

30

40

50

本発明の文意において、5員ないし10員の芳香族ヘテロ環状環（“ヘテロアリール”）とは、窒素、酸素または硫黄からなる群より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を包含し得る環であって、単環状または二環状であり、その少なくとも1つの環は芳香族であり、上記のヘテロ原子1ないし3個を包含し得る環系を意味する。環内炭素原子を介して結合することができる。 $C_5 - C_8$ -ヘテロアリールとは5～8個の環内原子を有するヘテロ芳香族を意味する。例示に制限はないが、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサジアゾリルまたはベンゾオキサゾリルなどである。

【0022】

本発明の文意において、“および／または”とは、2つの選択肢“または”と“および”を示す短縮表現である。例えば、置換基Aの場合、(a)例示した置換基が置換し得るか、または(b)A上の2つの置換基が環を形成するか、または(c)例示した置換基が置換し得るものであり、かつA上の2つの置換基が環を形成する。

【0023】

驚くべきことに、本発明の化合物はp38MAPキナーゼ阻害活性を有し、従って、p38MAPキナーゼに関連する疾患の処置用医薬の製造に適している。従って、本発明化合物は以下の急性および慢性炎症過程の有効な処置法を提供する：トキシックショック症候群、内毒素ショック、肺結核、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、CSBP/PK/p38キナーゼ介在疾患乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹関節炎および急性滑膜炎、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎および他の関節炎症状、敗血症、敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群、脳性マラリア、髄膜炎、虚血性出血性発作、神経外傷／開放または閉鎖頭部傷害、慢性肺炎炎症性疾患、ケイ粉症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、骨粗しょう症、再狭窄、心臓、脳および腎臓の再灌流傷害、血栓症、糸球体腎炎、慢性腎不全、糖尿病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、移植片対宿主反応、同種移植拒絶反応、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、神経変性疾患、筋肉変性、糖尿病性網膜症、黄斑変性、腫瘍増殖および転移、脈管形成疾患、湿疹、接触性皮膚炎、乾癬、日焼け、および結膜炎、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、熱、歯周病、発熱、アルツハイマー病およびパーキンソン病、疼痛と喘息、取分けCOPD。

【0024】

もう一つの実施態様において、本発明は式(I)で示される化合物に関し、その場合式中、

Aはエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたはブタン-1,4-ジイルを表し、これらには $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ -アリール、 $C_5 - C_8$ -ヘテロアリール、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは COR^{A-1} からなる群より独立して選択される1～4個の置換基が置換している；

ただし、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ -アリール、 $C_5 - C_8$ -ヘテロアリールまたは $C_3 - C_8$ -シクロアルキルには0～3個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；

ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ヒドロキシまたは $C_6 - C_{10}$ -アリールからなる群より独立して選択される；また、

R^{A-1} は、OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ -アリールオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1 - C_6$ -アルキルアミノである；

および／または

【0025】

A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは $C_3 - C_8$ -ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 $C_3 - C_8$ -シクロアルキル-または $C_3 - C_8$ -ヘテロシクリル-環には

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノまたは $CO R^{2-2}$ からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；ただし、 R^{2-2} は OH、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシ、アミノ、モノーもしくはジ- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノである；

R^3 は水素または $C_1 - C_6$ - アルキルを表す；

【0026】

R^4 は $-CO R^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} は $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは $C_5 - C_8$ - ヘテロアリールを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、モノーもしくはジ- $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、トリフルオロメチル、シアノおよびニトロからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；

ただし、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニルおよび $C_1 - C_6$ - アルコキシには、ヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび 1,3-ジオキソランからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；

または

R^{4-1} には、ハロゲン、アミン、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシまたは $C_6 - C_{10}$ - アリールからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換することもある $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは $C_5 - C_8$ - ヘテロアリールが置換し得る。

【0027】

もう一つの実施態様において、本発明は式 (I) で示される化合物に関し、その場合式中、

A はエタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイルまたはブタン-1,4-ジイルを表し、これらには $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基が置換している；

ただし、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルには 0 ~ 3 個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；

ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリール $C_6 - C_{10}$ - アリールまたはハロゲン- $C_6 - C_{10}$ - アリールからなる群より独立して選択される；

および／または

A 上の 2 つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に $C_3 - C_8$ - シクロアルキルまたは $C_3 - C_8$ - ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル-または $C_3 - C_8$ - ヘテロシクリル-環には $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲンおよびシアノからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；

【0028】

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-CO R^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルまたはナフチルを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルおよびニトロからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；

ただし、 $C_2 - C_6$ - アルキニルには 0 ~ 2 個のフェニルが置換し得る。

【0029】

もう一つの実施態様において、本発明は式 (I) で示される化合物に関し、その場合式

10

20

30

40

50

中、

Aはエタン-1,2-ジイルまたはプロパン-1,3-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している；

ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルには0~3個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；

ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシまたは C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される；

【0030】

および／または

A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキルまたは C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-または C_3-C_8 -ヘテロシクリル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよびシアノからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る。

【0031】

もう一つの実施態様において、本発明は式(I)で示される化合物に関し、その場合式中、

Aはエタン-1,2-ジイルまたはプロパン-1,3-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジルおよびクロロベンジルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している；

および／または

A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルを表す；

ただし、 R^{4-1} には、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシ、メトキシおよび C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノからなる群より独立して選択される0~2個の置換基が置換し得る。

【0032】

もう一つの実施態様において、本発明は式(I)で示される化合物に関し、その場合式中、

Aはエタン-1,2-ジイルまたはプロパン-1,3-ジイルを表し、これらには C_1-C_6 -アルキルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基が置換している；

および／または

A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキル-環を形成する；

ただし、該 C_3-C_8 -シクロアルキル-環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される0~3個の置換基が置換し得る；

10

20

30

40

50

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

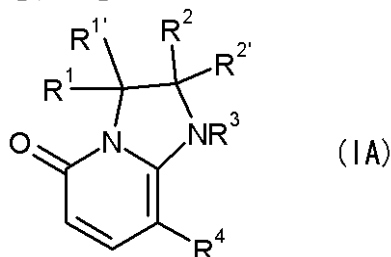
R^{4-1} はフェニルを表す；

ただし、 R^{4-1} には、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびヒドロキシからなる群より独立して選択される 0～2 個の置換基が置換し得る。

【0033】

もう一つの実施態様において、本発明は式 (IA)：

【化2】



10

[ただし式中、

R^1 は C_1-C_6 -アルキル、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルを表す；ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルには 0～3 個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -アルコキシまたは C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される；

20

$R^{1'}$ は水素または C_1-C_4 -アルキルを表す；

R^2 は水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルを表す；ただし、 C_1-C_6 -アルキル、 C_6-C_{10} -アリール、 C_5-C_8 -ヘテロアリールまたは C_3-C_8 -シクロアルキルには 0～3 個の置換基 R^{2-1} が置換し得る；ただし、 R^{2-1} は、ハロゲン、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -アルコキシまたは C_6-C_{10} -アリールからなる群より独立して選択される；

30

$R^{2'}$ は水素または C_1-C_4 -アルキルを表す；または、

R^2 および $R^{2'}$ はそれらが結合する炭素原子と共にオキシ基を形成する；

【0034】

または

R^1 および R^2 はそれらが結合する炭素原子と共に C_3-C_8 -シクロアルキルまたは C_3-C_8 -ヘテロシクリル環を形成する；

ただし、該環には C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノまたは COR^{2-2} からなる群より独立して選択される 0～3 個の置換基が置換し得る；ただし、 R^{2-2} は OH、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_6-C_{10} -アリールオキシ、アミノ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノである；

40

R^3 は水素または C_1-C_6 -アルキルを表す；

【0035】

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} は C_6-C_{10} -アリールまたはヘテロアリールを表す；

ただし、 R^{4-1} には、ハロゲン、アミノ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、モノーもしくはジ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、トリフルオロメチル、シアノおよびニトロからなる群より独立して選択される 0～3 個の置換基が置換し得る；

ただし、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシには、ヒドロキシ、アミ

50

ノ、ジメチルアミノ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび 1,3 - ジオキソランからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得る；

または

R^{4-1} には、ハロゲン、アミン、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシまたはアリールからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基が置換し得るアリールまたはヘテロアリールが置換し得る；

ただし、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および $R^{2'}$ が同時に水素であることはない]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩に関する。

【0036】

もう一つの実施態様において、本発明は式 (I A) で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩に関し、その場合、式中の、 10

R^1 は $C_1 - C_3$ - アルキルを表す；ただし、 $C_1 - C_3$ - アルキルには 0 ~ 2 個の置換基 R^{1-1} が置換し得る；ただし、 R^{1-1} は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ - アルコキシまたはベンジルオキシからなる群より独立して選択される；

$R^{1'}$ は水素またはメチルを表す；

R^2 は $C_1 - C_3$ - アルキルを表す；ただし、 $C_1 - C_3$ - アルキルには 0 ~ 2 個の置換基 R^{2-1} が置換し得る；ただし、 R^{2-1} は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ - アルコキシまたはベンジルオキシからなる群より独立して選択される；

$R^{2'}$ は水素を表す；

【0037】

または

R^1 および R^2 はそれらが結合する炭素原子と共に $C_3 - C_8$ - シクロアルキル環を形成する；

ただし、該環には $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、ハロゲン、アミノからなる群より独立して選択される 0 ~ 2 個の置換基が置換し得る；

R^3 は水素または $C_1 - C_3$ - アルキルを表す；

【0038】

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルを表す；

ただし、該フェニルには、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシおよびヒドロキシからなる群より独立して選択される 0 ~ 2 個の置換基が置換し得る； 30

ただし、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および $R^{2'}$ が同時に水素であることはない。

【0039】

もう一つの実施態様において、本発明は式 (I A) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩に関し、その場合の式中、

R^1 は $C_1 - C_3$ - アルキルを表す；

$R^{1'}$ は水素またはメチルを表す；

R^2 は $C_1 - C_3$ - アルキルを表す；

$R^{2'}$ は水素を表す； 40

または

R^1 および R^2 はそれらが結合する炭素原子と共に C_5 - または C_6 - シクロアルキル環を形成する；

R^3 は水素を表す；

R^4 は $-COR^{4-1}$ を表す；ただし、

R^{4-1} はフェニルを表す；

ただし、該フェニルには、フッ素、塩素、臭素またはメチルからなる群より独立して選択される 0 ~ 2 個の置換基が置換し得る；

ただし、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および $R^{2'}$ が同時に水素であることはない。

【0040】

もう一つの実施態様において、本発明は式（I）で示される化合物に関し、その場合式中のAはエタン-1,2-ジイルを表し、A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシル環を形成し、該環は上記の置換基を有し得る。

【0041】

もう一つの実施態様において、本発明は式（I）で示される化合物に関し、その場合式中のAはプロパン-1,3-ジイルを表し、A上の2つの置換基はそれらが結合する炭素原子と共にシクロペンチル環を形成し、該環は上記の置換基を有し得るものであり、そしてAにはC₁-C₆-アルキル、取分けメチルが置換する。

【0042】

もう一つの実施態様において、本発明は式（I）で示される化合物に関し、その場合式中のAはプロパン-1,3-ジイルを表し、Aにはメチルまたはジェミナルのジ-C₁-C₆-アルキルが置換し得る。 10

もう一つの実施態様において、本発明は式（IA）で示される化合物に関し、その場合式中のR¹およびR²はそれらが結合する炭素原子と共にC₅-またはC₆-シクロアルキル環、取分けシクロヘキシル環を形成する。

【0043】

もう一つの実施態様において、本発明は式（I）または（IA）で示される化合物に関し、その場合式中のR³は水素である。

もう一つの実施態様において、本発明は式（I）で示される化合物に関し、その場合式中のR⁴は-C(O)C₆H₅である；ただし、R⁴にはフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシまたはメチルからなる群より独立して選択される0～3個の置換基、取分けフッ素または塩素が置換し得るものであり、取分けフッ素または塩素が二重に置換、好ましくは2,4-ジフルオロが置換する。 20

【0044】

もう一つの実施態様において、本発明は式（IA）で示される化合物に関し、その場合式中のR⁴は-C(O)C₆H₅である；ただし、R⁴にはフッ素、塩素、臭素またはメチルからなる群より独立して選択される0～3個の置換基、取分けフッ素または塩素が置換し得るものであり、取分けフッ素または塩素が二重に置換、好ましくは2,4-ジフルオロが置換する。

【0045】

本発明の化合物は予想外の有用な薬理学的および薬物動態学的性質を示す。 30

従って、本発明の化合物は疾患の予防および処置用の医薬の製造に適している。本発明の化合物は単独でまたは他の有効成分との組合せで投与し得る。

【0046】

もう一つの実施態様において、本発明はIC₅₀値（p38mapキナーゼ）が10μM未満、取分け1μM未満、特に0.5μM未満の式（I）で示される化合物に関する。

以下に示すテストおよび実施例のパーセンテージは、特に断りのない限り、重量%であり、部は重量部である。液/液溶液について示す溶媒比、希釈比および濃度はそれぞれ容積に基づくものである。

【0047】

A. 生物実験

該化合物のインビトロでの性質を以下の実験にて示す。

[p38mapキナーゼアッセイ]

アッセイにはセリン/スレオニン・タンパク質キナーゼSPA[33-P]+アッセイキット（Amersham Pharmacia Biotech）を使用する。該アッセイはセリン・スレオニンキナーゼ活性を定量するSPA技術を用いる均一法である。

【0048】

本法はp38mapキナーゼにより触媒される[γ-³³P]ATPのγ-リン酸基の基質であるビオチン化ミエリン塩基性タンパク質（MBP）への転移に基づいている。生成する[³³P]-標識ビオチン化産物を、ストレプトアビジンで表面被覆したシンチラ 40

ント含有 P V T S P A ビーズ上にトラップする。

ビーズは高いバックグラウンドを除くように沈静させる；従って、S P A ビーズに付着した ^{33}P 標識産物のみが検出される。

アッセイはテスト化合物の存在下または不存在下を実施し、p 3 8 m a p キナーゼ活性に対するのその作用を測定する。

【0049】

テストプロトコールは以下のとおりである：

1. S P A アッセイキット (Amersham)。成分：
 - － アッセイバッファー (冷凍保存)
 - － 停止液 (冷凍保存)
 - － ストレプトアビジン被覆 S P A ビーズ - P B S 5 m l にて再構成 (50 m g / m l) (冷蔵保存)
2. p 3 8 m a p キナーゼ酵素 S C R D (500 $\mu\text{g} / \text{m l}$) - 1.5 m l に分割
 - － 50 $\mu\text{g} / \text{m l}$ に 1 : 10 希釈
 - － 1 プレート：- 110 μl (ストック 500 $\mu\text{g} / \text{m l}$) + 990 μg P B S
3. アッセイ試薬：
 - － 1 プレートにつき：- 504 μl アッセイバッファー (500 M m M O P S p H 7.2、10 μM - A T P、50 m M - M g C l₂、25 μM ビオチン化ミエリン塩基性タンパク質 (M B P))
 - － 水 2513.4 μl
 - － 1.1 μl 33-p-A T P (10 $\mu\text{Ci} / \mu\text{l}$) (活性日 / 活性日調整)
 - － 4.534 μl X10-2 M A T P (水溶液)
4. 停止液：
 - － 1 プレートあたり - 265.92 μl ストレプトアビジン被覆ビーズ (50 m g / m l)
 - － 1651.68 μl 停止バッファー (500 μM A T P、50 m M E D T A 1% トリトン X-100)
 - － 7084.32 μl P B S

10

20

【0050】

1. 化合物希釈液 (5 × 最終濃度) 10 μl をテストウェルに添加
2. 12.5% D M S O 10 μl を対照 / ブランクウェルに添加
3. 酵素 (50 $\mu\text{g} / \text{m l}$) 10 μl を添加 - 最終濃度 500 n g / ウェルに添加
4. P B S 10 μl をブランクウェルに添加
5. アッセイ試薬 30 μl を各ウェルに添加 (最終濃度 10 μM - A T P、2.5 μM 基質)
6. プレートシェーカー上でよく混合
7. 90 分間インキュベート (30 °C)
8. 停止液 75 μl を各ウェルに添加 (最終濃度 55 μM A T P)
9. プレートを回転：3 分 / 1600 r p m / 20 °C (または一夜沈静下に放置)
10. Microbeta, Protocol SPA paralux 3 にて読取り

30

40

【0051】

代表的データを表 1 に示す：

【表 1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	340
2-1	164
3	455
9	228
21	1797
24	386

【0052】

10

[機能的アッセイの説明]

ヒト血液から不連続パーコール勾配を介して好中球を単離し、 1×10^6 細胞／ウエルにて播種する。化合物を加え、細胞を 37°C で 1 時間培養する。1 時間後、細胞を TNF- α (25 ng/ml 、最終濃度) で 18 時間刺激する。上清を集め、ELISA により IL-8 含量を分析する。

疾患の予防および処置に対する該化合物の適性は、以下のインビボ・モデルにて示すことができる：

【0053】

[インビボ・モデルの説明]

マウス急性リポ多糖 (LPS) 法

20

動物 (種；系統)：マウス Balb/C

投与ビークル：賦形剤としてのソリュトール (Solutol) HS 15 (12-ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコール 660；BAS F、ドイツ)／エタノールまたはチロース (tylose) (カルボキシメチルセルロース；Sigma、ドイツ) を水 (経腸検討) または塩溶液 (非経腸検討) のいずれかと混合。

