

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 8 月 14 日 (14.08.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/096829 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 403/14 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 3/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61P 9/12 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
 A61P 13/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61P 15/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 17/00 (2006.01)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 柳沢 新 (YANAGISAWA, Arata). 窪山 剛之 (KUBOYAMA, Takeshi). 荒武 誠士 (ARATAKE, Seiji). 邊見 和輝 (HEMMI, Kazuki). 上野 公久 (UENO, Kimihisa). 鈴木 道彦 (SUZUKI, Michihiko). 松原 正浩 (MATSUBARA, Masahiro). 矢尾 幸三 (YAO, Kozo). ▲濱▼口 晃規 (HAMAGUCHI, Akinori). 九十九 透仁 (TSUKUMO, Yukihito).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/052068

(22) 国際出願日: 2008 年 2 月 7 日 (07.02.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2007-027534 2007 年 2 月 7 日 (07.02.2007) JP
 特願 2007-295224
 2007 年 11 月 14 日 (14.11.2007) JP

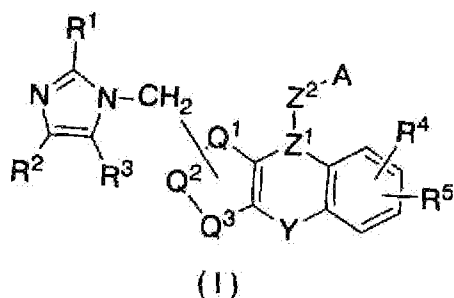
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醗▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 3 環系化合物



(57) Abstract: PPAR γ agonists containing tricyclic compounds represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, wherein R^1 is optionally substituted lower alkyl or the like; R^2 and R^3 may be the same or different and are each optionally substituted lower alkyl or the like; R^4 and R^5 may be the same or different and are each hydrogen or the like; Q^1 - Q^2 - Q^3 is $CH=CH-CH=CH$ or the like; Y is a single bond or the like; Z^1 - Z^2 is $C=CR^{13}$ or the like wherein R^{13} is hydrogen or the like; and A is $-COOH$ or the like.

(57) 要約: 一般式 (I) (式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい低級アルキルなどを表し、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキルなどを表し、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子などを表し、 Q^1 - Q^2 - Q^3 は、 $CH=CH-CH=CH$ などを表し、

Y は、単結合などを表し、 Z^1 - Z^2 は、 $C=CR^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子などを表す) などを表し、 A は、 $-COOH$ などを表す) で表される 3 環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する PPAR γ 作動剤などを提供する。

明 細 書

3環系化合物

技術分野

[0001] 本発明は、3環系化合物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖活性化受容体(PPAR) γ 作動剤に関する。また、PPAR γ 作動活性を有し、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)などの治療および／または予防剤として有用な3環系化合物に関する。

背景技術

[0002] PPAR γ は核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一つであり、脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。肥大化した脂肪細胞は、インスリン抵抗性を惹起するサイトカインであるTNF- α や遊離脂肪酸を多く分泌しているが、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジン誘導体は、PPAR γ を活性化することにより、肥大化した脂肪細胞をアポトーシスによって減少させ、さらに前駆脂肪細胞から正常な機能を有する小型脂肪細胞への分化を促進することでインスリン抵抗性を改善する(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 1995年、第270巻、p. 12953;ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 1996年、第39巻、p. 665など)。すでに、ピオグリタゾンとロシグリタゾンのPPAR γ 作動薬が糖尿病治療薬として臨床的に用いられている(特開昭61-267580、特開平1-131169など)。

[0003] PPAR γ 作動薬は、糖尿病以外にもメタボリックシンドローム、肥満、前糖尿病状態である耐糖能異常およびその他のインスリン抵抗性症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、乾癬などの炎症性疾患、炎症性腸疾患などの疾患の治療お

よび／または予防剤として有用である。

一方、アンジオテンシンII受容体は細胞膜上のアンジオテンシンII受容体タイプ1を介して血管を収縮させ血圧を上昇させる。従って、アンジオテンシンII受容体拮抗剤は高血圧などの循環器系疾患の有効な治療および／または予防剤となる(ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 1996年、第39巻、p. 625)。すでに、ロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタンなどのアンジオテンシンII受容体拮抗剤が降圧剤として臨床的に用いられている(特開平4-364171、特開平5-783228号など)。

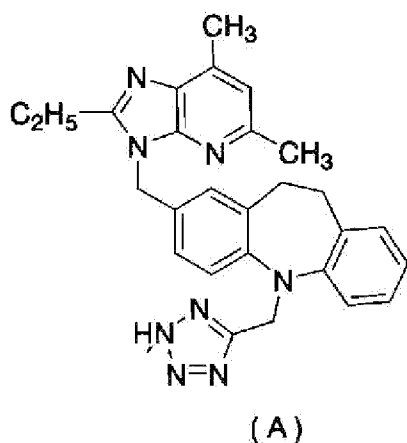
[0004] 高血圧患者のうち約60%が耐糖能異常または2型糖尿病(インスリン抵抗性)を併発していることが知られている。種々の優れた降圧剤があるにも関わらず、このような患者の血圧管理は不良であり、また、積極的な血糖管理も実施されていない。

これらのことから、PPAR γ 作動活性とアンジオテンシンII受容体拮抗活性を併せもつ薬物は、これらの2つのメカニズムが関与する疾患、例えば2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、特に2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、などの治療および／または予防剤として有用であると考えられる。すでに、インスリン抵抗性改善作用を示すアンジオテンシンII受容体拮抗剤が報告されているが、その作用機序は明らかにされていない(特許文献1および2参照)。また、PPAR γ 作動活性を有するチアゾリジンジオン誘導体とアンジオテンシンII受容体拮抗剤との併用療法が高血圧を合併症とする動脈硬化症や糖尿病を伴う肥満などの治療に有効であることが知られている(特許文献3および4参照)。さらに、PPAR γ 作動活性を示すアンジオテンシンII受容体拮抗剤の報告があり(非

特許文献1、特許文献5)、PPAR γ 作動活性とアンジオテンシンII受容体拮抗活性を併せもつ化合物が、PPAR γ 作動薬で誘発される液体貯留、末梢浮腫、肺浮腫、またはうっ血性心不全のリスクを高めることなく、2型糖尿病、代謝性症候群およびPPAR γ 作動薬に反応するその他の疾患の治療および／または予防に使用できることが期待されている(特許文献5)。

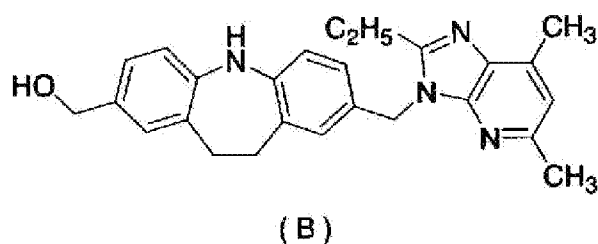
[0005] 一方、3環系化合物である下記式(A)で表される化合物およびその誘導体が、アンジオテンシンII受容体拮抗作用に基づく優れた降圧作用を有することが知られている(特許文献6および9参照)。

[0006] [化1]



[0007] また、下記式(B)で表される化合物およびその誘導体がGPR4のシグナル伝達を抑制する物質として知られている(特許文献7および8参照)。

[0008] [化2]