試験物質の調製方法：

試験物質は乳鉢と乳棒で微粉末に磨砕し、賦形剤に溶解する。水または塩溶液を次いで加え、所望の投与濃度とする。

【0054】

実験プロトコール：

30

1. 化合物投与。マウスを無作為にグループ分けし、ビークルまたは試験物質を経腸または非経腸投与により、炎症負荷の 24 時間以内に 1 回、そしてそれから 24 時間内に 2 回まで投与する。

2. 炎症負荷。マウスを軽く麻酔し (ハロタン/ O_2)、塩溶液または LPS ($0.1 \mu\text{g}$ ないし $10 \mu\text{g}$ ；緑膿菌；Sigma) を $25 \mu\text{l}$ ／鼻腔の容積用量で鼻腔内投与する。

3. 気管支肺胞洗浄 (BAL)。炎症負荷の 24 時間以内に、マウスをペントバルビットンナトリウム (腹腔内) により安楽死させる。次いで、BAL 液をヘパリン化リン酸バッファー塩溶液に集め、遠心分離する。ペレットは好中球細胞計測に使用し得る；そして、上清は市販の ELISA キットにより、KC (R&D Systems)、マクロファージ炎症性タンパク質 2 (R&D Systems) または腫瘍壊死因子- α (Biosource International) につきアッセイする。肺組織は後のミエロペルオキシダーゼアッセイのために、肺への好中球補強の指標として取り出し得る。

40

健康状態のモニター：有害作用についてマウスをモニターする。

統計的方法：データは適切な統計テストにより解析し、 $p < 0.05$ レベルを有意と見なす。

【0055】

もう一つの態様において、本発明は一般式 (I) で示される化合物の少なくとも 1 種と薬理的に許容し得る希釈剤を含有する組成物、および急性と慢性の炎症過程を処置するためのかかる組成物の使用、ならびに一般式 (I) で示される化合物を通常の助剤と共に適切な投与形態とすることを特徴とするかかる組成物の製造法に関する。従って、一般式

50

(I) で示される化合物は、医薬、取分け、導入部に記載した急性および慢性の炎症過程、好ましくは喘息およびCOPD、取分けCOPDの処置用医薬の製造に有用である。

【0056】

上記疾患処置のためには、本発明による化合物は非全身性または全身性作用を示し得るものであって、後者の場合が好ましい。全身性作用を得るためには、特に経口または非経腸で活性化合物を投与し得るが、経口投与が好ましい。非全身性作用を得るためには、該活性化合物は、特に局所的に投与し得る。

【0057】

非経腸投与のためには、粘膜への投与（すなわち、口腔、舌側、舌下、肛門、鼻腔、肺、結膜または腔内）形態または体内への投与形態が特に適当である。投与は吸収を避ける（すなわち、心臓内、動脈内、静脈内、脊髄内または腰椎内投与）ことにより、または吸収させる（すなわち、皮内、皮下、経皮、筋肉内または腹腔内投与）ことにより実施し得る。

10

上記目的のために、該活性化合物はそのまま投与してもよいし、または投与形態として投与し得る。

【0058】

経口投与に適した投与形態は、取分け、通常の腸溶コーティング錠剤、カプセル剤、被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、ペレット、粉末剤、固体および液体エーロゾル、シロップ、エマルジョン、懸濁液剤および溶液剤である。非経口投与に適した投与形態は注射および注入溶液である。

20

【0059】

活性化合物は該投与形態中に0.001～100重量%の濃度で存在し得る；好ましくは、活性化合物の濃度は0.5～90重量%、すなわち、特定範囲の投与量を可能とするのに十分な量とすべきである。

【0060】

該活性化合物は既知方法により上記の投与形態に変換し得るが、その際には、不活性かつ非毒性の医薬的に許容し得る助剤、例えば、賦形剤、溶媒、溶剤、乳化剤および／または分散剤などを使用する。

以下の助剤を例示し得る：水、固体賦形剤、例えば、磨砕した天然または合成ミネラル（例えば、タルクまたはケイ酸塩）、糖（例えば、乳糖）、パラフィンなどの非毒性有機溶媒、植物油（例えば、ゴマ油）、アルコール類（例えば、エタノール、グリセロール）、グリコール類（例えば、ポリエチレングリコール）、乳化剤、分散剤（例えば、ポリビニルピロリドン）および滑沢剤（例えば、硫酸マグネシウム）。

30

経口投与の場合、錠剤は、勿論、クエン酸ナトリウムなどの添加剤、ならびにデンプン、ゼラチンなどの添加剤を含み得る。経口投与用水性製剤には矯味増強剤または着色剤を加えてもよい。

【0061】

効果的な結果を得るためには、非経口投与の場合、体重あたり約0.001～100mg/kgの量、好ましくは、約0.01～1mg/kgの量を投与することが有利であることが一般的に証明されている。経口投与の場合、その量は体重あたり約0.01～100mg/kg、好ましくは、約0.1～10mg/kgである。

40

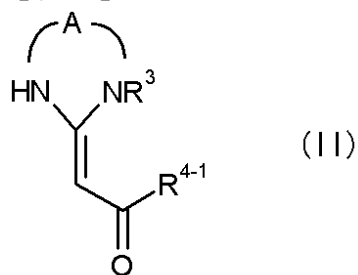
しかしながら、投与者の体重、投与方法、活性化合物対する個体の挙動、製剤のタイプおよび投与の時間と間隔によって、上記投与量以外の投与量を使用することも必要であり得る。

【0062】

もう一つの態様において、本発明は一般式（I）で示される化合物の合成法であって、一般式（II）：

【0063】

【化 3】



【0064】

10

(ただし式中、A、 R^3 および R^{4-1} は上記記載の意味を有する)
で示される化合物を、

[A] 1,1-カルボニルジイミダゾールの存在下にプロピオン酸と、または
[B] プロピオン酸 $C_1 - C_6$ -アルキル (Heterocycles, 1986, 24, 8, 2247 に記載)
と、または

[C] 3-アミノアクリル酸 $C_1 - C_6$ -アルキルエステルと、または

[D] 3-アルコシアクリル酸 $C_1 - C_6$ -アルキルエステルと、

[E] プロピオン酸塩化物 (プロピオール酸と 1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペ
ニルアミンとからインシトゥ (in situ) で生成させる) と、

[F] α -クロロアクリル酸塩化物 (例えば、L.M. Sayre, D.L. Larson, A.E. Takemori 20
, P.S. Portoghese, J. Med. Chem., 1984, 27, 1325-1335 の記載に従って生成させる)
と、

反応させることを特徴とする合成法に関する。

【0065】

方法 [A] ないし [F] に適した溶媒は、当該反応条件下で変化しない一般的に常用さ
れる有機溶媒である。これらの溶媒としては、エーテル類、例えば、ジエチルエーテル、
ジオキサンまたはテトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルスルホキシド、
ジメチルホルムアミドまたはアルコール類、例えば、メタノール、エタノール、プロパノ
ール、ブタノールまたはtert-ブタノール、またはハロゲン炭化水素、例えば、ジクロロメ
タン、ジクロロエタン、トリクロロメタンまたはテトラクロロメタンなどである。[A] 30
および [B] につき好適な溶媒はテトラヒドロフランであり、[C] および [D] につい
てはトルエンまたはトルエン/エタノールである。

【0066】

方法 [B] は塩基の存在下を実施し得る。適切な塩基は一般に無機または有機の塩基で
ある。これら塩基はアルカリアルコラート、例えば、メタノール中のナトリウムメチラ
ートである。当該塩基は一般式 (I I) の化合物 1 mol に対して、1 mol ないし 10 mol
の量、好ましくは 1.0 mol ないし 4 mol の量で使用する。

方法 [C] および [D] はモレキュラーシーブ (4 Å) の存在下を実施し得る。

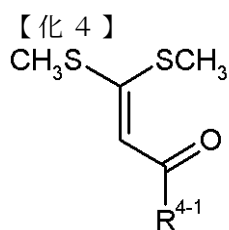
【0067】

方法 [A] ないし [F] は一般に -30°C ないし $+100^\circ\text{C}$ の温度範囲、好ましくは $-$ 40
 10°C ないし $+50^\circ\text{C}$ で実施する。殆どの反応が室温または相当する溶媒の還流温度にて
実施し得る。

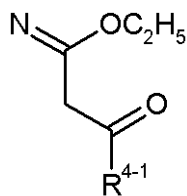
方法 [A] ないし [F] は一般に常圧で実施する。しかし、昇圧下または減圧下 (例え
ば、0.5 ~ 5 バールの範囲) で実施することも可能である。

【0068】

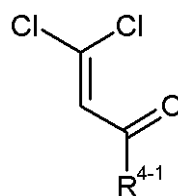
一般式 (I I) で示される化合物は既知である (例えば、Synth. Comm. 1993, 23, 253
3-2546) か、または一般式 (I I I a)、(I I I b) または (I I I c) :



(IIIa)

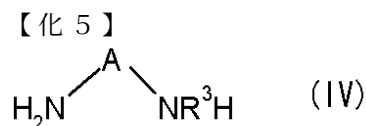


(IIIb)



(IIIc)

(ただし式中、 R^{4-1} は上記の意味を有する)
 で示される化合物と一般式 (I V) :



(ただし式中、A および R^3 は上記の意味を有する)
 で示される化合物と反応させることにより合成し得る。式 (I I I a) で示される化合物
 を使用することが好ましい。

【0069】

一般式 (I I I a) で示される化合物は既知であるか、または Synth. Comm. 1989, 19 20
 , 943-958 または Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 1398-1399 に記載の類似法により合成し
 得る。

一般式 (I I I b) で示される化合物は既知であるか、または Synthesis 1987, 4, 35
 7-362 に記載の類似法により合成し得る。

一般式 (I I I c) で示される化合物は既知であるか、または J. Org. Chem. USSR 19
 73, 9, 320-322 に記載の類似法に従い、3,3-ジクロロアクリル酸塩化物および相当す
 る部分 R^{4-1} から合成し得る。

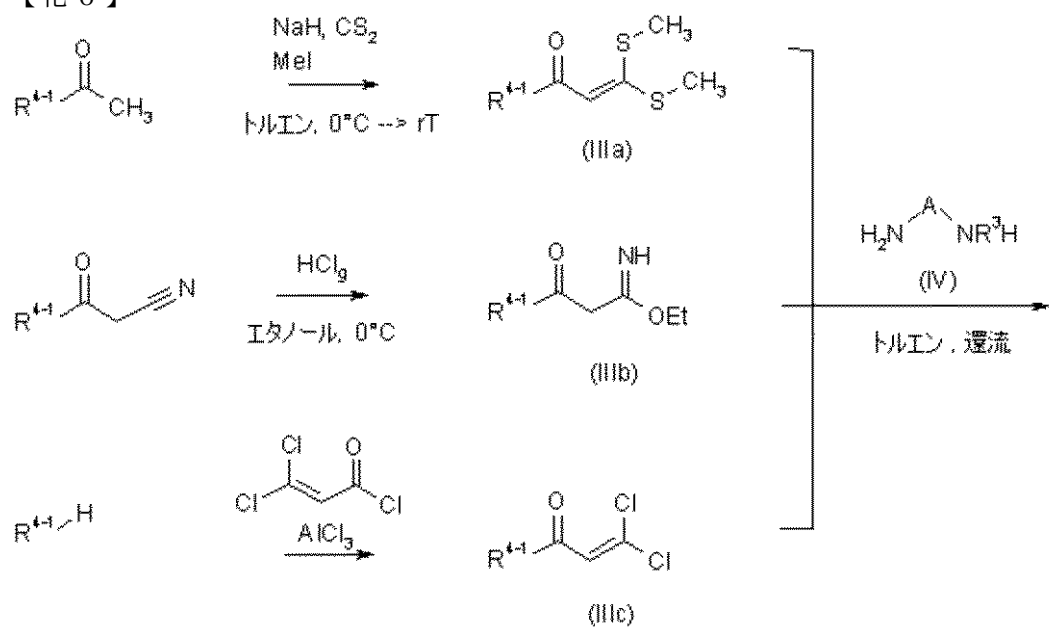
【0070】

一般式 (I V) で示される化合物は市販品として入手し得るか、または既知手法同様に
 合成することができる。例えば、アルキル-1,3-ジアミンはアルキルジニトリルを水 30
 素化ホウ素ナトリウムにより還元することによって合成し得る。

これらの方法は以下の反応工程図により説明し得る：

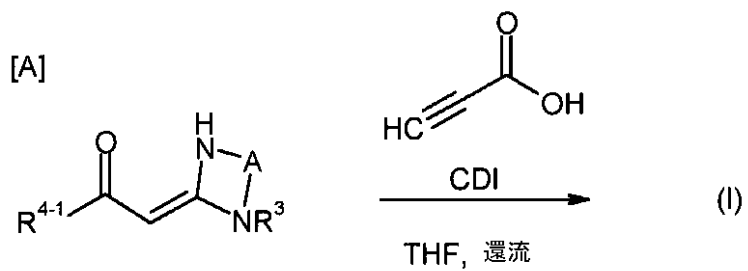
【0071】

【化 6】

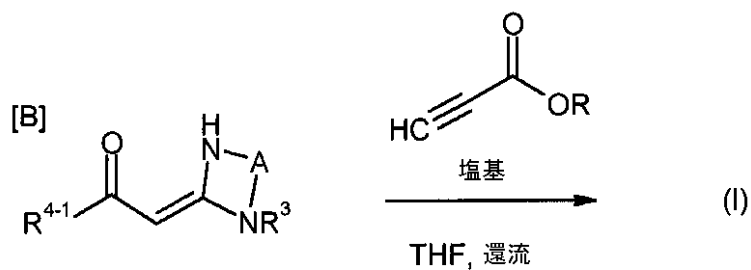


【0072】

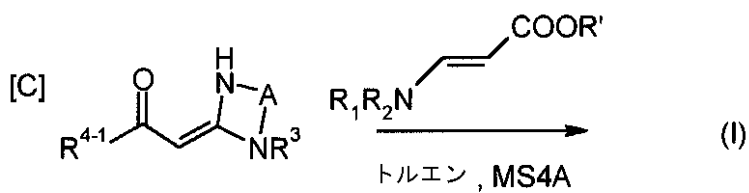
【化 7】



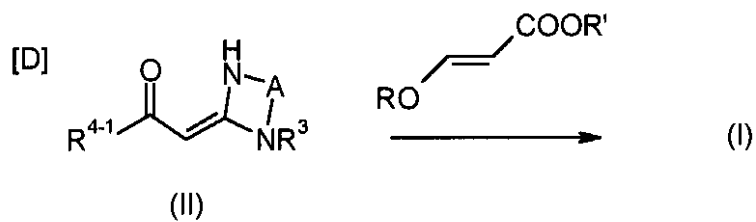
10



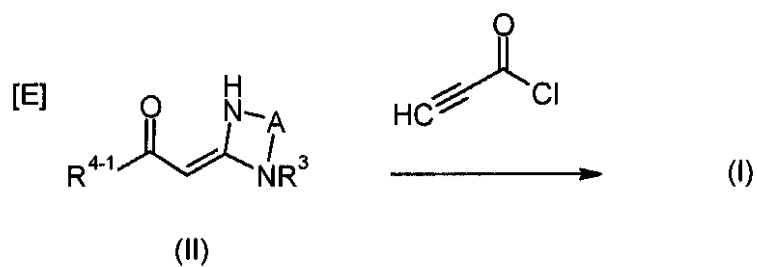
(II)



20

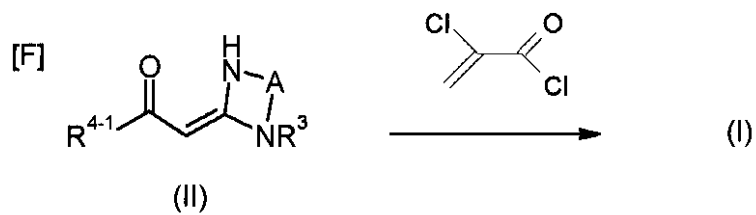


30



(II)

40



(II)

【0073】

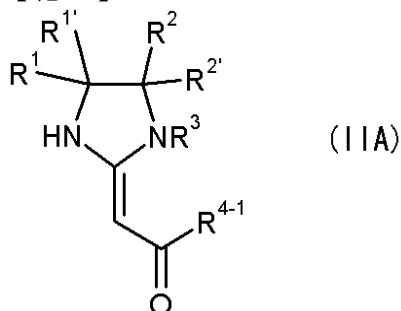
R^3 がHで、Aが非対称である場合、反応条件と出発原料により、化合物 (I) は2つの異なる位置異性体として得られる。

【0074】

50

一般式 (I I A) :

【化 8】



10

(ただし式中、 R^1 および R^2 はそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシル環を形成し； $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は水素であり； R^3 および R^{4-1} は上記の意味を有する) で示される化合物は、本発明の相当する化合物の合成に取分け有用な中間体である。その理由により、これらの化合物は本発明の一部をなす；ただし、 R^{4-1} がフェニル、*p*-メトキシフェニルまたは *p*-メトキシフェニルである化合物は、Synth. Comm. 1993, 23, 253 3-2546 から既知であり、例外とする。これらの化合物はその対応するエノラートの形状で存在し得る。

【0075】

B. 実施例

20

この説明には以下の略号を使用する：

A C N = アセトニトリル

aq. = 水性

C D I = 1, 1-カルボニルジイミダゾール

D C M = ジクロロメタン

D M F = ジメチルスルホキシド

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

min. = 分

M S = 質量分析

M S 4 A = モレキュラーシーブ 4 オングストローム

30

P E = 石油エーテル

R_t = 保持時間

r_t = 室温

T H F = テトラヒドロフラン

% of th. = 理論量 %

【0076】

[L C / M S]

方法 A (M H Z 2 P)

装置：Micromass Platform LCZ, HP1100；カラム：Symmetry C18、5.0 mm × 2.1 mm、3.5 μm；溶出液 A：アセトニトリル + 0.1 % ギ酸；溶出液 B：水 + 0.1 % ギ酸；勾配：0.0 min. 10 % A → 4.0 min. 90 % A → 6.0 min. 90 % A；オーブン：40 °C；流速：0.5 ml / min.；UV 検出：208 ~ 400 nm。

40

【0077】

方法 B (M H Z 2 Q)

装置：Micromass Quattro LCZ, HP1100；カラム：Symmetry C18、5.0 mm × 2.1 mm、3.5 μm；溶出液 A：アセトニトリル + 0.1 % ギ酸；溶出液 B：水 + 0.1 % ギ酸；勾配：0.0 min. 10 % A → 4.0 min. 90 % A → 6.0 min. 90 % A；温度：40 °C；流速：0.5 ml / min.；UV 検出：208 ~ 400 nm。

【0078】

方法 C (S M K L - Z Q - 2)

50

装置： Waters Alliance 2790LC

カラム： Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；溶出液 A：水 + 0.1 % ギ酸；溶出液 B：アセトニトリル + 0.1 % ギ酸；勾配：0.0 min. 5 % B → 5.0 min. 10 % B → 6.0 min. 10 % B；温度：50 °C；流速：1.0 ml / min.；UV 検出：210 nm。

【0079】

[HPLC]

方法 D (SYA-HPPSK2)

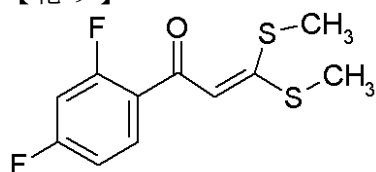
装置： HPL100、DAD-検出器装着；カラム： Kromasil RP-18、60 mm × 2 mm、3.5 μm；溶出液： A = 5 ml の HClO₄ / 1 H₂O、B = ACN；勾配： 0 min. 2 % B、0.5 min. 2 % B、4.5 min. 90 % B、9 min. 90 % B；流速： 0.75 ml / min.；温度： 30 °C；検出： UV 210 nm。 10

【0080】

実施例 1 a

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン

【化9】



20

【0081】

トルエン 200 ml に、1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタノン 4 g (25.6 mmol)、水素化ナトリウム 2.05 g (60 %、51.3 mmol) および二硫化炭素 2.3 ml (38.4 mmol) を溶かす。室温で 8 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを 30 分間で滴下する。この混合物を氷浴で冷却し、ヨウ化メチル 4.8 ml (76.9 mmol) を滴下した後に、氷浴中で 1 時間攪拌する。この混合物をトルエン 100 ml で希釈し、注意深く氷水に注入する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物をトルエン/ジエチルエーテルから再結晶し、濾取、ジエチルエーテルで洗って 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.5 g (理論量の 22 %) を得る。 30

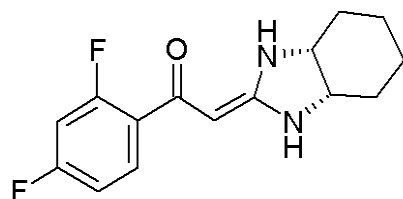
¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ = 2.51 (s、3H、DMSO 下)、2.58 (s、3H)、6.63 (s、1H)、7.21 (m、1H)、7.38 (m、1H)、7.84 (m、1H)。

【0082】

実施例 2 a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデ] -1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタノン

【化10】



40

【0083】

実施例 1 a の化合物 400 mg (1.54 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 260 mg (2.31 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3 50

a, 7 a)ーオクタヒドロー2Hーベンゾイミダゾールー2ーイリデン]ー1ー(2,4ージフルオロフェニル)エタノン200mg (理論量の47%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.1~1.8 (m、8H)、3.67 (m、1H)、3.78 (m、1H)、5.12 (s、1H)、7.07 (m、1H)、7.16 (m、1H)、7.52 (br.s、1H、NH)、7.76 (m、1H)、9.09 (br.s、1H、NH)。

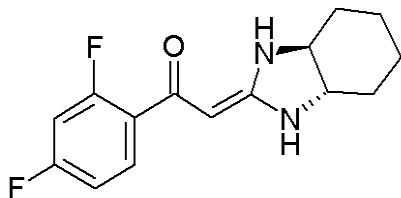
【0084】

実施例3a

2ー[(rac-trans-3a,7a)ーオクタヒドロー2Hーベンゾイミダゾールー2ーイリデン]ー1ー(2,4ージフルオロフェニル)エタノン

10

【化11】



【0085】

実施例1aの化合物400mg (1.54mmol) およびrac-trans-1,2ージアミノシクロヘキサン260mg (2.31mmol) をトルエン25mlに溶かし、24時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って2ー[(rac-trans-3a,7a)ーオクタヒドロー2Hーベンゾイミダゾールー2ーイリデン]ー1ー(2,4ージフルオロフェニル)エタノン317mg (理論量の74%)を得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.17~1.51 (m、4H)、1.75 (m、2H)、2.0 (m、1H)、2.16 (m、1H)、3.01 (m、2H)、5.17 (s、1H)、7.08 (m、1H)、7.17 (m、1H)、7.66 (br.s、1H、NH)、7.74 (m、1H)、9.21 (br.s、1H、NH)。

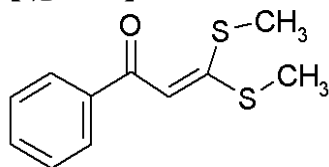
【0086】

実施例4a

3,3ービス(メチルスルファニル)ー1ーフェニルー2ープロペンー1ーオン

30

【化12】



【0087】

トルエン250mlに、アセトフェノン5g (41.6mmol)、水素化ナトリウム3.33g (60%、83.2mmol) および二硫化炭素3.8ml (62.4mmol) を溶かす。室温で10mlのN,Nージメチルホルムアミドを30分間で滴下する。この混合物を氷浴で冷却し、ヨウ化メチル7.8ml (125mmol) を滴下した後に、氷浴中で1時間攪拌する。この混合物をトルエン100mlで希釈し、注意深く氷水に注入する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用HPLC (RP18カラム; 溶出液: アセトニトリルー水の勾配) で精製して、3,3ービス(メチルスルファニル)ー1ーフェニルー2ープロペンー1ーオン3.3g (理論量の35%)を得る。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ 2.49 (s、3H、DMSO下)、2.66 (s、3H)、6.88 (s、1H)、7.45~7.62 (m、3H)、7.96 (m、2H)。

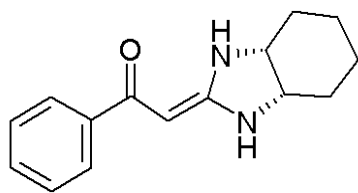
【0088】

50

実施例 5 a

2-[(rac-cis-3 a, 7 a)-オクタヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-フェニルエタノン

【化 1 3】



10

【0089】

実施例 4 a の化合物 500 mg (2.23 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 382 mg (3.34 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3 a, 7 a)-オクタヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-フェニルエタノン 340 mg (理論量の 63%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.2 ~ 1.8 (m、8 H)、3.66 (m、1 H)、3.77 (m、1 H)、5.27 (s、1 H)、7.30 ~ 7.44 (m、4 H、含 1 NH)、7.66 ~ 7.77 (m、2 H)、9.21 (s、1 H、NH)。

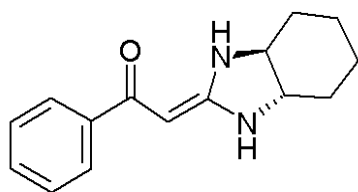
【0090】

20

実施例 6 a

2-[(rac-trans-3 a, 7 a)-オクタヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-フェニルエタノン

【化 1 4】



30

【0091】

実施例 4 a の化合物 1.0 g (4.46 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 760 mg (6.67 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3 a, 7 a)-オクタヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-フェニルエタノン 820 mg (理論量の 76%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、CDCl $_3$) : δ = 1.12 ~ 1.69 (m、4 H)、1.84 (m、2 H)、1.94 ~ 2.24 (m、2 H)、2.92 ~ 3.28 (m、2 H)、4.87 (s、1 H、NH)、5.45 (s、1 H)、7.27 ~ 7.45 (m、3 H)、7.66 ~ 7.91 (m、2 H)、9.55 (s、1 H、NH)。

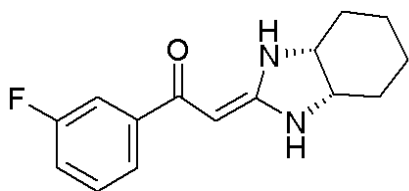
40

【0092】

実施例 7 a

2-[(rac-cis-3 a, 7 a)-オクタヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン

【化 15】



【0093】

1-(3-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 350 mg (1.44 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 250 mg (2.16 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン 230 mg (理論量の 62%) を得る。

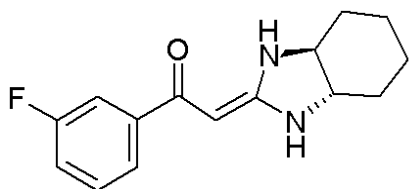
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.11 ~ 1.84 (m, 8H)、3.56 ~ 3.90 (m, 2H)、5.26 (s, 1H)、7.19 (m, 1H)、7.29 ~ 7.62 (m, 3H + s, 1H, NH)、9.19 (s, 1H, NH)。

【0094】

実施例 8 a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン

【化 16】



【0095】

1-(3-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 g (4.13 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 710 mg (6.2 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン 839 mg (理論量の 78%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.15 ~ 1.56 (m, 4H)、1.75 (m, 2H)、2.02 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、2.88 ~ 3.14 (m, 2H)、5.33 (s, 1H)、7.21 (m, 2H)、7.34 ~ 7.5 (m, 2H)、7.5 ~ 7.65 (m, 1H + s, 1H, NH)、9.31 (s, 1H, NH)。

【0096】

実施例 8 a の手法と同様に、エナンチオマーとして純粋な (1S,2S)-(+)-1,2-ジアミノシクロヘキサン および (1R,2R)-(-)-1,2-ジアミノシクロヘキサン からそれぞれのエナンチオマーを合成する。

2-[(3aS,7aS)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン : 収率 : 62% ; 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -71.7^\circ$ (メタノール)

2-[(3aR,7aR)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-フルオロフェニル)エタノン : 収率 : 61% ; 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +69.5^\circ$ (メタノール)

【0097】

10

20

30

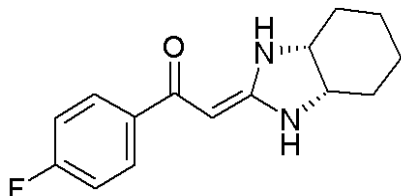
40

50

実施例 9 a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

【化17】



10

【0098】

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (2.1 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 350 mg (3.1 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-フルオロフェニル)エタノン 160 mg (理論量の 30%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.13 ~ 1.86 (m, 8 H)、3.66 (m, 1 H)、3.77 (m, 1 H)、5.24 (s, 1 H)、7.17 (m, 2 H)、7.38 (br.s, 1 H, NH)、7.76 (m, 2 H)、9.17 (s, 1 H, NH)。

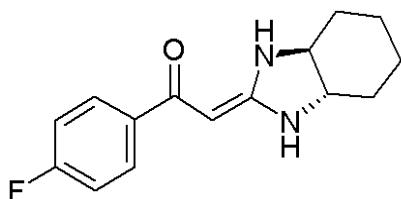
20

【0099】

実施例 10 a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

【化18】



30

【0100】

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 750 mg (3.1 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 530 mg (4.6 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-フルオロフェニル)エタノン 490 mg (理論量の 58%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.2 ~ 1.5 (m, 4 H)、1.74 (m, 2 H)、2.0 (m, 1 H)、2.16 (m, 1 H)、2.88 ~ 3.1 (m, 2 H)、5.31 (s, 1 H)、7.18 (m, 2 H)、7.55 (s, 1 H, NH)、7.77 (m, 2 H)、9.29 (br.s, 1 H, NH)。

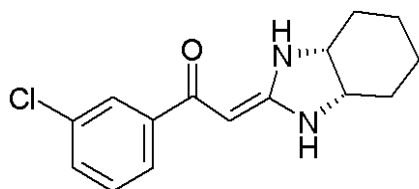
40

【0101】

実施例 11 a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-クロロフェニル)エタノン

【化 19】



【0102】

1-(3-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (1.9 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 330 mg (2.9 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-クロロフェニル)エタノン 240 mg (理論量の 45%) を得る。

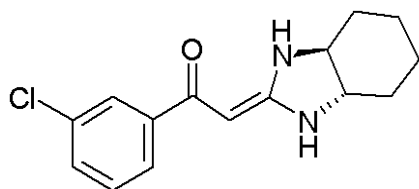
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.1 ~ 1.9 (m, 8H)、3.56 ~ 3.9 (m, 2H)、5.25 (s, 1H)、7.32 ~ 7.55 (m, 3H)、7.58 ~ 7.76 (m, 2H)、9.17 (s, 1H, NH)。

【0103】

実施例 12a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-クロロフェニル)エタノン

【化 20】



【0104】

1-(3-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 g (3.9 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 660 mg (5.8 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-クロロフェニル)エタノン 705 mg (理論量の 66%) を得る。

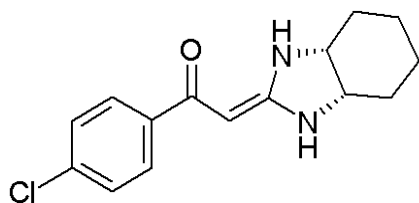
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.15 ~ 1.5 (m, 4H)、1.75 (m, 2H)、2.02 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、2.88 ~ 3.13 (m, 2H)、5.33 (s, 1H)、7.36 ~ 7.49 (m, 2H)、7.61 (s, 1H, NH)、7.63 ~ 7.73 (m, 2H)、9.29 (s, 1H, NH)。

【0105】

実施例 13a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-クロロフェニル)エタノン

【化 21】



10

20

30

40

50

【0106】

1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (1.9 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 330 mg (2.9 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-クロロフェニル)エタノン 315 mg (理論量の 59%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.17 ~ 1.87 (m、8 H)、3.67 (m、1 H)、3.78 (m、1 H)、5.29 (s、1 H)、7.36 ~ 7.50 (m、2 H + s、1 H、NH)、7.67 ~ 7.77 (m、2 H)、9.18 (s、1 H、NH)。

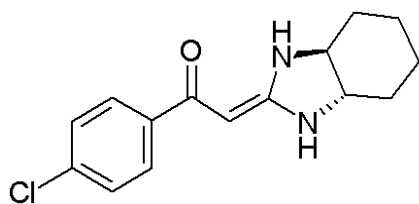
10

【0107】

実施例 14 a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-クロロフェニル)エタノン

【化 2 2】



20

【0108】

1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 g (3.9 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 660 mg (5.8 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(4-クロロフェニル)エタノン 816 mg (理論量の 76%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、CDCl₃) : δ = 1.18 ~ 1.7 (m、4 H)、1.86 (m、2 H)、2.0 ~ 2.23 (m、2 H)、3.0 ~ 3.29 (m、2 H)、4.83 (s、1 H、NH)、5.39 (s、1 H)、7.33 (m、2 H)、7.76 (s、1 H、NH)、9.53 (s、1 H、NH)。

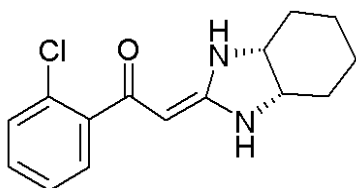
30

【0109】

実施例 15 a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-クロロフェニル)エタノン

【化 2 3】



40

【0110】

1-(2-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (1.9 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 330 mg (2.9 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-クロロフェニル)エタノン 3

50

54 mg (理論量の66%)を得る。

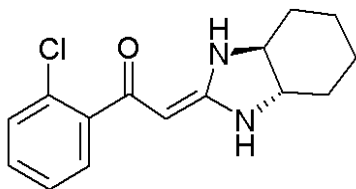
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.1 \sim 1.85$ (m、8 H)、
3.66 (m、1 H)、3.78 (m、1 H)、4.74 (s、1 H)、7.29 (m、2 H)
)、7.36 (m、2 H)、7.45 (s、1 H、NH)、8.93 (s、1 H、NH)。

【0111】

実施例 16 a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリ
デン]-1-(2-クロロフェニル)エタノン

【化24】



10

【0112】

1-(2-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-
オン 1.0 g (3.9 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 66
0 mg (5.8 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24時間還流する。冷却し、形
成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オク
タヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-クロロフェニル)エタ
ノン 881 mg (理論量の82%)を得る。

20

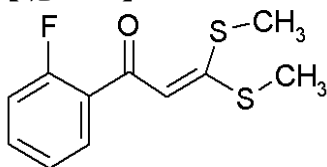
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.14 \sim 1.53$ (m、4 H)、
1.74 (m、2 H)、2.0 (m、1 H)、2.18 (m、1 H)、2.87~3.12
(m、2 H)、4.80 (s、1 H)、7.24~7.42 (m、4 H)、7.62 (s、1
H、NH)、9.07 (s、1 H、NH)。

【0113】

実施例 17 a

1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-
オン

【化25】



30

【0114】

トルエン 250 ml に、1-(2-フルオロフェニル)エタノン 10.6 g (76.5 mm
ol)、水素化ナトリウム 6.12 g (60%、153 mmol) および二硫化炭素 6.9
ml (115 mmol) を溶かす。室温で 20 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを 3
0 分間で滴下する。この混合物を氷浴で冷却し、ヨウ化メチル 14.3 ml (230 mm
ol) を滴下した後に、氷浴中で 1 時間攪拌する。この混合物をトルエン 100 ml で希
釈し、注意深く氷水に注入する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減
圧濃縮する。粗製物を調製用 MPLC (Biotage シリカカラム；溶出液：シクロヘキサン
-酢酸エチルの勾配) で精製して、1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルス
ルファニル)-2-プロペン-1-オン 6.1 g (理論量の29%；純度88%)を得る。
この生成物は 2-プロパノールで洗い、さらに精製することなく使用する。

40

LC-MS (MHz 2 Q) : $R_t = 4.28$ min.