特許文献1:国際公開第2003/047573号パンフレット

特許文献2:国際公開第2006/107062号パンフレット

特許文献3:特開平9-323940号公報

特許文献4:特開2004-217648号公報

特許文献5:国際公開第2004/014308号パンフレット

特許文献6:特許第2526005号公報

特許文献7:国際公開第2004/017994号パンフレット

特許文献8:国際公開第2004/017995号パンフレット

特許文献9:特開平7-61983号公報

非特許文献1:「ハイパーテンション(Hypertension)」、2004年、第43巻、p. 993

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、3環系化合物を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤を提供することにある。本発明のPPAR γ 作動剤は、好ましくはさらにアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有し、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患などの治療および／または予防剤を提供する。

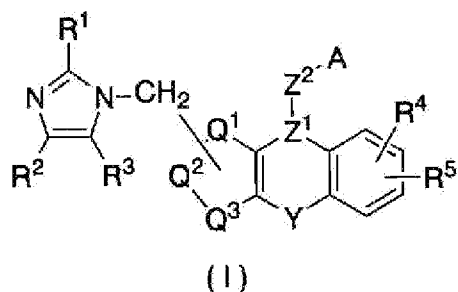
[0010] また別の目的は、PPAR γ 作動活性を有する新規な3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、以下の(1)～(47)に関する。

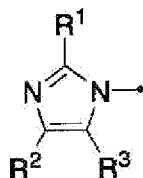
(1) 一般式(I)

[0012] [化3]



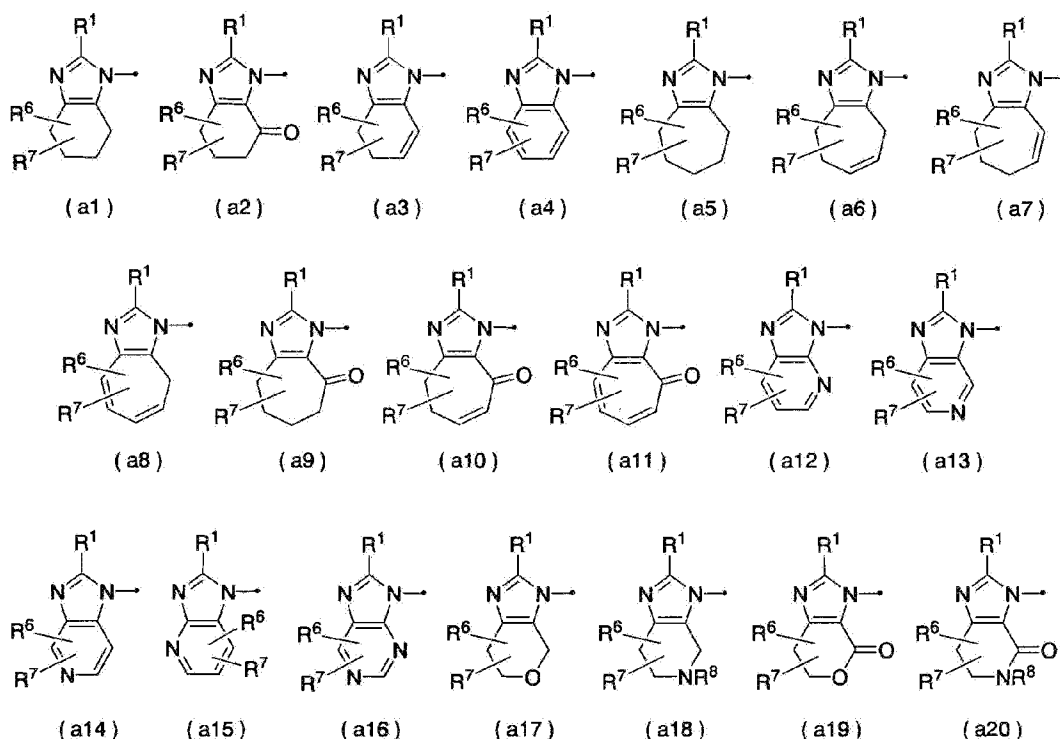
- [0013] <式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、または置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニルを表し、
 R^2 および R^3 は、同一または異なつて、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルを表すか、または、式(I)中の基

[0014] [化4]



[0015] が下記式(a1)～(a20)からなる群から選ばれる基であり、

[0016] [化5]



[0017] [式中、 R^1 は前記と同義であり、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、 $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^9 と R^{10} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、 $-CONR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{11} と R^{12} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい

いアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 R^8 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]

R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

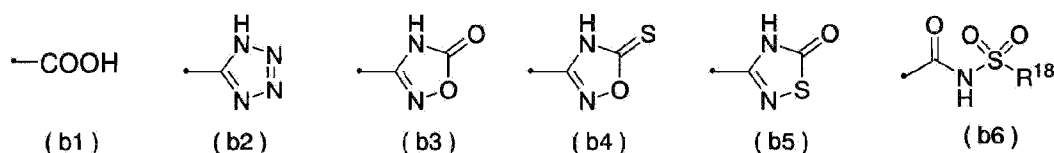
$Q^1-Q^2-Q^3$ は、 $CH=CH-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、または $CH=CH-S$ を表し、

Y は、単結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 O 、 S 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2S 、または SCH_2 を表し、

Z^1-Z^2 は、 $C=CR^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)を表し、

A は、下記式(b1)～(b6)からなる群から選ばれる基を表す

[0018] [化6]



[0019] (式中、 R^{18} は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを表す) >

で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤。

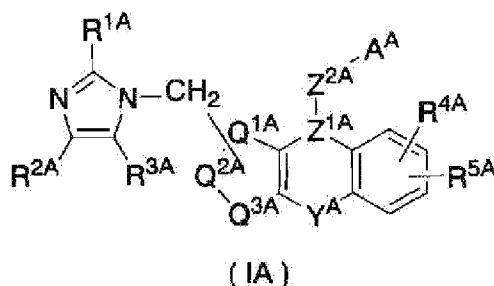
(2) (1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤。

(3) PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤である(1)または(2)記載の剤。

(4) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(3)記載の剤。

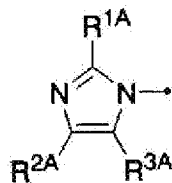
(5) 一般式(IA)

[0020] [化7]



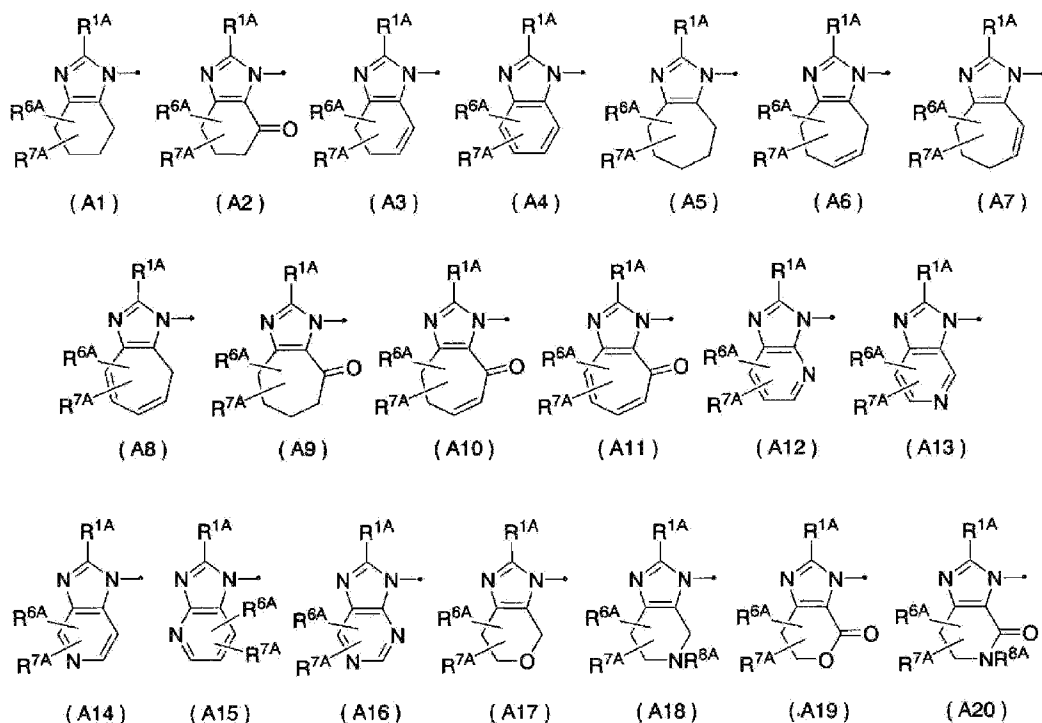
[0021] <式中、R^{1A}は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、または置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニルを表し、
R^{2A}およびR^{3A}は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいジ低級アルキルカルバモイル、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルを表すか、
または、式(IA)中の基