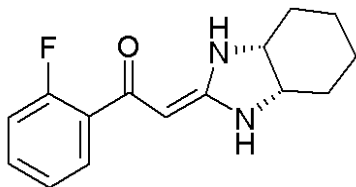
【0115】

実施例 18 a

50

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-フルオロフェニル)エタノン

【化26】



【0116】

10

実施例17aの化合物500mg(1.8mmol)およびcis-1,2-ジアミノシクロヘキサン311mg(2.7mmol)をトルエン25mlに溶かし、24時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-フルオロフェニル)エタノン422mg(理論量の89%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.07~1.95 (m、8H)、3.53~3.93 (m、2H)、5.13 (s、1H)、7.02~7.27 (m、2H)、7.29~7.45 (m、1H)、7.54 (s、1H、NH)、7.68 (m、1H)、9.11 (s、1H、NH)。

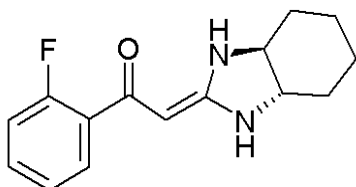
【0117】

20

実施例19a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-フルオロフェニル)エタノン

【化27】



【0118】

30

実施例17aの化合物500mg(1.8mmol)およびrac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン311mg(2.7mmol)をトルエン25mlに溶かし、24時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-フルオロフェニル)エタノン330mg(理論量の68%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.1~1.57 (m、4H)、1.58~1.87 (m、2H)、2.0 (m、1H)、2.17 (m、1H)、2.80~3.17 (m、2H)、5.19 (s、1H)、7.05~7.29 (m、2H)、7.30~7.48 (m、1H)、7.55~7.81 (s、1H、NH+m、1H)、9.23 (s、1H、NH)。

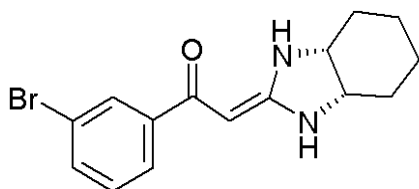
40

【0119】

実施例20a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-ブロモフェニル)エタノン

【化 2 8】



【0 1 2 0】

1-(3-ブロモフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (1.7 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 280 mg (2.5 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-ブロモフェニル)エタノン 400 mg (理論量の 76%) を得る。

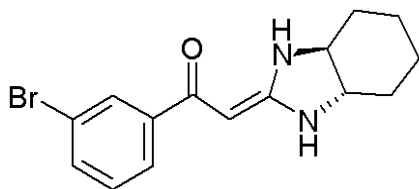
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.1 ~ 1.9 (m, 8H)、3.55 ~ 3.91 (m, 2H)、5.24 (s, 1H)、7.34 (m, 1H)、7.45 (s, 1H, NH)、7.56 (m, 1H)、7.69 (m, 1H)、7.84 (m, 1H)、9.15 (s, 1H, NH)。

【0 1 2 1】

実施例 2 1 a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-ブロモフェニル)エタノン

【化 2 9】



【0 1 2 2】

1-(3-ブロモフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 g (3.9 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 660 mg (5.8 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3-ブロモフェニル)エタノン 870 mg (理論量の 82%) を得る。

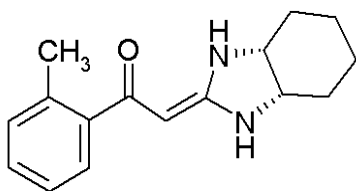
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.17 ~ 1.5 (m, 4H)、1.75 (m, 2H)、2.01 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、2.85 ~ 3.13 (m, 2H)、5.32 (s, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.61 (s, 1H, NH)、7.70 (m, 1H)、7.84 (m, 1H)、9.28 (s, 1H, NH)。

【0 1 2 3】

実施例 2 2 a

2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-メチルフェニル)エタノン

【化 3 0】



【0 1 2 4】

1-(2-メチルフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (2.1 mmol) および cis-1,2-ジアミノシクロヘキサン 360 mg (3.1 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-cis-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-メチルフェニル)エタノン 300 mg (理論量の 55%) を得る。

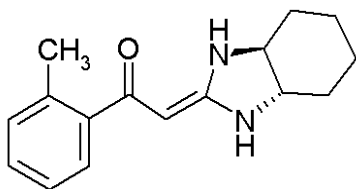
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.2 ~ 1.83 (m、8H)、2.32 (s、3H)、3.63 (m、1H)、3.77 (m、1H)、4.74 (s、1H)、7.05 ~ 7.27 (m、4H)、7.31 (s、1H、NH)、9.04 (s、1H、NH)。

【0 1 2 5】

実施例 23a

2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-メチルフェニル)エタノン

【化 3 1】



【0 1 2 6】

1-(2-メチルフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 g (4.2 mmol) および rac-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 720 mg (6.3 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-[(rac-trans-3a,7a)-オクタヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(2-メチルフェニル)エタノン 303 mg (理論量の 28%) を得る。

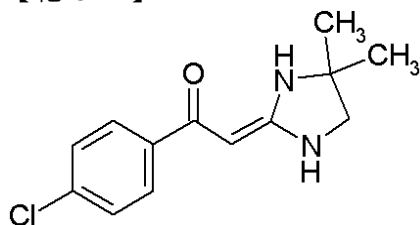
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、CDCl $_3$) : δ = 1.2 ~ 1.71 (m、4H)、1.85 (m、2H)、2.04 (m、1H)、2.15 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.97 ~ 3.29 (m、2H)、4.79 (s、1H、NH)、5.02 (s、1H)、7.07 ~ 7.23 (m、3H)、7.34 (m、1H)、9.43 (s、1H、NH)。

【0 1 2 7】

実施例 24a

(2Z)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4,4-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)エタノン

【化 3 2】



【0 1 2 8】

1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 734 mg (2.84 mmol) および 2-メチル-1,2-プロパンジアミン 300 mg (3.4 mmol) をトルエン 4 ml に溶かし、16 時間還流する。減圧下に溶媒を除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカ; 溶出液: ジクロロメタン: メタノール 40:1)により精製して (2Z)-1-(4-クロロフェニル)-2-(4,4-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)エタノン 559 mg (理論量の 79%) を得る。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.42$ (s, 3H)、 1.69 (s, 3H)、 3.34 (s, 1H)、 3.50 (s, 1H)、 4.55 (d, 1H)、 4.26 (d, 1H)、 7.32 (m, 2H)、 7.75 (dd, 2H)、 9.53 (b r . d, 1H)。

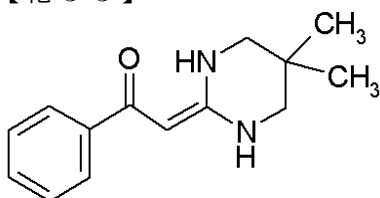
【0 1 2 9】

20

実施例 25 a

2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)-1-フェニルエタノン

【化 3 3】



30

【0 1 3 0】

3,3-ビス(メチルスルファニル)-1-フェニル-2-プロペン-1-オン 210 mg (0.94 mmol) および 1,3-ジアミノ-2,2-ジメチルプロパン 110 mg (1.12 mmol) をトルエン 15 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)-1-フェニルエタノン 148 mg (理論量の 68%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s, 6H)、 $2.93 \sim 3.17$ (m, 4H)、 4.72 (b r . s, 1H, NH)、 5.11 (s, 1H)、 7.35 (m, 3H)、 7.80 (m, 2H)、 11.45 (b r . s, 1H, NH)。

LC-MS (B): $R_t = 1.13$ min.; MS (ESI pos): $m/z = 231$ (M + H) $^+$ 。

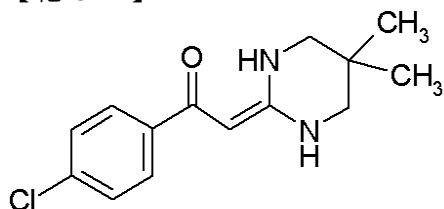
40

【0 1 3 1】

実施例 26 a

1-(4-クロロフェニル)-2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン

【化 3 4】



1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 200 mg (0.77 mmol) および 1,3-ジアミノ-2,2-ジメチルプロパン 95 mg (0.93 mmol) をトルエン 15 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 1-(4-クロロフェニル)-2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン 136 mg (理論量の 67%) を得る。

10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.09 (s, 6H)、2.93 ~ 3.17 (m, 4H)、4.76 (br.s, 1H, NH)、5.06 (s, 1H)、7.31 (d, 2H)、7.73 (d, 2H)、11.38 (br.s, 1H, NH)。

LC-MS (B) : R_t = 2.22 min.; MS (ESI pos) : m/z = 265 ($M+H$)⁺。

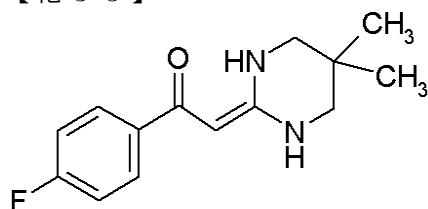
【0132】

実施例 27a

20

1-(4-フルオロフェニル)-2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン

【化 3 5】



【0133】

30

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (2.06 mmol) および 1,3-ジアミノ-2,2-ジメチルプロパン 253 mg (2.78 mmol) をトルエン 15 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って 1-(4-フルオロフェニル)-2-(5,5-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン 464 mg (理論量の 91%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.09 (s, 6H)、2.93 ~ 3.17 (m, 4H)、4.70 (br.s, 1H, NH)、5.06 (s, 1H)、7.02 (m, 2H)、7.78 (m, 2H)、11.37 (br.s, 1H, NH)。

LC-MS (B) : R_t = 1.39 min. MS (ESI pos) : m/z = 248 ($M+H$)⁺。

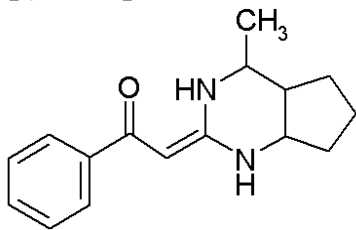
40

【0134】

実施例 28a

(2E/Z)-2-(4-メチルオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イリデン)-1-フェニルエタノン

【化 3 6】



【0135】

3,3-ビス(メチルスルファニル)-1-フェニル-2-プロペン-1-オン 250 mg (1.11 mmol) および 2-(アミノメチル)シクロペンタナミン 171 mg (1.34 mmol) をトルエン 15 ml に溶かす。リチウム-ビス(トリメチルシリル)アミド (1 N-THF 溶液、2.23 mL) を加え、この混合物を 24 時間還流する。混合物を室温に冷やし、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(2E/Z)-2-(4-メチルオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イリデン)-1-フェニルエタノン 150 mg (理論量の 53%) を得る。この立体-および位置-異性体の混合物はさらに分離することなく次工程にて使用する。

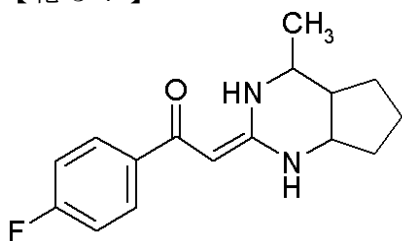
LC-MS (B) : 1) $R_t = 1.65 \text{ min.}$ MS (ESI pos) : $m/z = 256$ ($M+H$)⁺。2) $R_t = 1.94 \text{ min.}$ MS (ESI pos) : $m/z = 256$ ($M+H$)⁺。

【0136】

実施例 29a

(2E/Z)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イリデン)エタノン

【化 3 7】



【0137】

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 1.0 mg (4.13 mmol) および 2-(アミノメチル)シクロペンタナミン 635 mg (4.95 mmol) をトルエン 25 ml に溶かし、48 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って (2E/Z)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イリデン)エタノン 1.1 g (理論量の 90%) を得る。この立体-および位置-異性体の混合物はさらに分離することなく次工程にて使用する。

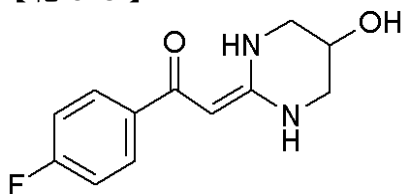
LC-MS (A) : 1) $R_t = 0.63 \text{ min.}$ MS (ESI pos) : $m/z = 275$ ($M+H$)⁺。2) $R_t = 1.67 \text{ min.}$ MS (ESI pos) : $m/z = 275$ ($M+H$)⁺。

【0138】

実施例 30a

(rac)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン

【化 3 8】



【0 1 3 9】

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 500 mg (2.06 mmol) および 1,3-ジアミノ-2-プロパノール 205 mg (2.27 mmol) をトルエン 15 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って (rac)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)エタノン 454 mg (理論量の 91%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 2.9 ~ 3.5 (m, br, 4H)、3.98 (m, 1H)、5.05 (s, 1H)、5.23 (s, br., 1H, OH)、7.12 (m, 2H)、7.27 (s, br., 1H, NH)、7.68 (m, 2H)、11.05 (br.s, 1H, NH)。

LC-MS (B) : R_t = 0.72 min. MS (ESI pos) : m/z = 237 ($M+H$) $^+$ 。

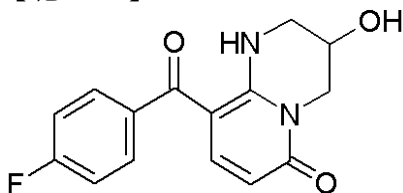
20

【0 1 4 0】

実施例 3 1 a

(rac)-9-(4-フルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン

【化 3 9】



30

【0 1 4 1】

プロピオン酸 200 mg (2.88 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 560 mg (3.46 mmol) をテトラヒドロフラン 25 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 30 a の化合物 450 mg (1.92 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac)-9-(4-フルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン 205 mg (理論量の 35%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.41 (m, 1H)、3.56 (m, 2H)、4.19 (m, 1H)、4.29 (m, 1H)、5.42 (d, br, 1H)、5.57 (d, 1H)、7.24 ~ 7.38 (d, 1H+m, 2H)、7.50 (m, 2H)、10.92 (s, br, 1H, NH)。

LC-MS (B) : R_t = 3.10 min. MS (ESI pos) : m/z = 289 ($M+H$) $^+$ 。

40

【0 1 4 2】

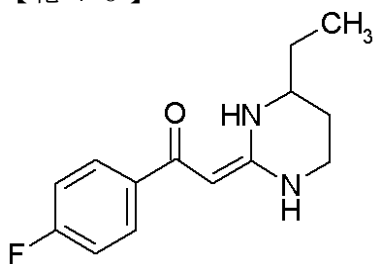
実施例 3 2 a

(2E/Z)-2-(4-エチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)-1-(4

50

ーフルオロフェニル)エタノン

【化 40】



10

【0143】

1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン 536 mg (2.21 mmol) および 1,3-ジアミノペンタン 251 mg (2.65 mmol) をトルエン 15 ml に溶かし、24 時間還流する。冷却し、形成した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗って (2E/Z)-2-(4-エチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン 540 mg (理論量の 98%) を得る。

LC-MS (A) : $R_t = 1.30 \text{ min.}$ MS (ESI pos) : $m/z = 249$ ($M + H$)⁺。

【0144】

20

以下の実施例は上記の実施例 1 A の手法に従い調製した。

【表 2】

実施例番号		出発物質	¹ H-NMR
33a		1-(2-メトキシフェニル)エタノン	
34a		1-(3-メトキシフェニル)エタノン	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2.54 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H).
35a		1-(2-ナフチル)-エタノン	(300MHz, CDCl ₃): δ = 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.82-7.92 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).
36a		1-(3-ニトロフェニル)エタノン	(300MHz, CDCl ₃): δ = 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.71 (s, 1H).
37a		1-(4-メチルフェニル)-エタノン	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.37 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.87 (m, 2H).
38a		1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノン	(300MHz, CDCl ₃): δ = 2.49 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 2H, under CDCl ₃), 7.38 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).

10

20

30

40

【表 3】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
39a		1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エタノン	
40a		1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-エタノン	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.50 (s, 3H, under DMSO), 2.69 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.16 (m, 1H).
41a		1-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-エタノン	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.50 (s, 3H, under DMSO), 2.69 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.27 (m, 1H).
42a		N-(5-アセチル-2-フルオロフェニル)-アセトアミド	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.07 (s, 3H), 2.49 (s, 3H, under DMSO), 2.65 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 10.11 (s, 1H, NH).
43a		1-(3-メトキシ-4-フルオロフェニル)-エタノン	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.48 (s, 3H, under DMSO), 2.67 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H).

10

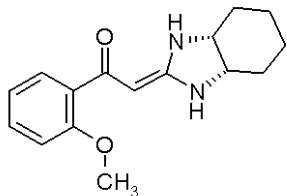
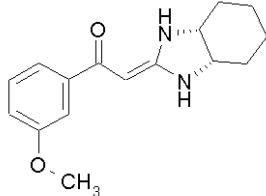
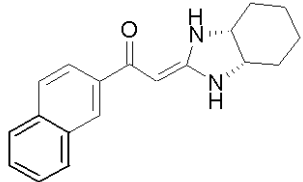
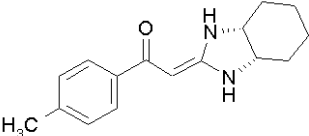
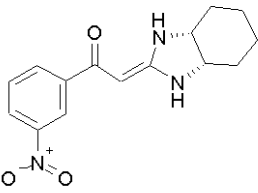
20

30

【0146】

以下の実施例は上記の実施例 2 A、3 A および 26 A の手法に従い調製した。

【表 4】

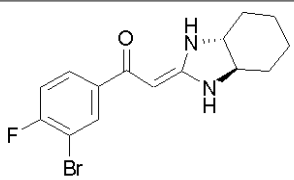
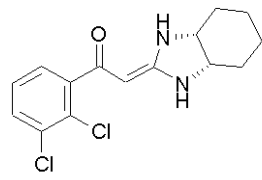
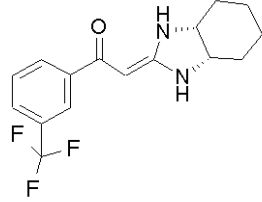
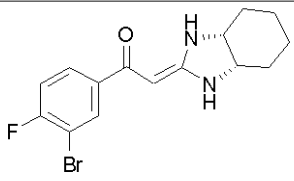
実施例番号		出発物質	¹ HNMR
43a	 rac	33a	(300MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1.1-1.8 (m, 8H), 3.61 (m, 1H), 3.70-3.82 (s, 3H+m, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H+s, 1H, NH), 7.45 (m, 1H), 9.08 (s, 1H, NH).
44a	 rac	34a	(300MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1.1-1.9 (m, 8H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (s, 3H+m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.41 (s, 1H, NH), 9.19 (s, 1H, NH).
45a	 rac	35a	(300MHz, CDCl ₃) : δ = 1.2-1.9 (m, 8H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.53 (br. s, 1H, NH), 5.56 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.87-7.99 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.54 (br. s, 1H, NH).
46a	 rac	37a	(300MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1.2-1.8 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.31 (s, 1H, NH), 7.61 (m, 2H), 9.18 (s, 1H, NH).
47a	 rac	36a	(300MHz, CDCl ₃) : δ = 1.2-1.9 (m, 8H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.64 (br. s, 1H, NH), 5.43 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 9.45 (br. s, 1H, NH).

10

20

30

【表 5】

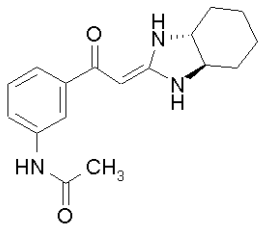
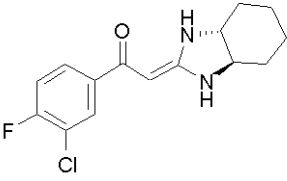
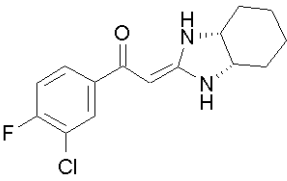
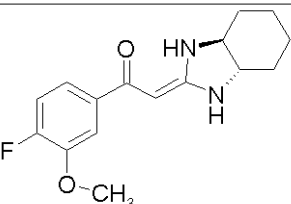
実施例番号		出発物質	¹ HNMR
48a	 rac	41a	(300MHz, DMSO-d ₈): δ = 1.12–1.56 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.85–3.15 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.62 (s, 1H, NH), 7.75 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 9.26 (br. s, 1H, NH).
49a	 rac	38a	(300MHz, DMSO-d ₈): δ = 1.1–1.9 (m, 8H), 3.55–3.89 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 7.2–7.4 (m, 2H + s, 1H, NH), 7.55 (m, 2H), 8.88 (s, 1H, NH).
50a	 rac	39a	(300MHz, DMSO-d ₈): δ = 1.1–1.8 (m, 8H), 3.69 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.53 (s, 1H, NH), 7.64 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 9.19 (s, 1H, NH).
51a	 rac	41a	(300MHz, DMSO-d ₈): δ = 1.1–1.9 (m, 8H), 3.55–3.95 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (s, 1H, NH), 7.75 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 9.13 (s, 1H, NH).

10

20

30

【表 6】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
52a	 rac	42a	LC-MS (A): R _t = 2.70 min. MS(ESIpos): 300 (M+H) ⁺
53a	 rac	40A	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.2–1.5 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (s, 1H, NH), 7.72 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 9.26 (br. s, 1H, NH).
54a	 rac	40A	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.15–1.8 (m, 8H), 3.67 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (s, 1H, NH), 7.71 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 9.14 (s, 1H, NH).
55a	 (5aS, 9aS)	43A	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.2 – 1.5 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.88 – 3.1 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 9.29 (br. s, 1H, NH).

10

20

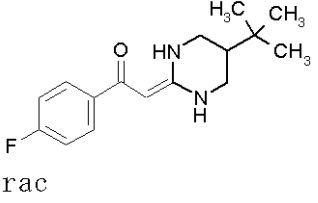
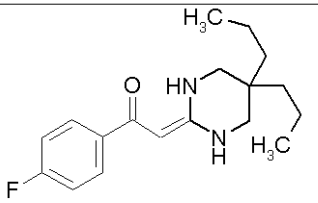
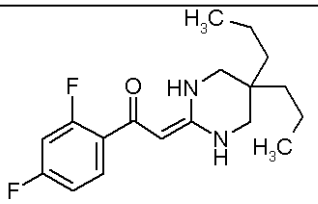
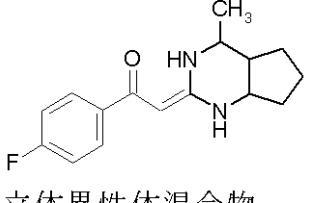
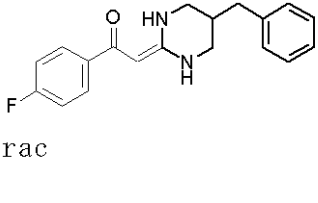
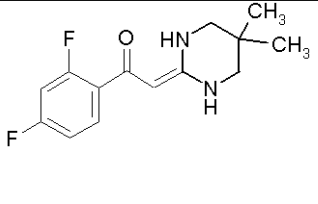
30

40

50

【 0 1 4 9 】

【 表 7 】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
56a	 rac	1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン	(200MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.91 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.35 (m, 2H, under H ₂ O), 5.06 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.44 (s, 1H, NH), 7.69 (m, 2H), 11.07 (br. s, 1H, NH).
57a		1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチル-スルファニル)-2-プロペン-1-オン	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.88 (m, 6H), 1.24 (m, 8H), 2.99 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (s, 1H, NH), 7.70 (m, 2H), 11.04 (br. s, 1H, NH).
58a		1A	LC-MS (C): R _t = 2.10min. MS(ESIpos): 323 (M+H) ⁺
59a	 立体異性体混合物	1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチル-スルファニル)-2-プロペン-1-オン	HPLC (D): R _t = 3.72 min. MS(ESIpos): 275 (M+H) ⁺
60a	 rac	1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ビス(メチル-スルファニル)-2-プロペン-1-オン	HPLC (D): R _t = 4.19 min. MS(ESIpos): 311 (M+H) ⁺
61a		1A	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.98 (m, 6H), 2.94 (m, 4H), 4.97 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.51 (br. s, 1H, NH), 7.67-7.80 (m, 1H), 11.01 (br. s, 1H, NH).

10

20

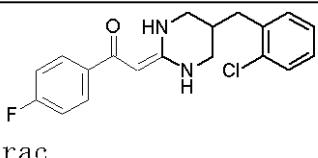
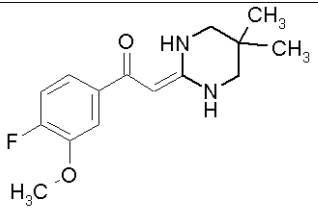
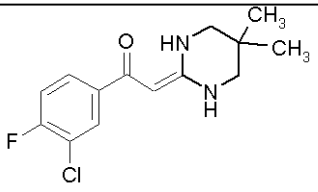
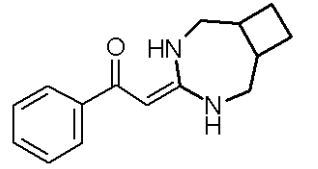
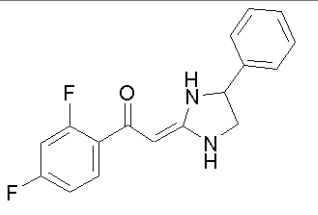
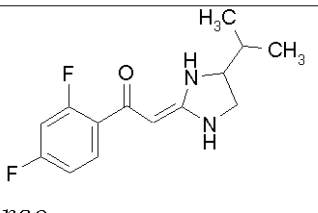
30

40

【 0 1 5 0 】

50

【表 8】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
62a	 rac	1-(4-フルオ ロフェニル) -3,3-ビス(メ チル-スル ファニル)-2 -プロペン-1 -オン	LC-MS (C): R _t = 1.93mi n. MS(ESIpos): 345 (M+H) ⁺
63a		43A	(200MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.97 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.05-7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 1H + br. s, 1H, NH), 11.1 (br. s, 1H, NH).
64a		40A	(400MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.97 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H, NH), 7.63 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 11.0 (br. s, 1H, NH).
65a	 立体異性体混合物	3,3-ビス(メ チル-スル ファニル)-1- フェニル-2- プロペン-1- オン	LC-MS (A): R _t = 1.19mi n. MS(ESIpos): 243 (M+H) ⁺
66a	 rac	1A	LC-MS (D): R _t = 1.83 m in. MS(ESIpos): 301 (M+H) ⁺
67a	 rac	1A	LC-MS (A): R _t = 4.24 mi n. MS(ESIpos): 267 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0151】

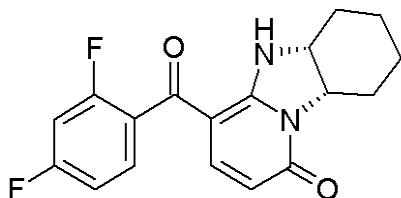
製造例

実施例 1

(rac-cis-5a, 9a) - 4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

50

【化 4 1】



【0 1 5 2】

プロピオン酸 85 mg (1.2 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 230 mg (1.4 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 2 a の化合物 223 mg (0.8 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 100 mg (理論量の 44%) を得る。

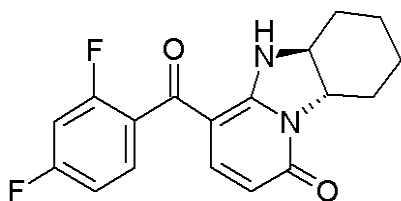
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.2 ~ 1.8 (m、5H)、1.85 (m、1H)、2.11 (m、1H)、2.43 (m、1H)、4.23 (m、1H)、4.63 (m、1H)、5.75 (d、1H)、6.90 (m、1H)、6.98 (m、1H)、7.20 (d、1H)、7.39 (m、1H)、8.40 (s、1H、NH)。

【0 1 5 3】

実施例 2

(rac-trans-5a,9a)-4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 4 2】



【0 1 5 4】

プロピオン酸 85 mg (1.2 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 230 mg (1.4 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 3 a の化合物 223 mg (0.8 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-trans-5a,9a)-4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 172 mg (理論量の 65%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.15 ~ 1.95 (m、6H)、2.32 (m、1H)、3.02 (m、1H)、3.42 (m、1H)、3.66 (m、1H)、5.57 (d、1H)、7.12 (d、1H)、7.22 (m、1H)、7.39 (m、1H)、7.49 (m、1H)、9.31 (s、1H、NH)。

ラセミ体は調製用 HPLC (Daicel Chiralpak AD、溶出液：イソヘキササン-エタノール、v/v 30 : 70) によりエナンチオマーに分割する。

【0 1 5 5】

実施例 2-1

10

20

30

40

50

(5 a S, 9 a S) - 4 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロピリド [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 (5 H) - オン:

$R_t = 5.64 \text{ min.}$ e.e. > 99.5%.

【0156】

実施例 2 - 2

(5 a R, 9 a R) - 4 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロピリド [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 (5 H) - オン:

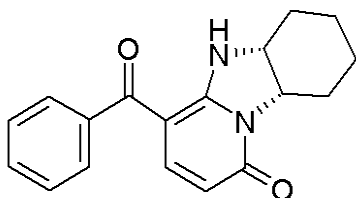
$R_t = 8.01 \text{ min.}$ e.e. > 99.5%.

【0157】

実施例 3

(rac-cis-5 a, 9 a) - 4 - ベンゾイル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロピリド [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 (5 H) - オン

【化 4 3】



【0158】

プロピオン酸 130 mg (1.9 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 370 mg (2.3 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 5 a の化合物 310 mg (1.3 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-cis-5 a, 9 a) - 4 - ベンゾイル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロピリド [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 (5 H) - オン 35 mg (理論量の 9%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.2 \sim 1.8$ (m, 6 H)、2.08 ~ 2.26 (m, 2 H)、4.13 (m, 1 H)、4.53 (m, 1 H)、5.56 (d, 1 H)、7.35 (d, 1 H)、7.45 ~ 7.60 (m, 5 H)、8.98 (s, 1 H, NH)。

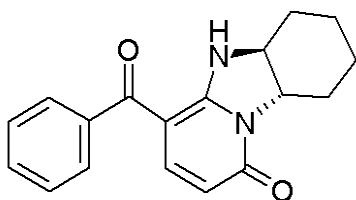
【0159】

実施例 4

(rac-trans-5 a, 9 a) - 4 - ベンゾイル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロピリド [1, 2 - a] ベンゾイミダゾール - 1 (5 H) - オン

【0160】

【化 4 4】



プロピオン酸 350 mg (5.0 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 960 mg (5.9 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 6 a の化合物 800 mg (3.3 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5 a, 9 a) - 4 -

10

20

30

40

50

ベンゾイル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 800mg (理論量の82%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.24~1.46 (m、2H)、1.53 (m、1H)、1.65 (m、1H)、1.85 (m、2H)、2.32 (m、1H)、3.04 (m、1H)、3.41 (m、1H)、3.64 (m、1H)、5.56 (d、1H)、7.34 (d、1H)、7.42~7.62 (m、5H)、9.20 (s、1H、NH)。

【0161】

ラセミ体は調製用HPLC (Daicel Chiralpak AD、溶出液：イソヘキサノール-エタノール、v/v 30:70) によりエナンチオマーに分割する。

10

(5aS,9aS)-4-ベンゾイル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン：

R_t = 6.52 min. e.e. > 99.5%。

(5aR,9aR)-4-ベンゾイル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン：

R_t = 8.34 min. e.e. > 99.5%。

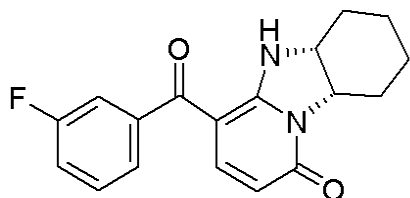
【0162】

実施例 5

(rac-cis-5a,9a)-4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

20

【化45】



【0163】

プロピオン酸 81mg (1.15mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 224mg (1.4mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例7aの化合物 200mg (0.77mmol) を加え、その混合物を24時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用HPLC (RP18カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 187mg (理論量の78%)を得る。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.17~1.62 (m、5H)、1.71 (m、1H)、2.08~2.31 (m、2H)、4.14 (m、1H)、4.54 (m、1H)、5.57 (d、1H)、7.23~7.44 (d、1H+m、3H)、7.448~7.62 (m、1H)、9.01 (s、1H、NH)。

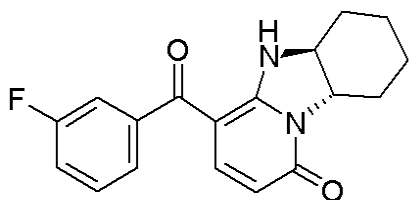
40

【0164】

実施例 6

(rac-trans-5a,9a)-4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 4 6】



【0165】

プロピオン酸 103 mg (1.47 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 286 mg (1.76 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間 10
 攪拌する。実施例 8a の化合物 250 mg (0.98 mmol) を加え、その混合物を 2
 4 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相
 を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧
 濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)
 -4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-
 a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 143 mg (理論量の 47%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.33 ~ 1.56 (m, 2H)、1.63 ~ 1.80 (m, 2H)、1.96 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、3.30 (m, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.68 (m, 1H)、5.75 (d, 1H)、7.13 ~ 7.35 (m, 3H、 CHCl_3 下)、7.5 ~ 7.65 (m, 1H + d, 1H)、9.31 (s, 1H, NH)。 20

【0166】

実施例 6 の手法同様に、エナンチオマーとして純粋な産物は、それぞれ実施例 8a のエナンチオマーとして純粋な化合物を使用し合成する。

(5aS,9aS)-4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン：収率 96% ; e.e. > 99.5%、分析用 HPLC (Daicel Chiralpak AD、溶出液：イソヘキササン-エタノール、 v/v 30 : 70) にて決定 ; R_t = 8.23 min.