[0022] [化8]



[0023] が下記式(A1)～(A20)からなる群から選ばれる基であり、

[0024] [化9]



[0025] [式中、 R^{1A} は前記と同義であり、 R^{6A} および R^{7A} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、 $-NR^{9A}R^{10A}$ (式中、 R^{9A} および R^{10A} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{9A} と R^{10A} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、 $-CONR^{11A}R^{12A}$ (式中、 R^{11A} および R^{12A} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{11A} と R^{12A} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または

置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 R^{8A} は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]

R^{4A} および R^{5A} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

$Q^{1A}-Q^{2A}-Q^{3A}$ は、 $CH=CH-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、または $CH=CH-S$ を表し、

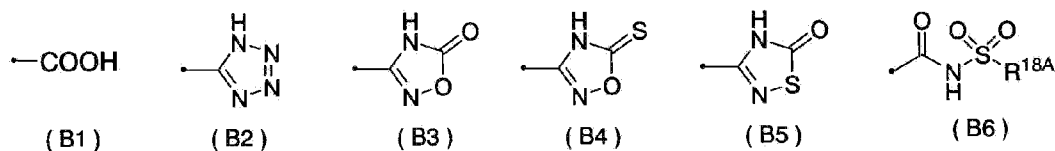
Y^A は、単結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 O 、 S 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2S 、または SCH_2 を表し、

$Z^{1A}-Z^{2A}$ は、 $C=CR^{13A}$ (式中、 R^{13A} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14A}R^{15A}$ (式中、 R^{14A} および R^{15A} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16A}R^{17A}$ (式中、 R^{16A} および R^{17A} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)を表し、

(i) $Z^{1A}-Z^{2A}$ が $C=CR^{13AA}$ (式中、 R^{13AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14A}R^{15AA}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義であり、 R^{15AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16AA}R^{17A}$ (式中、 R^{16AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{17A} は前記と同義である)であるとき、

A^A は、下記式(B1)～(B6)からなる群から選ばれる基を表し、

[0026] [化10]

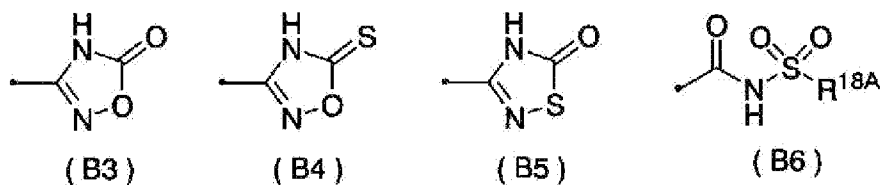


[0027] (式中、 R^{18A} は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを表す)

(ii) $Z^{1A}-Z^{2A}$ が $C=CR^{13AB}$ (式中、 R^{13AB} は水素原子を表す)、 $CH-CR^{14AB}R^{15AB}$ (式中、 R^{14AB} および R^{15AB} は共に水素原子を表す)、または $N-CR^{16AB}R^{17AB}$ (式中、 R^{16AB} および R^{17AB} は共に水素原子を表す)であるとき、

A^A は、下記式(B3)～(B6)からなる群から選ばれる基を表す

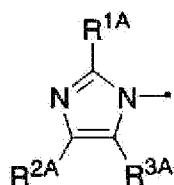
[0028] [化11]

[0029] (式中、 R^{18A} は前記と同義である) >

で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(6) 式(IA)中の基

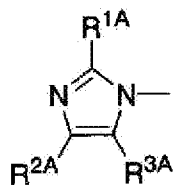
[0030] [化12]



[0031] が前記式(A1)～(A20)からなる群から選ばれる基である(5)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

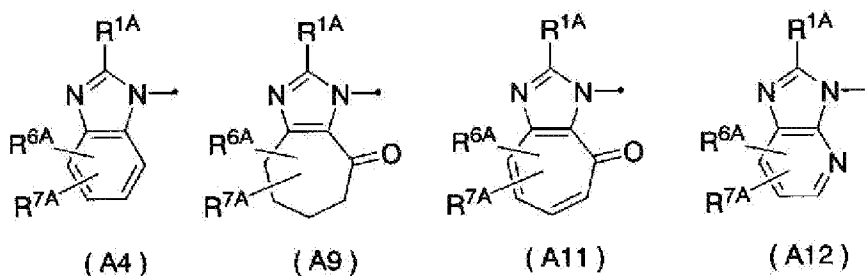
(7) 式(IA)中の

[0032] [化13]



[0033] が、下記式(A4)、(A9)、(A11)および(A12)からなる群から選ばれる基である(5)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

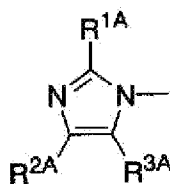
[0034] [化14]



[0035] (式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

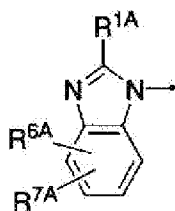
(8) 式(IA)中の

[0036] [化15]



[0037] が、下記式(A4)

[0038] [化16]



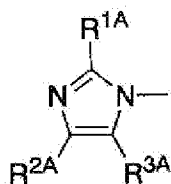
(A4)

[0039] (式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

で表される基である(5)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

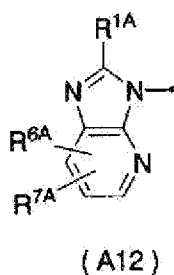
(9) 式(IA)中の

[0040] [化17]



[0041] が、下記式(A12)

[0042] [化18]



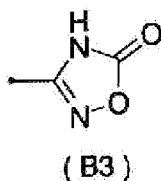
[0043] (式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

で表される基である(5)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(10) $Z^{1A}-Z^{2A}$ が、 $C=CR^{13AA}$ (式中、 R^{13AA} は前記と同義である)、 $CH-CHR^{15A}$ (式中、 R^{15AA} は前記と同義である)、または $N-CR^{16AA}R^{17A}$ (式中、 R^{16AA} および R^{17A} はそれぞれ前記と同義である)である(5)～(9)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(11) A^A が下記式(B3)

[0044] [化19]



[0045] である(5)～(10)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(12) $Q^{1A}-Q^{2A}-Q^{3A}$ が $CH=CH-CH=CH$ である(5)～(11)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(13) Y^A が CH_2CH_2 または CH_2O である(5)～(12)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(14) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(15) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤。