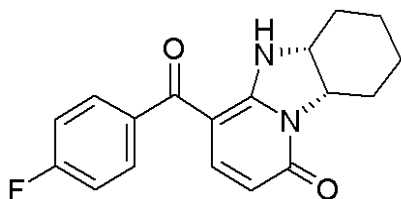
(5aR,9aR)-4-(3-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン：収率 63% ; e.e. > 99.5%、分析用 HPLC (Daicel Chiralpak AD、溶出液：イソヘキササン-エタノール、 v/v 30 : 70) にて決定 ; R_t = 22.06 min. 30

【0167】

実施例 7

(rac-cis-5aR,9aS)-4-(4-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 4 7】



【0168】

プロピオン酸 60 mg (0.92 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 180 mg (1.1 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 9a の化合物 160 mg (0.61 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。その混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水 勾配 50

により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(4-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 140mg (理論量の71%)を得る。

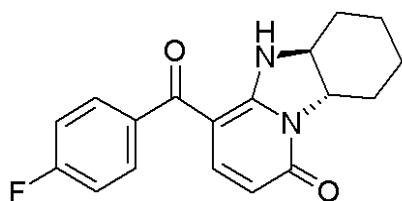
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.11~1.61 (m、5H)、1.61~1.80 (m、1H)、2.05~2.30 (m、2H)、4.13 (m、1H)、4.53 (m、1H)、5.56 (d、1H)、7.22~7.42 (d、1H+m、2H)、7.52~7.64 (m、2H)、8.97 (s、1H、NH)。

【0169】

実施例 8

(5aR,9aR)-4-(4-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 10

【化48】



【0170】

プロピオン酸 190mg (2.7mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 530mg (3.3mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例10aの化合物 470mg (1.81mmol) を加え、その混合物を24時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用HPLC (RP18カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-trans-5a,9a)-4-(4-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 237mg (理論量の42%)を得る。 20

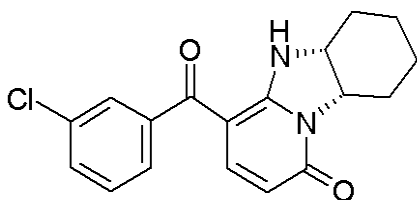
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.24~1.46 (m、2H)、1.53 (m、1H)、1.65 (m、1H)、1.80 (m、2H)、2.31 (m、1H)、3.04 (m、1H)、3.40 (m、1H)、3.64 (m、1H)、5.57 (d、1H)、7.26~7.4 (d、1H+m、2H)、7.5~7.63 (m、2H)、9.18 (s、1H、NH)。 30

【0171】

実施例 9

(rac-cis-5a,9a)-4-(3-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化49】



【0172】

プロピオン酸 90mg (1.3mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 250mg (1.6mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例11aの化合物 240mg (0.87mmol) を加え、その混合物を24時間加熱還流する。その混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧 50

濃縮する。粗製物を調製用HPLC（RP18カラム、溶出液：アセトニトリル－水勾配）により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(3-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン74mg（理論量の26%）を得る。

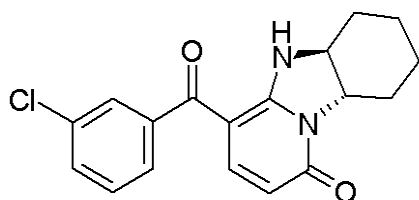
$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、DMSO- d_6 ）： δ = 1.13～1.8（m、6H）、2.07～2.31（m、2H）、4.14（m、1H）、4.54（m、1H）、5.58（d、1H）、7.32（d、1H）、7.45（m、1H）、7.49～7.56（m、2H）、7.6（m、1H）、9.02（s、1H、NH）。

【0173】

実施例10

(rac-trans-5a,9a)-4-(3-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化50】



【0174】

プロピオン酸260mg（3.7mmol）および1,1-カルボニルジイミダゾール720mg（4.4mmol）をテトラヒドロフラン30mlに溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例12aの化合物680mg（2.5mmol）を加え、その混合物を24時間加熱還流する。その混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用HPLC（RP18カラム、溶出液：アセトニトリル－水勾配）により精製し、(rac-trans-5a,9a)-4-(3-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン92mg（理論量の11%）を得る。

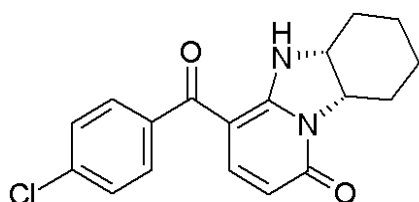
$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、DMSO- d_6 ）： δ = 1.17～1.73（m、4H）、1.80（m、2H）、2.32（m、1H）、3.04（m、1H）、3.41（m、1H）、3.64（m、1H）、5.57（d、1H）、7.30（d、1H）、7.43（m、1H）、7.47～7.56（m、2H）、7.61（m、1H）、9.20（s、1H、NH）。

【0175】

実施例11

(rac-cis-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化51】



【0176】

プロピオン酸140mg（2.0mmol）および1,1-カルボニルジイミダゾール380mg（2.3mmol）をテトラヒドロフラン30mlに溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例13aの化合物360mg（1.30mmol）を加え、その混合物を24時間加熱還流する。その混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機

10

20

30

40

50

相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用HPLC（RP18カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配）により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン167mg（理論量の39%）を得る。

¹H-NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ=1.16~1.33（m、2H）、1.33~1.48（m、1H）、1.48~1.60（m、2H）、1.62~1.76（m、1H）、2.09~2.28（m、2H）、4.12（m、1H）、4.53（m、1H）、5.56（d、1H）、7.34（d、1H）、7.55（m、4H）、9.02（s、1H、NH）。

10

【0177】

ラセミ体は調製用HPLC（Daicel Chiralpak AD、溶出液：イソヘキサノール-酢酸エチル、v/v50:50）によりエナンチオマーに分割する。

(cis-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン；R_t=5.187min
e.e.>98%

(cis-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン；R_t=5.96min
e.e.>92%

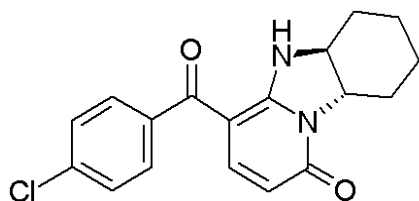
20

【0178】

実施例12

(rac-trans-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化52】



30

【0179】

プロピオン酸310mg（4.4mmol）および1,1-カルボニルジイミダゾール860mg（5.3mmol）をテトラヒドロフラン30mlに溶かし、室温で1時間攪拌する。実施例14aの化合物810mg（2.9mmol）を加え、その混合物を24時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して(rac-trans-5a,9a)-4-(4-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン590mg（理論量の61%）を得る。

40

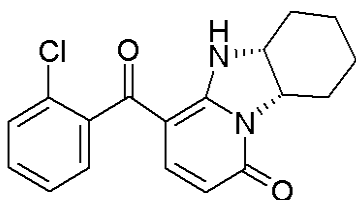
¹H-NMR（300MHz、CDCl₃）：δ=1.13~1.82（m、4H）、1.95（m、2H）、2.28（m、1H）、3.30（m、1H）、3.48（m、1H）、3.67（m、1H）、5.74（d、1H）、7.34~7.56（d、1H+m、4H）、9.18（s、1H、NH）。

【0180】

実施例13

(rac-cis-5a,9a)-4-(2-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 3】



【0181】

プロピオン酸 134 mg (1.9 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 375 mg (2.3 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 15a の化合物 355 mg (1.30 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(2-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 134 mg (理論量の 32%) を得る。

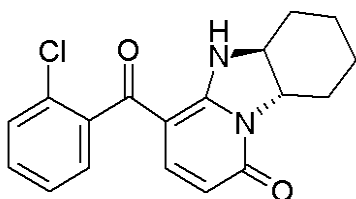
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.13 ~ 1.63 (m, 5H)、1.71 (m, 1H)、2.06 ~ 2.31 (m, 2H)、4.16 (m, 1H)、4.53 (m, 1H)、5.53 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、7.37 (m, 1H)、7.41 ~ 7.59 (m, 3H)、9.07 (s, 1H, NH)。

【0182】

実施例 14

(rac-trans-5a,9a)-4-(2-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 4】



【0183】

プロピオン酸 326 mg (4.7 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 907 mg (5.6 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 16a の化合物 860 mg (3.1 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)-4-(2-クロロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 530 mg (理論量の 52%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.12 ~ 1.95 (m, 4H)、2.33 (m, 1H)、3.02 (m, 1H)、3.43 (m, 1H)、3.66 (m, 1H)、5.53 (d, 1H)、6.90 (d, 1H)、7.22 ~ 7.66 (m, 4H)、9.32 (s, 1H, NH)。

【0184】

実施例 15

(rac-cis-5a,9a)-4-(2-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

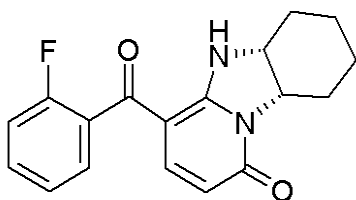
10

20

30

40

【化 5 5】



【0185】

プロピオン酸 161 mg (2.3 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 48 mg (2.8 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 18a の化合物 400 mg (1.50 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-(2-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 340 mg (理論量の 71%) を得る。

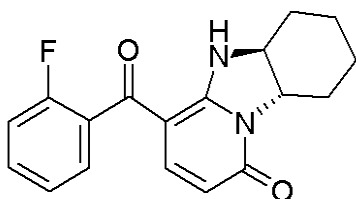
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.19 ~ 1.95 (m, 4H)、2.12 (m, 1H)、2.43 (m, 1H)、4.23 (m, 1H)、4.63 (m, 1H)、5.74 (d, 1H)、7.08 ~ 7.31 (d, 1H+m, 2H)、7.33 ~ 7.52 (m, 2H)、8.42 (s, 1H, NH)。

【0186】

実施例 16

(rac-trans-5a,9a)-4-(2-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 6】



【0187】

プロピオン酸 130 mg (1.8 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 350 mg (2.1 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 19a の化合物 310 mg (1.2 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)-4-(2-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 260 mg (理論量の 68%) を得る。

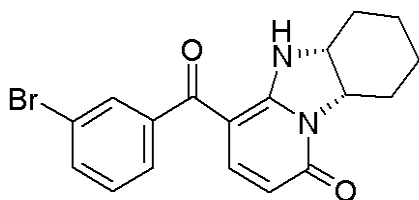
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.17 ~ 1.85 (m, 4H)、1.85 ~ 2.13 (m, 2H)、2.30 (m, 1H)、3.29 (m, 1H)、3.39 ~ 3.80 (m, 2H)、5.74 (d, 1H)、7.02 ~ 7.59 (d, 1H+m, 4H)、8.77 (s, 1H, NH)。

【0188】

実施例 17

(rac-cis-5a,9a)-4-(3-ブロモベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 7】



【0189】

プロピオン酸 130 mg (1.8 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 350 mg (2.2 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 20a の化合物 390 mg (1.2 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-cis-5a,9a)-4-(3-ブロモベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 50 mg (理論量の 11%) を得る。

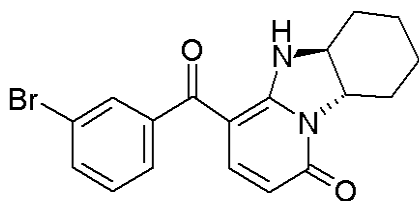
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.2 ~ 1.8 (m, 6H)、2.07 ~ 2.31 (m, 2H)、4.14 (m, 1H)、4.53 (m, 1H)、5.57 (d, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.39 ~ 7.56 (m, 2H)、7.64 (s, 1H)、7.73 (m, 1H)、9.01 (s, 1H, NH)。

【0190】

実施例 18

(rac-trans-5a,9a)-4-(3-ブロモベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 8】



【0191】

プロピオン酸 280 mg (4.0 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 770 mg (4.8 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 21a の化合物 850 mg (2.7 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)-4-(3-ブロモベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 400 mg (理論量の 39%) を得る。

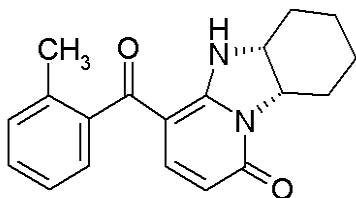
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.21 ~ 1.73 (m, 4H)、1.80 (m, 2H)、2.32 (m, 1H)、3.04 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、3.64 (m, 1H)、5.57 (d, 1H)、7.29 (d, 1H)、7.41 ~ 7.52 (m, 2H)、7.63 (m, 1H)、7.69 ~ 7.79 (m, 1H)、9.20 (s, 1H, NH)。

【0192】

実施例 19

(rac-cis-5a,9a)-4-(2-メチルベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 5 9】



【0193】

プロピオン酸 160 mg (2.2 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 430 mg (2.7 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 22a の化合物 380 mg (1.50 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-cis-5a,9a)-4-(2-メチルベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 216 mg (理論量の 47%) を得る。

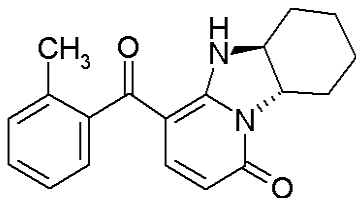
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.16 ~ 1.61 (m、4H)、1.71 (m、1H)、2.06 ~ 2.33 (m、1H + s、3H)、4.15 (m、1H)、4.52 (m、1H)、5.50 (d、1H)、6.96 (d、1H)、7.17 (m、1H)、7.21 ~ 7.40 (m、3H)、9.03 (s、1H、NH)。

【0194】

実施例 20

(rac-trans-5a,9a)-4-(2-メチルベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 6 0】



【0195】

プロピオン酸 120 mg (1.7 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 320 mg (2.0 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 23a の化合物 290 mg (1.1 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)-4-(2-メチルベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 132 mg (理論量の 38%) を得る。

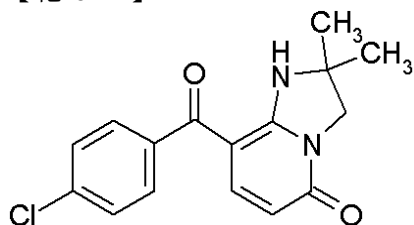
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.21 ~ 1.48 (m、2H)、1.54 (m、1H)、1.65 (m、1H)、1.8 (m、2H)、2.19 (s、2H)、2.33 (m、1H)、3.03 (m、1H)、3.43 (m、1H)、3.64 (m、1H)、5.51 (d、1H)、6.95 (d、1H)、7.15 (m、1H)、7.21 ~ 7.43 (m、3H)、9.27 (s、1H、NH)。

【0196】

実施例 21

8-(4-クロロベンゾイル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-5(1H)-オン

【化 6 1】



【0197】

プロピオン酸 87 mg (1.2 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 233 mg (1.44 mmol) をテトラヒドロフラン 4 ml に溶かし、室温で 1.5 時間攪拌する。実施例 24 a の化合物 200 mg (0.80 mmol) を加え、その混合物を 3 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルを加える。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、8-(4-クロロベンゾイル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5(1H)-オン 181 mg (理論量の 75%) を得る。

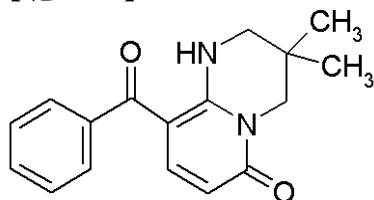
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.43 (m、6 H)、3.83 (s、2 H)、5.54 (d、1 H)、7.34 (d、1 H)、7.54 (m、4 H)、9.35 (s、1 H、NH)。

【0198】

実施例 22

9-ベンゾイル-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オン

【化 6 2】



【0199】

プロピオン酸 67 mg (0.96 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 187 mg (1.15 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 25 a の化合物 148 mg (0.64 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、9-ベンゾイル-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オン 81 mg (理論量の 43%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、CDCl₃) : δ = 1.14 (s、6 H)、3.21 (m、2 H)、3.75 (m、2 H)、5.71 (d、1 H)、7.40~7.51 (m、5 H + d、1 H)、11.29 (s、br、1 H、NH)。

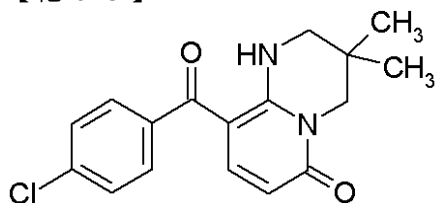
LC-MS (B) : R_t = 3.63 min. MS (ESI pos) : m/z = 283 ($M+H$)⁺。

【0200】

実施例 23

9-(4-クロロベンゾイル)-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オン

【化 6 3】



【0 2 0 1】

プロピオン酸 54 mg (0.77 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 150 mg (0.93 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 26 a の化合物 136 mg (0.51 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルから再結晶して 9-(4-クロロベンゾイル)-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン 83 mg (理論量の 51%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.14 (s, 6H)、3.21 (m, 2H)、3.75 (m, 2H)、5.72 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.42 (m, 4H)、11.23 (s, br, 1H, NH)。

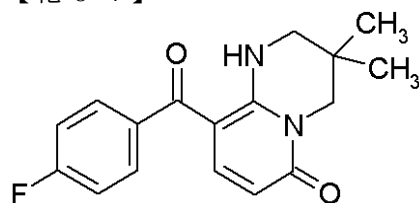
LC-MS (B) : R_t = 4.05 min. MS (ESI pos) : m/z = 316 ($M + H$)⁺。

【0 2 0 2】

実施例 24

9-(4-フルオロベンゾイル)-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン

【化 6 4】



【0 2 0 3】

プロピオン酸 190 mg (2.73 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 530 mg (3.28 mmol) をテトラヒドロフラン 25 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 27 a の化合物 450 mg (1.82 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して 9-(4-フルオロベンゾイル)-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン 400 mg (理論量の 73%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.14 (s, 6H)、3.20 (m, 2H)、3.75 (m, 2H)、5.72 (d, 1H)、7.13 (m, 2H)、7.41 (d, 1H)、7.49 (m, 2H)、11.23 (s, br, 1H, NH)。

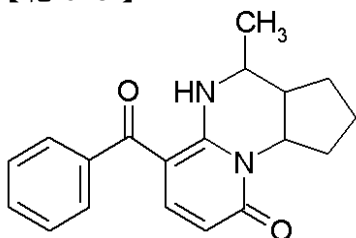
LC-MS (B) : R_t = 4.31 min. MS (ESI pos) : m/z = 301 ($M + H$)⁺。

【0 2 0 4】

実施例 25

6-ベンゾイル-4-メチル-2,3,3a,4,5,10a-ヘキサヒドロシクロペンタ [e] ピリド [1,2-a] ピリミジン-9(1H)-オン

【化 6 5】



【0205】

プロピオン酸 61 mg (0.88 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 170 mg (1.05 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 29a の異性体混合物 150 mg (0.59 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac)-6-ベンゾイル-4-メチル-2,3,3a,4,5,10a-ヘキサヒドロシクロペンタ[e]ピリド[1,2-a]ピリミジン-9(1H)-オン 10 mg (理論量の 5%) を単一の位置異性体として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.29 (d, 3H)、1.43 (m, 1H)、1.64 (m, 1H)、1.82 (m, 1H)、1.91 (m, 2H)、2.22 (m, 1H)、3.25 (m, 1H)、3.69 (m, 1H)、3.93 (m, 1H)、5.59 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.45 (m, 5H)、11.89 (s, br, 1H, NH)。

LC-MS (B) : R_t = 4.03 min. MS (ESI pos) : m/z = 309 ($M+H$)⁺。

【0206】

第 2 フラクション (収量 : 35 mg (理論量の 20%) ; LC-MS (B) : R_t = 4.14 min. MS (ESI pos) : m/z = 309 ($M+H$)⁺) は立体および位置異性体の混合物からなる。2 種のエナンチオマーとして純粋な位置異性体は調製用 HPLC (Daicel Chiralpak AD、溶出液 : イソヘキサノール-エタノール、v/v 30 : 70) により単離する。

【0207】

実施例 25-1

(ent)-6-ベンゾイル-4-メチル-2,3,3a,4,5,10a-ヘキサヒドロシクロペンタ[e]ピリド[1,2-a]ピリミジン-9(1H)-オン :

収量 : 10 mg (理論量の 5%)

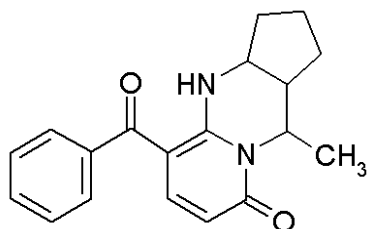
HPLC (キラル)、 R_t = 10.66 min. e.e. > 99.5%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.41 (d, 3H)、1.45~2.1 (m, 6H)、3.25 (m, 1H)、3.44~3.67 (m, 2H)、5.60 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.45 (m, 5H)、11.57 (s, br, 1H, NH)。

【0208】

実施例 25-2

【化 6 6】



(ent) - 5 - ベンゾイル - 10 - メチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 10 a - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 8 (1 H) - オン

10

収量 : 4 m g (理論量の 2 %)

H P L C (キラル)、 $R_t = 5.13 \text{ min.}$ e.e. > 99.5 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 1.32$ (d、3 H)、 $1.45 \sim 2.15$ (m、6 H)、 2.26 (m、1 H)、 3.39 (m、1 H)、 5.18 (m、1 H)、 5.71 (d、1 H)、 $7.38 \sim 7.58$ (d、1 H + m、5 H)、 11.71 (s、br、1 H、NH)。

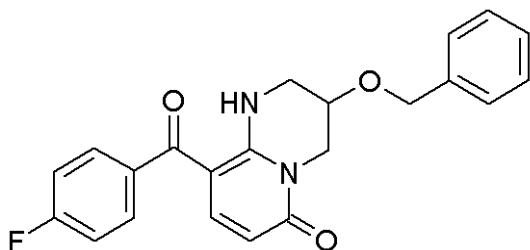
【0209】

実施例 26

(rac) - 3 - (ベンジルオキシ) - 9 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - オン

20

【化 6 7】



【0210】

30

実施例 31a の化合物 100 m g (0.35 mmol) と水素化ナトリウム (60 % パラフィン油) 17 m g (0.42 mmol) をジメチルホルムアミド 2 m l に溶かし、60 °C で 2 時間攪拌する。この混合物を室温に冷却し、これに臭化ベンジル 65 m g (0.38 mmol)、ヨウ化カリウム 5 m g (0.03 mmol) およびジメチルホルムアミド 0.7 m l からなる溶液を滴下する。混合物を 20 時間 60 °C に加熱し、室温に冷却し、減圧下に濃縮、酢酸エチルに溶かす。有機層を 1 N - 水酸化ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。粗製物を調製用 H P L C (R P 18 カラム、溶出液 : アセトニトリル - 水勾配) により精製し、(rac) - 3 - (ベンジルオキシ) - 9 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - オン 6 m g (理論量の 4.4 %) を得る。

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 3.61$ (m、2 H)、 3.69 (d、1 H)、 4.14 (m、1 H)、 $4.56 \sim 4.74$ (m、3 H)、 5.74 (d、1 H)、 7.13 (m、2 H)、 $7.29 \sim 7.40$ (m、4 H)、 $7.41 \sim 7.56$ (d、1 H + m、3 H)、 11.2 (s、br、1 H、NH)。

L C - M S (B) : $R_t = 4.44 \text{ min.}$ M S (E S I p o s) : $m/z = 379$ (M + H)⁺。

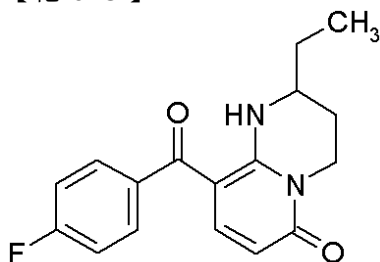
【0211】

実施例 27

(rac) - 2 - エチル - 9 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - オン

50

【化 6 8】



【0 2 1 2】

10

プロピオン酸 110 mg (1.51 mmol) および 1,1-カルボニルジイミダゾール 290 mg (1.81 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。実施例 32a の化合物 250 mg (1.01 mmol) を加え、その混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac)-2-エチル-9-(4-フルオロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-6-オン 110 mg (理論量の 36%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.03 (t, 3H)、1.45 ~ 1.83 (m, 2H+m, 1H)、2.18 (m, 1H)、3.43 ~ 3.75 (m, 2H)、4.25 (m, 1H)、5.58 (d, 1H)、7.21 ~ 7.41 (m, 2H+d, 1H)、7.53 (m, 2H)、11.21 (s, br, 1H, NH)。

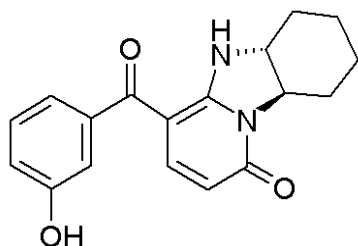
20

【0 2 1 3】

実施例 28

(rac-trans-5a,9a)-4-(3-ヒドロキシベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 6 9】



30

【0 2 1 4】

(rac-trans-5a,9a)-4-(3-メトキシベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 220 mg (0.72 mmol) をジクロロメタン 6 ml に溶かし、不活性ガス下に攪拌する。三臭化ホウ素 0.386 ml (4.1 mmol) を -78 °C で加える。添加後、冷却浴を除き、混合物を室温に戻す。この混合物を室温で 12 時間攪拌し、メタノールで反応停止させ、減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かす。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗い、濾過、乾燥して (rac-trans-5a,9a)-4-(3-ヒドロキシベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド [1,2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 152 mg (理論量の 68%) を得る。

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.15 ~ 1.95 (m, 6H)、2.31 (m, 1H)、3.04 (m, 1H)、3.43 (m, 1H, H₂O 下)、3.61 (m, 1H)、5.56 (d, 1H)、6.78 ~ 7.01 (m, 3H)、7.28 (m, 1H)、7.38 (d, 1H)、9.17 (s, 1H, NH)、9.73 (s, 1H, OH)

50

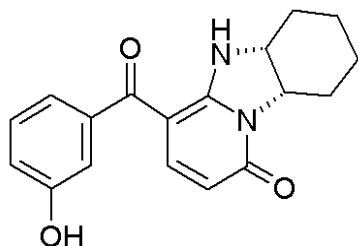
）。

【0215】

実施例 29

(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (3-ヒドロキシベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 1(5H) - オン

【化70】



10

同様の様式により、実施例 35 の化合物から出発して cis-異性体、(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (3-ヒドロキシベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 1(5H) - オンを 75% の収率で合成する。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.1 ~ 1.85 (m, 6H)、2.05 ~ 2.35 (m, 2H)、4.12 (m, 1H)、4.52 (m, 1H)、5.56 (d, 1H)、6.78 ~ 7.01 (m, 3H)、7.29 (m, 1H)、7.39 (d, 1H)、8.97 (s, 1H, NH)、9.73 (s, 1H, OH)。

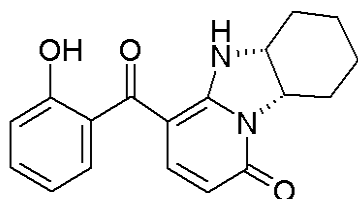
20

【0216】

実施例 30

(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (2-ヒドロキシベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 1(5H) - オン

【化71】



30

実施例 28 の化合物と同様の様式により、実施例 34 の化合物から出発して、化合物、(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (2-ヒドロキシベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール - 1(5H) - オンを 75% の収率で合成する。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.05 ~ 1.85 (m, 6H)、2.05 ~ 2.35 (m, 2H)、4.11 (m, 1H)、4.50 (m, 1H)、5.53 (d, 1H)、6.78 ~ 7.00 (m, 2H)、7.05 ~ 7.21 (m, 1H + d, 1H)、7.29 (m, 1H)、8.94 (s, 1H, NH)、9.81 (s, 1H, OH)。

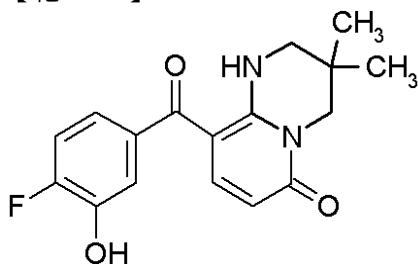
40

【0217】

実施例 31

9 - (4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル) - 3, 3-ジメチル - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン - 6-オン

【化 7 2】



実施例 28 の化合物と同様の様式により、実施例 59 の化合物から出発して、化合物、
9-(4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラ
ヒドロ-6H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-6-オンを 76% の収率で合成する

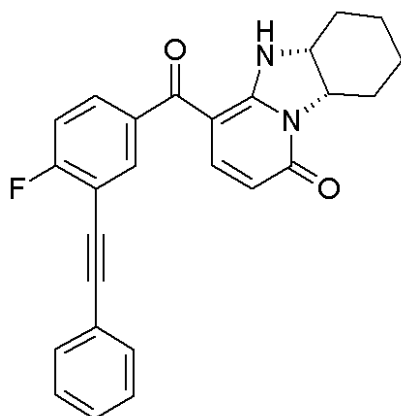
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.02 (m、6H)、3.22 (m、2H)、3.64 (m、2H)、5.57 (d、1H)、6.86 (m、1H)、7.03 (m、1H)、7.21 (m、1H)、7.39 (d、1H)、10.214 (s、1H、OH)、10.96 (s、1H、NH)。

【0218】

実施例 32

(rac-cis-5a,9a)-4-[4-フルオロ-3-(フェニルエチニル)ベンゾイル]-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

【化 7 3】



【0219】

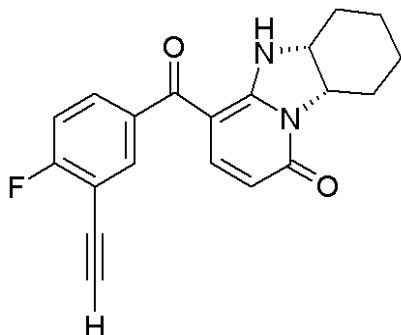
(rac-cis-5a,9a)-4-(3-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 120 mg (0.3 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 20 mg (0.03 mmol) およびヨウ化銅(I) 10 mg (0.03 mmol) をジイソプロピルアミン 7 ml とテトラヒドロフラン 3 ml に不活性雰囲気下に溶解する。フェニルアセチレン 120 mg (1.2 mmol) を室温で滴下する。混合物を 12 時間還流し、室温に冷却し、珪藻土上濾過する。濾液を減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a,9a)-4-[4-フルオロ-3-(フェニルエチニル)ベンゾイル]-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 58 mg (理論量の 48%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、DMSO- d_6) : δ = 1.1~1.85 (m、6H)、2.05~2.35 (m、2H)、4.13 (m、1H)、4.55 (m、1H)、5.59 (d、1H)、7.2~7.9 (m、8H+d、1H)、9.03 (s、1H、NH)。

【0220】

実施例 33

(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (3-エチニル-4-フルオロベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン
【化74】



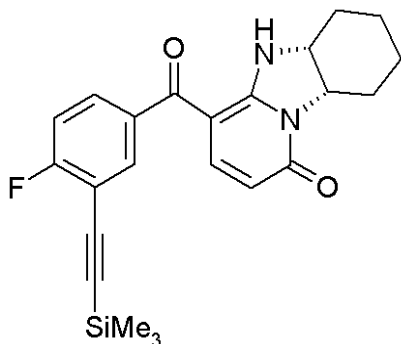
10

【0221】

実施例 33-1

(rac-cis-5a, 9a) - 4 - {4-フルオロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾイル} - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン
【化75】

20



30

【0222】

実施例 44 の化合物 350 mg (0.88 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) 60 mg (0.09 mmol) およびヨウ化銅 (I) 20 mg (0.09 mmol) をジイソプロピルアミン 10 ml とジオキサン 6 ml に不活性雰囲気下に溶解する。トリメチルシリルアセチレン 350 mg (3.5 mmol) を室温で滴下する。混合物を 50 °C で 12 時間攪拌し、室温に冷却し、珪藻土上濾過する。濾液を減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a, 9a) - 4 - {4-フルオロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾイル} - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 236 mg (理論量の 63%) を得る。

40

MS (ESI pos) : m/z = 409 (M+H)⁺

HPLC (D) : R_t = 5.16 min.

【0223】

(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (3-エチニル-4-フルオロベンゾイル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン

実施例 33-1 の化合物 236 mg (0.58 mmol) を 1M-フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 5 ml に溶かし、室温で 12 時間攪拌する。混合物を減圧濃縮する。粗製物を調製用 HPLC (RP18 カラム、溶出液：アセトニトリル-水勾配) により精製し、(rac-cis-5a, 9a) - 4 - (3-エチニル-4-フルオロ

50

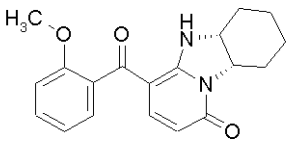
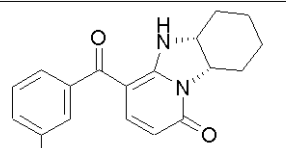
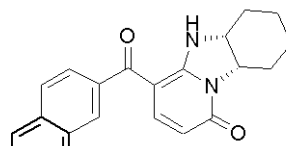
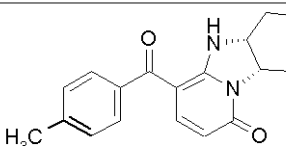
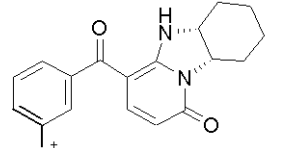
ベンゾイル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール-1(5H)-オン 92mg (理論量の47%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.15-1.8$ (m, 6H)、 $2.05-2.35$ (m, 2H)、 4.12 (m, 1H)、 4.54 (m, 1H)、 4.58 (s, 1H)、 5.57 (d, 1H)、 7.33 (d, 1H)、 7.42 (m, 1H)、 7.59 (m, 1H)、 7.65 (m, 1H)、 8.98 (s, 1H, NH)。

【0224】

以下の実施例は上記の実施例1の手法に従い調製した。

【表9】

実施例番号		出発物質	$^1\text{HNMR}$
34	 rac	43A	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 6H), $2.05-2.3$ (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.15 (m, 1H + d, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.93 (s, 1H, NH).
35	 rac	34A	(300MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 6H), $2.05-2.3$ (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), $7.33-7.45$ (m, 1H + d, 1H), 8.97 (s, 1H, NH).
36	 rac	35A	(200MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.05-1.85$ (m, 6H), $2.05-2.35$ (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), $7.91-8.20$ (m, 4H), 9.05 (s, 1H, NH).
37	 rac	37a	(500MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19-1.35$ (m, 1H), $1.35-1.48$ (m, 1H), $1.51-1.77$ (m, 3H), $1.78-1.91$ (m, 1H), $2.33-2.50$ (m, 1H + s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 7.27 (m, 2H, under CDCl_3), 7.46 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.40 (s, 1H, NH).
38	 rac	47a	(300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15-1.95$ (m, 6H), 2.14 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), $8.30-8.50$ (m, 2H + s, 1H, NH).