(16) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容され

る塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤。

(17) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤。

(18) PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患である(17)記載の剤。

(19) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(17)または(18)記載の剤。

(20) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアンジオテンシンII受容体拮抗剤。

(21) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

(22) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する降圧剤。

(23) (1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。

(24) (1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させ、かつアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。

(25) PPAR γ を作動させる方法がPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法である(23)または(24)記載の方法。

(26) PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患でもある(25)記載の方法。

(27) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグ

リセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(25)または(26)記載の方法。

(28) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。

(29) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させ、かつアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。

(30) PPAR γ を作動させる方法がPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法である(28)または(29)記載の方法。

(31) PPAR γ が関与する疾患の治療が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患でもある(30)記載の方法。

(32) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(30)または(31)記載の方法。

(33) (5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。

(34) アンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法がアンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法である(29)～(33)のいずれかに記載の方法。

(35) アンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法が高血圧の治療および／または予防方法である(34)記載の方法。

(36) PPAR γ 作動剤の製造のための(1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(37) PPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤の製造のための(1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(38) PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための(1)に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(39) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症

候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(38)記載の使用。

(40) PPAR γ 作動剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(41) PPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(42) PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(43) PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患である(42)記載の使用。

(44) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(42)または(43)記載の使用。

(45) アンジオテンシンII受容体拮抗剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(46) アンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(47) 降圧剤の製造のための(5)～(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0046] 本発明により、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神

経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)などの治療および／または予防剤として有用な、3環系化合物を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤が提供される。本発明で提供されるPPAR γ 作動剤は、好ましくはさらにアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せ持ち、上記疾患に加えて、例えば、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患などの治療および／または予防剤としても有用である。

- [0047] また、PPAR γ 作動活性を有する、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)などの治療および／または予防剤として有用な、新規な3環系化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。本発明で提供される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩は、好ましくはさらにアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せ持ち、上記疾患に加えて、例えば、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患などの治療および／または予防剤としても有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0048] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)および(IA)の各基の定義において、

低級アルキルならびに低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルカルバモイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルな

どがあげられる。ジ低級アルキルカルバモイルの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なっているもよい。

- [0049] 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

- [0050] アラルキルとしては、例えば炭素数7～16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチルなどがあげられる。

- [0051] アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリルなどがあげられる。

脂肪族複素環基および脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサリニル、テトラヒドロキノリル

、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニルなどがあげられる。

[0052] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルなどがあげられる。

[0053] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニルなどがあ

げられる。

[0054] ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルおよび置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキル、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、

C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、

C_{1-10} アルキルスルファニル、

$-NR^X R^Y$ (式中、 R^X および R^Y は同一または異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニルまたは C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルを表す)、

C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルなどからなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0055] 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキルおよび置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、

C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオ

キシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、
 C_{1-10} アルキルスルファニル、
 $-NR^X R^Y$ (式中、 R^X および R^Y は同一または異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニルまたは C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルを表す)、
 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルなど
 からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0056] 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルおよび置換基を有していてもよい隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、

オキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、

C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、
 C_{1-10} アルキルスルファニル、
 $-NR^X R^Y$ (式中、 R^X および R^Y は同一または異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニルまたは C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルを表す)、
 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルなど
 からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0057] ここで示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10}

アルキルカルバモイルおよびジC₁₋₁₀ アルキルカルバモイルのC₁₋₁₀ アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示される。ジC₁₋₁₀ アルキルカルバモイルにおける2つのC₁₋₁₀ アルキルは同一でも異なってもよい。

[0058] C₃₋₈ シクロアルキルおよびC₃₋₈ シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示であげた基が例示される。

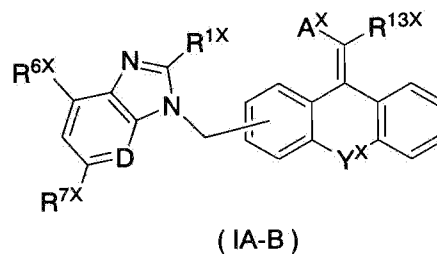
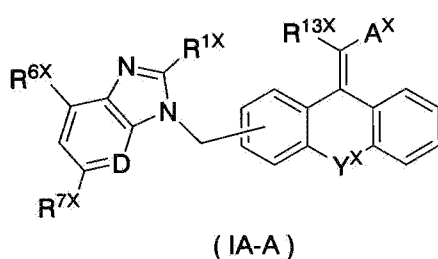
C₆₋₁₄ アリールならびにC₆₋₁₄ アリールオキシ、C₇₋₁₅ アロイル、C₇₋₁₅ アロイルオキシおよびC₆₋₁₄ アリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記アリールの例示であげた基が例示される。

[0059] C₇₋₁₆ アラルキルならびにC₇₋₁₆ アラルキルオキシおよびC₇₋₁₆ アラルキルオキシカルボニルのC₇₋₁₆ アラルキル部分としては、例えば前記アラルキルの例示であげた基が例示される。

脂肪族複素環基、芳香族複素環基およびハロゲンは、それぞれ例えば前記脂肪族複素環基、前記芳香族複素環基および前記ハロゲンの例示であげた基が例示される。

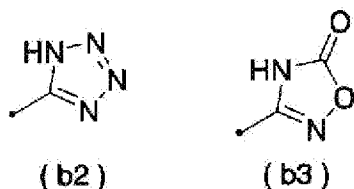
[0060] 化合物(I)および(IA)としては、前記の(6)～(13)に記載の化合物がより好ましいが、より具体的には、一般式(IA-A)または(IA-B)、

[0061] [化20]



[0062] (式中、DはCHまたはNを表し、R^{1X}はC₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキルまたはC₁₋₆ アルコキシを表し、R^{6X}は水素原子、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはC₁₋₆ アルキルを表し、R^{7X}は水素原子、ハロゲン、またはC₁₋₆ アルキルを表し、Y^XはCH₂CH₂、CH₂O、またはOCH₂を表し、R^{13X}は水素原子またはC₁₋₆ アルキルを表し、A^Xは下記式(b2)または(b3)を表す。

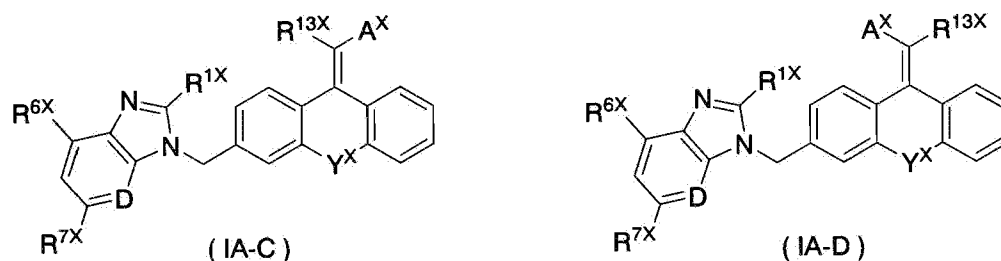
[0063] [化21]



[0064])

で表される化合物が好ましく、
一般式(IA-C)、または(IA-D)、

[0065] [化22]



[0066] (式中、D、 R^{1X} 、 R^{6X} 、 R^{7X} 、 Y^X 、 R^{13X} および A^X はそれぞれ前記と同義である)

で表される化合物がより好ましい。

さらにより好ましくは、化合物(IA-A)、(IA-B)、(IA-C)、および(IA-D)の各基において、

Dは、CHまたはNであり、

R^{1X} は、例えばメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メキシ、エトキシ、プロポキシなどが好ましく、エチル、プロピル、シクロプロピル、エトキシなどがより好ましい。

R^{6X} は、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましく、水素原子、塩素原子、メチルなどがより好ましく、塩素原子、メチルなどがさらにより好ましい。

R^{7X} は、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましく、水素原子、メチルなどがより好ましい。

Y^X は、例えば CH_2CH_2 または CH_2O などがより好ましい。

R^{13X} としては、例えば C_{1-6} アルキルなどが好ましく、メチル、エチル、プロピルなどが

より好ましく、メチルなどがさらに好ましい。

A^xは、例えば上記式(b3)が好ましい。

[0067] 化合物(I)および(IA)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(I)および(IA)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

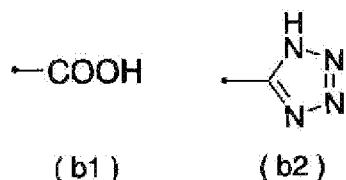
[0068] 次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するかまたは該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons Inc. (1999年)などに記載の方法]などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1

化合物(I)のうち、Aが下記式(b1)または(b2)

[0069] [化23]

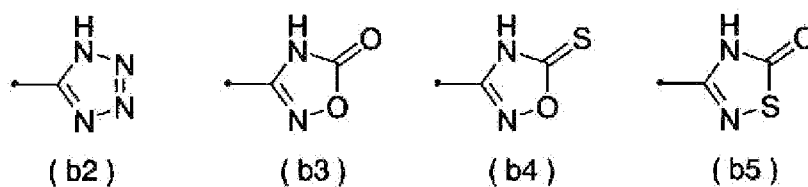


[0070] である化合物は、公知の方法で(例えば、特許第2526005号、特開平7-61983など)、またはそれに準じた方法により製造することができる。

製造法2

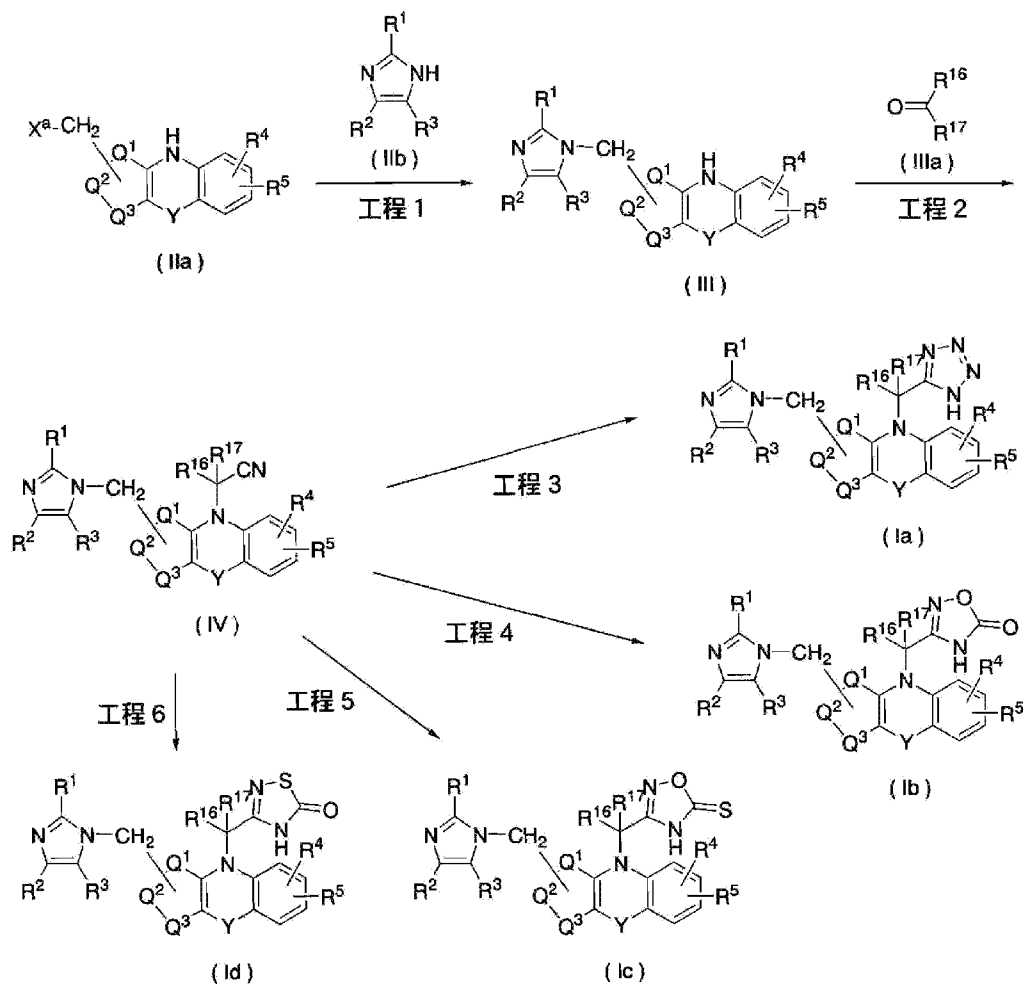
化合物(I)のうち、 Z^1-Z^2 が $N-CR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ前記と同義である)であり、Aが下記式(b2)、(b3)、(b4)または(b5)

[0071] [化24]



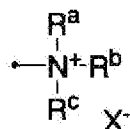
[0072] である化合物(Ia)~(Id)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0073] [化25]



[0074] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{16} 、 R^{17} 、 $Q^1-Q^2-Q^3$ およびYはそれぞれ前記と同義であり、 X^a は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基または下記式

[0075] [化26]



[0076] (式中、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどを表し、 R^a は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、フェニルまたはベンジルを表し、 R^b および R^c は、同一または異なって、 C_{1-10} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルを表すか、または R^b と R^c が隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環基を形成する)で表される基を表す]

工程1

化合物(III)は、化合物(IIa)と1当量～5当量の化合物(IIb)とを、必要により1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0077] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミンなどがあげられる。溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、イソプロピルアルコールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0078] ここで、化合物(IIa)は特許第2526005号、特開平7-61983などに記載の方法により得られ、化合物(IIb)は公知の方法で(例えば、米国特許第5332744号、欧州特許第400835号、特開平5-783228など)、またはそれに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(IV)は、工程1で得られる化合物(III)と1当量～大過剰量の化合物(IIIa)、および1当量～大過剰量のシアン化物塩とを、1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中あるいは無溶媒で、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

[0079] シアン化物塩としては、例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどがあげられる。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。溶媒としては、例えばジクロロエタン、ジオキサン、THF、エタノールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

ここで、化合物(IIIa)は市販品として得ることができる。

工程3

化合物(Ia)は、工程2で得られる化合物(IV)と1当量～10当量のナトリウムアジドとを、1当量～大過剰量の弱酸の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0080] 弱酸としては、例えば塩化アンモニウム、トリエチルアミン塩酸塩などがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