10

20

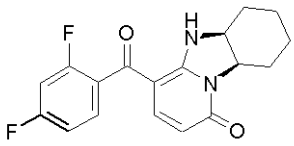
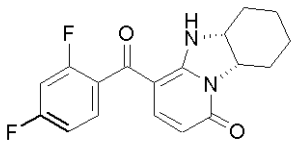
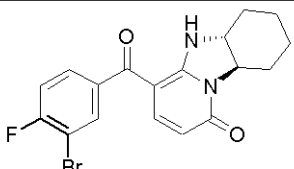
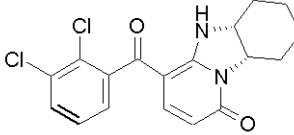
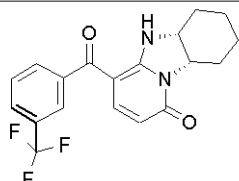
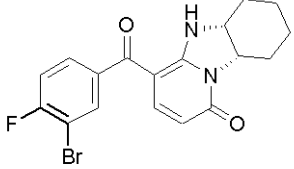
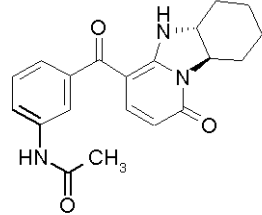
30

40

50

【 0 2 2 5 】

【 表 1 0 】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
39	 5aS, 9aR	1 のエナンチオマー	(200MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1. 1-1. 85 (m, 6H), 2. 05-2. 35 (m, 2H), 4. 15 (m, 1H), 4. 54 (m, 1H), 5. 57 (d, 1H), 7. 05-7. 65 (m, 3H+d, 1H), 9. 10 (s, 1H, NH). [α] _D ²⁵ = -97. 5° (DMSO)
40	 5aR, 9aS	1 のエナンチオマー	[α] _D ²⁵ = +83. 5° (DMSO)
41	 rac	41a	(300MHz, CDCl ₃) : δ = 1. 1-2. 15 (m, 6H), 2. 29 (m, 1H), 3. 30 (m, 1H), 3. 48 (m, 1H), 3. 67 (m, 1H), 5. 77 (d, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 39 (d, 1H), 7. 47 (m, 1H), 7. 76 (m, 1H), 8. 68 (s, 1H, NH).
42	 rac	49a	(200MHz, CDCl ₃) : δ = 1. 1-2. 0 (m, 6H), 2. 14 (m, 1H), 2. 44 (m, 1H), 4. 27 (m, 1H), 4. 64 (m, 1H), 5. 72 (d, 1H), 7. 01 (d, 1H), 7. 26 (m, 2H, under CDCl ₃), 7. 55 (m, 1H), 8. 37 (s, 1H, NH).
43	 rac	50a	(300MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1. 15-1. 85 (m, 6H), 2. 1-2. 3 (m, 2H), 4. 15 (m, 1H), 4. 55 (m, 1H), 5. 58 (d, 1H), 7. 29 (d, 1H), 7. 68-7. 84 (m, 3H), 7. 90 (m, 1H), 9. 04 (s, 1H, NH).
44	 rac	51a	(200MHz, DMSO-d ₆) : δ = 1. 1-1. 8 (m, 6H), 2. 05-2. 35 (m, 2H), 4. 12 (m, 1H), 4. 54 (m, 1H), 5. 57 (d, 1H), 7. 34 (d, 1H), 7. 40-7. 65 (m, 2H), 7. 82 (m, 1H), 9. 03 (s, 1H, NH).
45	 rac	52a	(300MHz, CDCl ₃) : δ = 1. 2-1. 8 (m, 4H), 1. 96 (m, 2H), 2. 28 (m, 1H), 3. 30 (m, 1H), 3. 48 (m, 1H), 3. 67 (m, 1H), 5. 74 (d, 1H), 7. 23 (m, 2H, under CDCl ₃), 7. 41 (m, 1H), 7. 47 (d, 1H), 7. 60 (s, 1H, NH), 7. 70 (m, 1H), 8. 72 (s, 1H, NH).

10

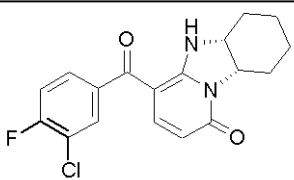
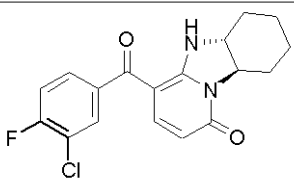
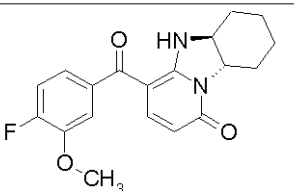
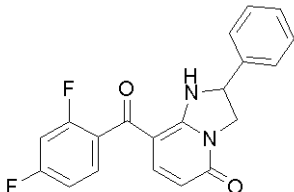
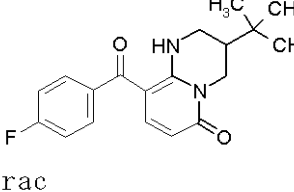
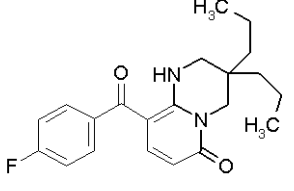
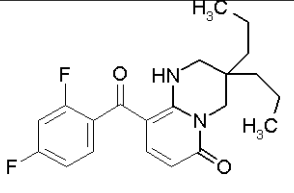
20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 1 1】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
46	 rac	54a	(200MHz, DMSO-d ₈) : δ = 1.05-1.85 (m, 6H), 2.0-2.35 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 9.03 (s, 1H, NH).
47	 rac	53a	(200MHz, DMSO-d ₈) : δ = 1.15-1.95 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 9.23 (s, 1H, NH).
48	 (5aS, 9aS)	55a	(200MHz, DMSO-d ₈) : δ = 1.24-1.90 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.52 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 9.15 (s, 1H, NH).
49	 rac	66a	(200MHz, CDCl ₃) : δ = 4.10 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.79-7.11 (m, 3H), 7.15-7.55 (m, 5H+d, 1H, under CDCl ₃), 8.90 (s, 1H, NH).
50	 rac	56a	(400MHz, DMSO-d ₈) : δ = 0.98 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.57 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H+d, 1H), 7.49 (m, 2H), 10.97 (br. s, 1H, NH).
51	 rac	57a	(300MHz, DMSO-d ₈) : δ = 0.87 (m, 6H), 1.26 (m, 8H), 3.3 (m, 2H, under H ₂ O), 3.71 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H+d, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 10.91 (br. s, 1H, NH).
52	 rac	58a	(300MHz, CDCl ₃) : δ = 0.93 (m, 6H), 1.34 (m, 8H), 3.24 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 11.11 (br. s, 1H, NH).

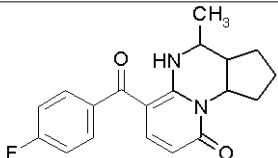
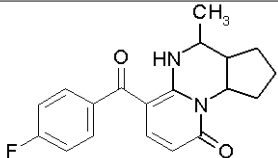
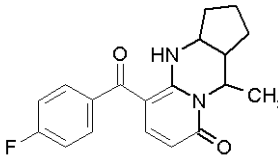
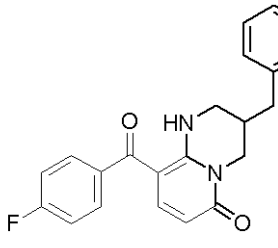
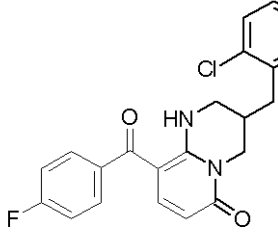
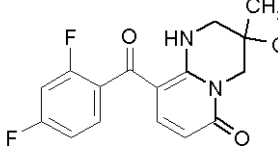
10

20

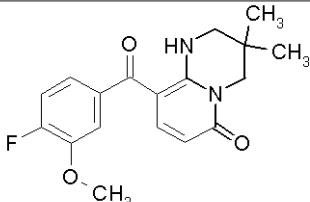
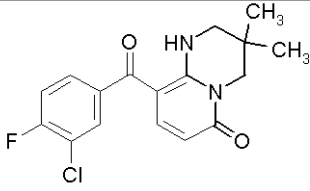
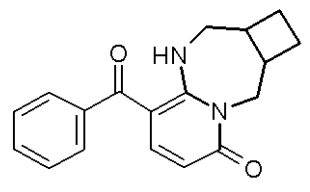
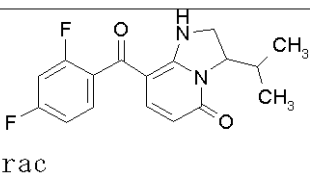
30

40

【表 1 2】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR	
53	 単一のエナンチオマー(キラル定常相の分離による)	59a	(300MHz, CDCl ₃): δ = 1.29 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.74-2.02 (m, 3H under H ₂ O), 2.22 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 11.81 (br. m, 1H, NH).	10
54	 単一のエナンチオマー(キラル定常相の分離による)	59a	(300MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.93 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 11.47 (br. m, 1H, NH).	
55	 単一のエナンチオマー(キラル定常相の分離による)	59a	(300MHz, CDCl ₃): δ = 1.33 (d, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.37-7.57 (m, 2H + d, 1H), 11.61 (br. m, 1H, NH).	20
56	 rac	60a	(200MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.71 (m, 2H), 3.1-3.7 (m, 4H, under H ₂ O), 4.20 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 7.14-7.42 (m, 7H + d, 1H), 7.50 (m, 2H), 10.96 (br. s, 1H, NH).	30
57	 rac	62a	(400MHz, CDCl ₃): δ = 2.52 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.26 (m, 2H, under CDCl ₃), 7.35-7.52 (m, 4H + d, 1H), 11.22 (br. m, 1H, NH).	40
58		61a	(200MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 5.58 (d, 1H), 7.07-7.58 (m, 3H + d, 1H), 10.92 (br. s, 1H, NH).	

【表 1 3】

実施例番号		出発物質	¹ HNMR
59		63a	(200MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (s, 6H), 3.24 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.58 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 2H + d, 1H), 10.99 (br. s, 1H, NH).
60		64a	(300MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (s, 6H), 3.24 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 5.59 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 10.91 (br. s, 1H, NH).
61	 rac	65a	(200MHz, CDCl ₃): δ = 1.5-2.2 (m, 6H, under H ₂ O), 3.0-3.3 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H + d, 1H), 11.22 (br. d, 1H, NH).
62	 rac	67a	(500MHz, CDCl ₃): δ = 1.04 (dd, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.99 (m, 1H) 7.24 (d, 1H, under CDCl ₃), 7.41 (m, 1H), 8.75 (s, 1H, NH).

10

20

30

【0 2 2 9】

C. 医薬組成物に関する操作例

本発明による化合物は以下のように医薬製剤に変換することができる。

〔錠剤〕

組成：

実施例 1 の化合物 1 0 0 m g、乳糖（一水和物）5 0 m g、トウモロコシデンプン（未変性）5 0 m g、ポリビニルピロリドン（PVP 25）（BASF、Ludwigshafen、ドイツ）1 0 m g、およびステアリン酸マグネシウム 2 m g。

錠剤重量 2 1 2 m g、直径 8 m m、曲率半径 1 2 m m。

【0 2 3 0】

製造：

活性成分、乳糖およびデンプンの混合物を 5 % PVP / 水溶液（m / m）で顆粒化する。乾燥後、顆粒をステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を通常の錠剤圧縮機により成形する（錠剤フォーマットは上記参照）。使用した成形圧力は主として 1 5 k N である。

【0 2 3 1】

〔経口投与用懸濁液〕

組成：

実施例 1 の化合物 1 0 0 0 m g、エタノール（9 6 %）1 0 0 0 m g、ロジゲル（Rhodigel）（キサンタンガム；FMC、ペンシルベニア、米国）、および水 9 9 g。

30

本発明による化合物の一回投与量 100 mg は、経口用懸濁液 10 ml に相当する。

製造：

ロジゲルをエタノールに懸濁し、活性成分を該懸濁液に加える。攪拌しながら水を加える。攪拌は約 6 時間、ロジゲルの膨潤が完了するまで続ける。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/13930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/505 A61P29/00 //(C07D471/04,239:00, 221:00),(C07D471/04,243:00,221:00)		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 288 438 A (ISOMURA YASUO ET AL) 8 September 1981 (1981-09-08) claim 1; example 70; table 6 ---	1-15
A	WO 98 24780 A (AMGEN INC ;MANTLO NATHAN B (US); SPOHR ULRIKE D (US); ZABLOCKI JEF) 11 June 1998 (1998-06-11) claim 1; tables 5-7 -----	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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 *T* 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		Date of mailing of the international search report
20 March 2003		28/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtiger, S.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13930

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13930

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4288438	A	08-09-1981	JP 53084991 A	26-07-1978
			JP 53121764 A	24-10-1978
			JP 1102772 C	25-06-1982
			JP 53127490 A	07-11-1978
			JP 56049913 B	25-11-1981
			JP 53021196 A	27-02-1978
			JP 53084990 A	26-07-1978
			AU 2726077 A	25-01-1979
			BE 857008 A1	20-01-1978
			CA 1067079 A1	27-11-1979
			DE 2731982 A1	26-01-1978
			DK 313477 A	23-01-1978
			ES 460928 A1	01-12-1978
			ES 471345 A1	01-02-1979
			ES 471346 A1	01-02-1979
			FR 2358891 A1	17-02-1978
			GB 1588166 A	15-04-1981
			SE 7708403 A	23-01-1978
			US 4251533 A	17-02-1981
			US 4284778 A	18-08-1981
			US 4186200 A	29-01-1980
WO 9824780	A	11-06-1998	AU 735901 B2	19-07-2001
			AU 5525498 A	29-06-1998
			AU 733877 B2	31-05-2001
			AU 6012098 A	29-06-1998
			BG 103512 A	31-07-2000
			BG 103521 A	31-07-2000
			BR 9713850 A	29-02-2000
			BR 9713863 A	14-03-2000
			CN 1246857 A	08-03-2000
			CN 1246858 A	08-03-2000
			CZ 9902015 A3	17-11-1999
			CZ 9902016 A3	17-11-1999
			EP 0948496 A2	13-10-1999
			EP 0948497 A2	13-10-1999
			HU 0001140 A2	28-04-2001
			HU 0001698 A2	28-04-2001
			JP 2002514195 T	14-05-2002
			JP 2002514196 T	14-05-2002
			NZ 335992 A	28-09-2001
			NZ 335997 A	31-08-2001
			WO 9824782 A2	11-06-1998
			WO 9824780 A2	11-06-1998
			US 6420385 B1	16-07-2002
			US 6410729 B1	25-06-2002
			US 6096753 A	01-08-2000
			ZA 9710727 A	12-06-1998
			ZA 9710911 A	05-06-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/02	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 11/16	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 233/22	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 235/12	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 239/06	A 6 1 P 35/04	
C 0 7 D 239/70	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 233/22	
	C 0 7 D 235/12	C S P
	C 0 7 D 239/06	
	C 0 7 D 239/70	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ, GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M Z,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 クリスティナ・アロンソーアリヤ

ドイツ連邦共和国デー 4 2 7 8 1 ハーン、アウグストーマッケーヴェーク 3 番

- (72)発明者 マルティン・ミヒェルス
ドイツ連邦共和国デー 4 2 6 5 3 ゴーリンゲン、ニベルンゲンシュトラッセ 6 5 番
- (72)発明者 ハルトムート・シロック
ドイツ連邦共和国デー 4 4 3 2 9 ドルトムント、グロッケンギーサーヴェーク 1 3 番
- (72)発明者 カールーハインツ・シュレンマー
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパタール、ヴィルトシュタイヒ 2 2 アー番
- (72)発明者 サラ・ドッド
イギリス、エスエル 3・8 エルティ、バークシャー、ラングレー、エルムハースト・ロード 3 1 番
- (72)発明者 メアリー・フィッツジェラルド
イギリス、オーエックス 5・1 キュービー、オックスフォードシャー、ヤーントン、キャシントン・ロード、ペイターノスター・コート 2 番
- (72)発明者 ジョン・ベル
イギリス、エイチピー 5・1 エルエイチ、バッキンガムシャー、チェシャム、ジャーメイン・ストリート 2 2 番
- (72)発明者 アンドリュー・ジル
イギリス、エスエル 1・7 イーティ、バッキンガムシャー、スラウ、バーナム、オールド・ファイブズ・コート 2 2 番

F ターム(参考) 4C065 AA03 AA18 BB06 BB11 BB15 CC01 CC09 DD02 EE02 HH04
JJ04 KK01 LL01 PP03
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB09 CB11 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA39 ZA40 ZA45 ZA51 ZA54
ZA59 ZA60 ZA67 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB15 ZC20
ZC31 ZC35