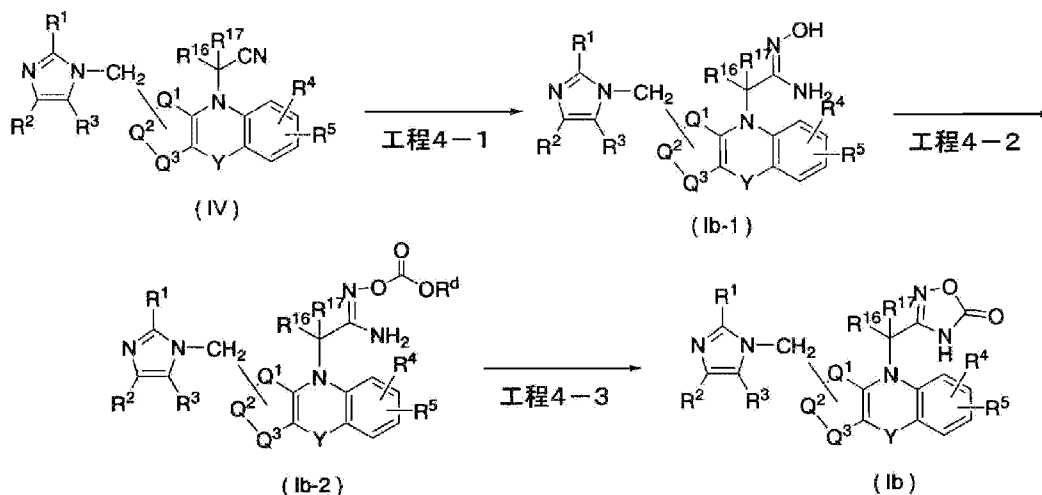
また別法として、化合物(Ia)は、化合物(IV)と1当量～10当量のナトリウムアジドとを、0.01～10当量の添加剤の存在下、溶媒中、 -10°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、1時間～120時間反応させることにより得ることもできる。

[0081] 添加剤としては、例えば塩化トリブチルスズ、塩化トリメチルスズ、ジブチルスズオキシドなどがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程4

化合物(Ib)は、工程2で得られる化合物(IV)を用い、以下の工程に従い製造することができる。

[0082] [化27]



[0083] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{16} 、 R^{17} 、 Q^1 — Q^2 — Q^3 およびYはそれぞれ前記と同義であり、 R^d はメチル、エチル、プロピル、フェニルなどを表す)

工程4-1

化合物(Ib-1)は、化合物(IV)と、1当量～大過剰量のヒドロキシルアミンとを、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0084] ヒドロキシルアミンは、例えば塩酸ヒドロキシルアミンなどの無機酸塩を用いることができ、この場合は、等量程度のナトリウムメトキシドなどの塩基を共存させると良い。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、DMF、DMA、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程4-2

化合物(Ib-2)は、上記工程4-1で得られる化合物(Ib-1)と、1当量～大過剰量のクロロ炭酸エステルとを、1当量～大過剰量の塩基存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

[0085] クロロ炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭

酸プロピル、クロロ炭酸フェニルなどがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメキシドなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、DMA、トルエン、キシレンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程4-3

化合物(Ib)は、上記工程4-2で得られる化合物(Ib-2)を、溶媒中、必要により触媒量~10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

[0086] 塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメキシドなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、DMA、トルエン、キシレンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

上記工程4-1~4-3は、生成物を単離することなく、続けて反応液に試薬を加えていくことで、連続して行うこともできる。

工程5

化合物(Ic)は、化合物(IV)より上記工程4-1と同様にして得られる化合物(Ib-1)を、1当量~大過剰量のN, N'-チオカルボニルジイミダゾールと、1当量~大過剰量の塩基存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

[0087] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、DMAP、ジアザビシクロウンデセン(DBU)などがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程6

化合物(Id)は、化合物(IV)より上記工程4-1と同様にして得られる化合物(Ib-1)を、1当量~大過剰量のN, N'-チオカルボニルジイミダゾールと、1当量~大過剰量のルイス酸存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間

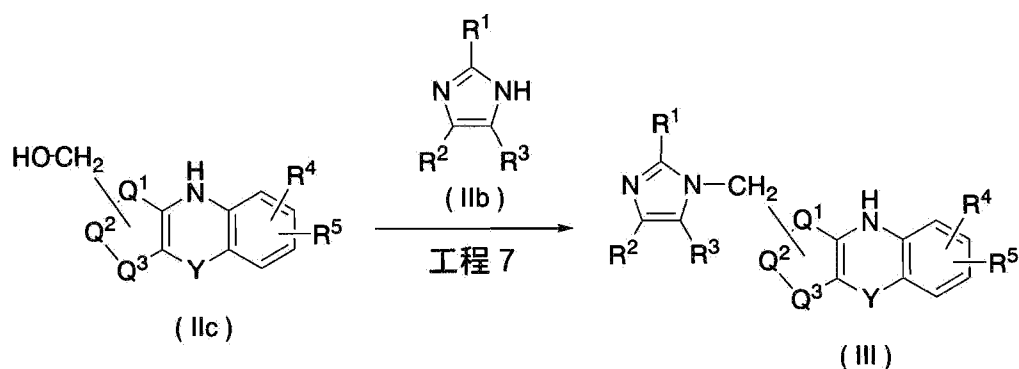
～72時間反応させることにより得ることができる。

[0088] レイス酸としては、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化第一スズ、塩化亜鉛、シリカゲルなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

製造法3

化合物(III)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0089] [化28]



[0090] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $Q^1-Q^2-Q^3$ およびYはそれぞれ前記と同義である)

工程7

化合物(III)は、化合物(IIc)と1当量～5当量の化合物(IIb)を、1当量～大過剰量の縮合剤、および必要により1当量～大過剰量のホスフィン化合物の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

[0091] 縮合剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ(*tert*-ブチル)、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホランなどがあげられる。ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ポリマー担持トリフェニルホスフィンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、ジクロロメタン、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0092] また別法として、化合物(III)は、化合物(IIc)を1当量～大過剰量のハロゲン化剤

の存在下、溶媒中または無溶媒で、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させた後、続いて製造法2の工程1と同様にして得ることもできる。

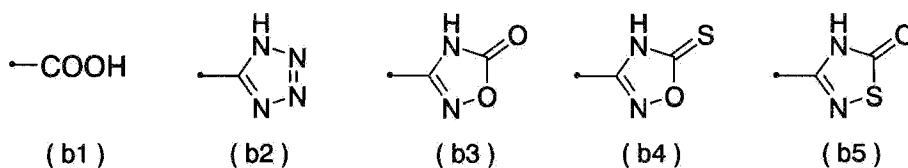
ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル；三臭化リン；トリフェニルホスフィン、2, 6-ルチジンおよび四塩化炭素の組み合わせ；トリフェニルホスフィン、2, 6-ルチジンおよび四臭化炭素の組み合わせ；メタンスルホニルクロリドおよび塩化リチウムの組み合わせ、メタンスルホニルクロリドおよび臭化リチウムの組み合わせなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、DMA、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0093] ここで、化合物(IIc)は特許第2526005号により得ることができる。

製造法4

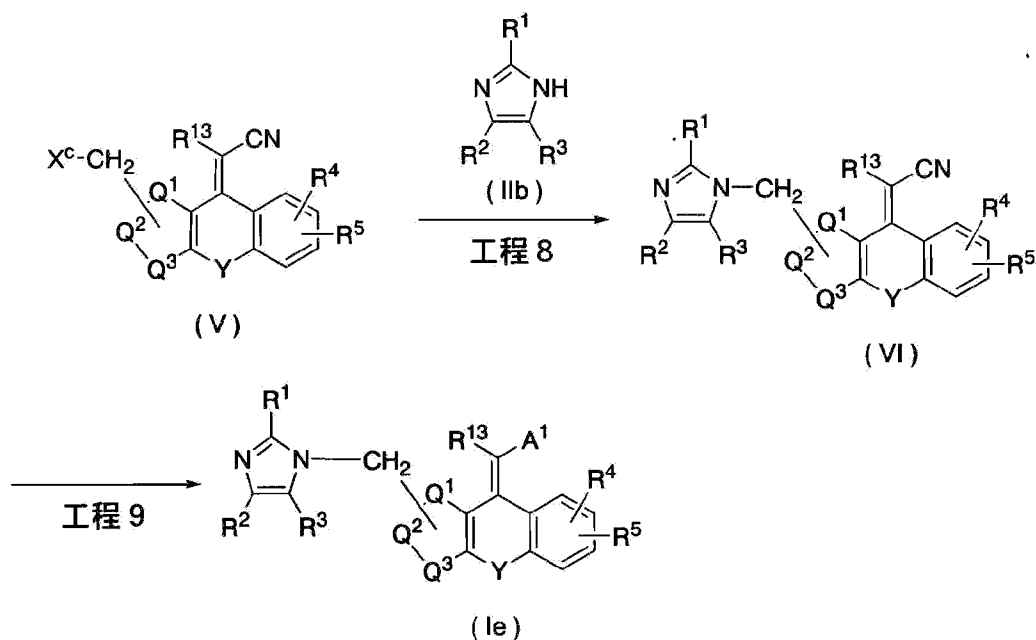
化合物(I)のうち、Aが下記式(b1)、(b2)、(b3)、(b4)または(b5)

[0094] [化29]



[0095] であり、 Z^1-Z^2 が $\text{C}=\text{CR}^{13}$ (式中、 R^{13} は前記と同義である)である化合物(Ie)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0096] [化30]



[0097] (式中、 X^c は前記 X^a と同義であるかまたはヒドロキシを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Y はそれぞれ前記と同義であり、 A^1 は上記式(b1)～(b5)のいずれかで表される基を表す)

工程8

化合物(VI)は、化合物(V)および化合物(IIb)を用い、製造法1に記載した公知の方法、製造法2の工程1または製造法3と同様にして得ることができる。

[0098] ここで、化合物(V)は特許第2526005号などに記載の方法により得ることができる。

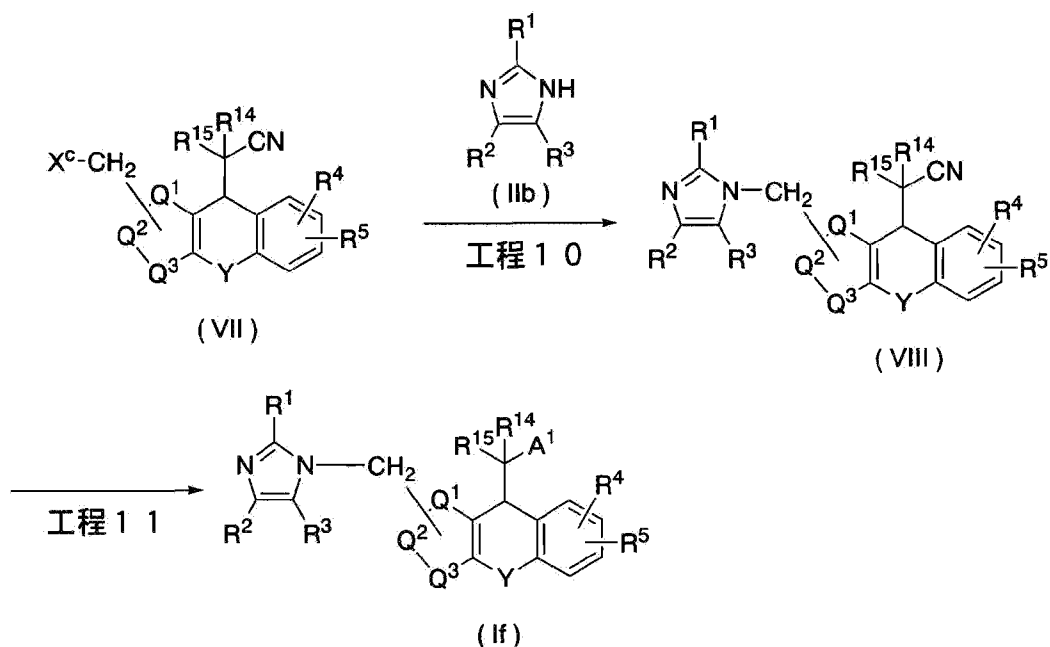
工程9

化合物(Ie)は、工程8で得られる化合物(VI)を用い、製造法1に記載した公知の方法または製造法2の工程3～6と同様にして得ることができる。

製造法5

化合物(I)のうち、 Z^1-Z^2 が $CH-CR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(If)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0099] [化31]



[0100] (式中、 X^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} 、 R^{15} 、 $Q^1-Q^2-Q^3$ 、 Y および A^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程10

化合物(VIII)は、化合物(VII)および化合物(Iib)を用い、製造法1に記載した公知の方法、製造法2の工程1または製造法3と同様にして得ることができる。

[0101] ここで、化合物(VII)は特許2526005号などに記載の方法により得ることができる。

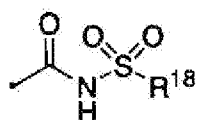
工程11

化合物(If)は、工程10で得られる化合物(VIII)を用い、製造法1に記載した公知の方法または製造法2の工程3～6と同様にして得ることができる。

製造法6

化合物(I)のうち、 A が

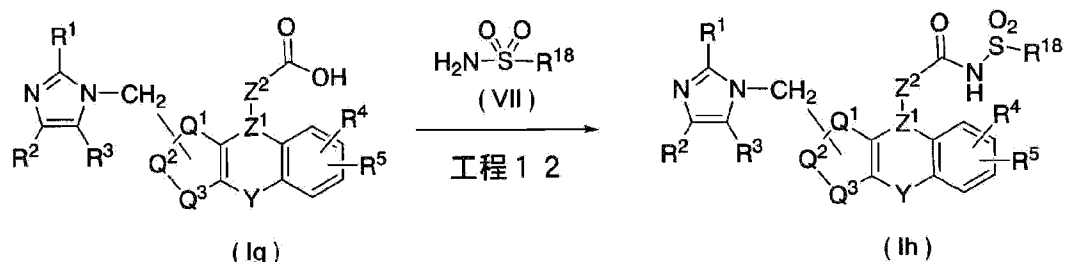
[0102] [化32]



[0103] (式中、 R^{18} は前記と同義である)

である化合物(Ih)は以下の工程に従い製造することができる。

[0104] [化33]



[0105] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{18} 、 $Q^1-Q^2-Q^3$ 、 Z^1-Z^2 およびYはそれぞれ前記と同義である)

工程12

化合物(Ih)は、製造法1で得られる化合物(Ig)を、1～50当量のカルボン酸活性化剤で処理した後、1～30当量の塩基存在下、1～50当量の化合物(VII)と、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

[0106] カルボン酸活性化剤としては、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)またはその塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などがあげられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。塩基としては、例えばDBU、トリエチルアミン、DMAP、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどがあげられる。また、化合物(VII)は市販品として得ることができる。

[0107] 化合物(I)における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z^1 、 Z^2 、A、およびYに含まれる官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C. ラロック(Larock)著、Vch Verlagsgesellschaft MbH(1999年)などに記載の方法]でまたはそれらに準じて行うこともできる。

[0108] 上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される

分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)および(IA)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、互変異性体などが存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

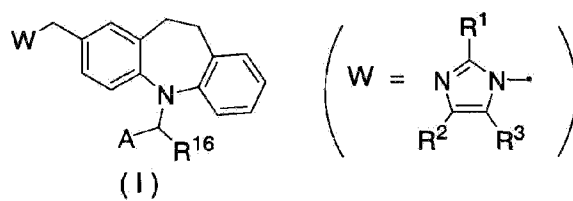
[0109] 化合物(I)または(IA)の塩を取得したいとき、化合物(I)または(IA)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)または(IA)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

[0110] 本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表～第34表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

[0111] [表1]

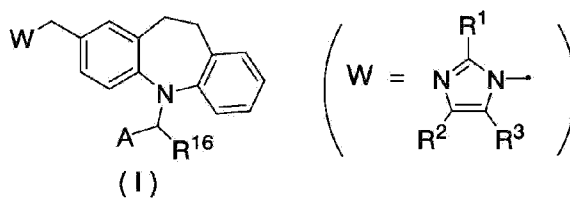
第1表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
1	1			H
2	2			H
3	3			H
4	4			H
5	5			H
6	6			H

[0112] [表2]

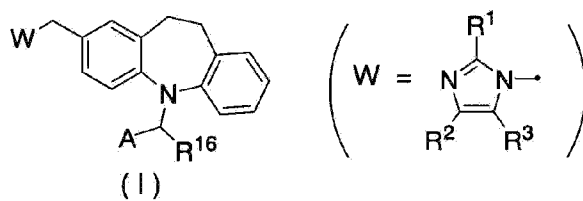
第2表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
7	7			H
8	8			H
9	9			H
10	10			H
11	11			H
12	12			H
13	13			H

[0113] [表3]

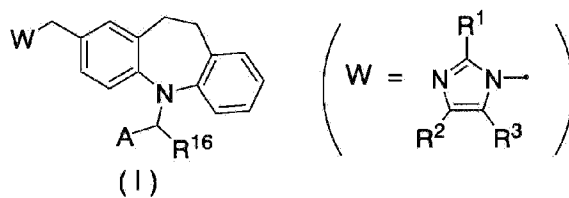
第3表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
14	14			H
15	15			H
16	16			H
17	17			H
18	18			CH ₃
19	19			CH ₃
20	20			CH ₃

[0114] [表4]

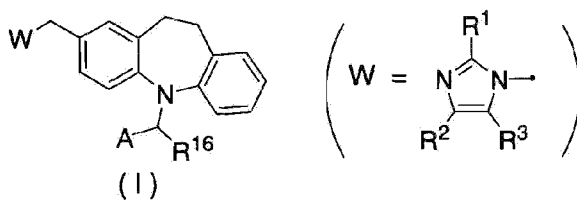
第4表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
21	21			CH ₃
22	22			CH ₃
23	23			CH ₂ CH ₃
24	24			CH ₂ CH ₂ CH ₃
25	25			CH ₃
26	26			CH ₃
27	27			CH ₃

[0115] [表5]

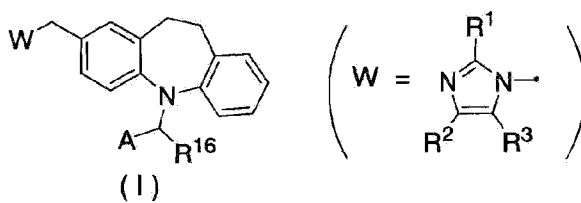
第5表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
28	28			CH ₃
67	67			H
68	68			H
69	69			CH ₃
70	70			CH ₃
71	71			CH ₃

[0116] [表6]

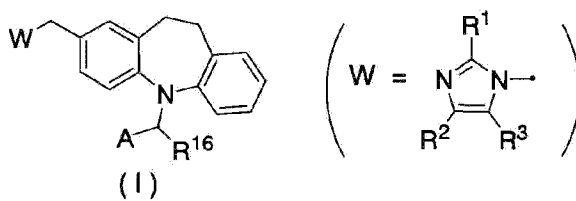
第6表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
72	72			(-) 体 CH ₃
73	73			(+) 体 CH ₃
74	74			(-) 体 CH ₃
75	75			(+) 体 CH ₃
76	76			(-) 体 CH ₃
77	77			(+) 体 CH ₃

[0117] [表7]

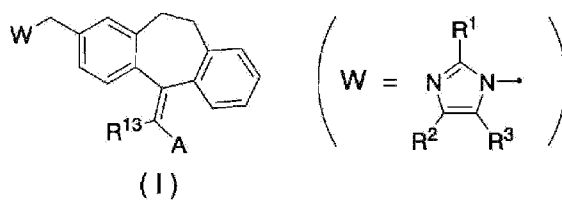
第7表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
78	78			(-) 体 CH ₃
79	79			(+) 体 CH ₃
80	80			(-) 体 CH ₃
81	81			(+) 体 CH ₃

[0118] [表8]

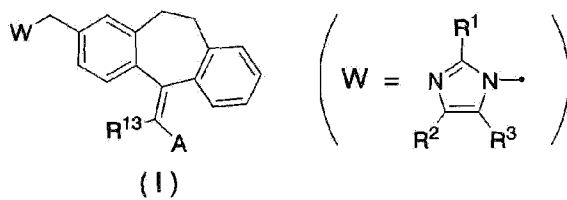
第8表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
29	29			H
30	30			H
31	31			H
32	32			H
33	33			H
34	34			H

[0119] [表9]

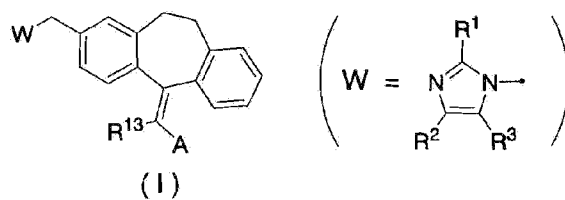
第9表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
35	35			H
36	36			H
37	37			H
38	38			H
39	39			H
40	40			CH ₃
41	41			H

[0120] [表10]

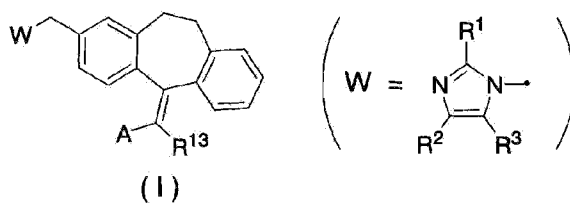
第10表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
42	42			CH ₃
43	43			CH ₃
44	44			CH ₃
45	45			CH ₃
46	46			CH ₃
47	47			CH ₃

[0121] [表11]

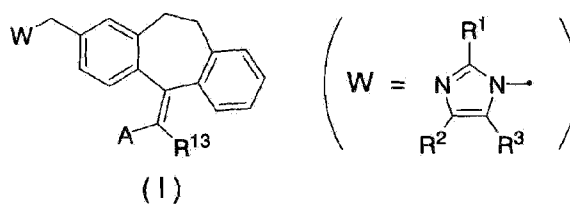
第 1 1 表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
48	48			H
49	49			H
50	50			H
51	51			H
52	52			H
53	53			H

[0122] [表12]

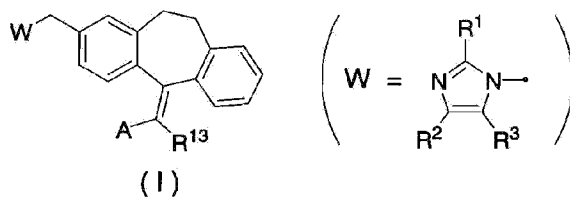
第12表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
54	54			H
55	55			H
56	56			H
57	57			H
58	58			H
59	59			CH ₃
60	60			H

[0123] [表13]

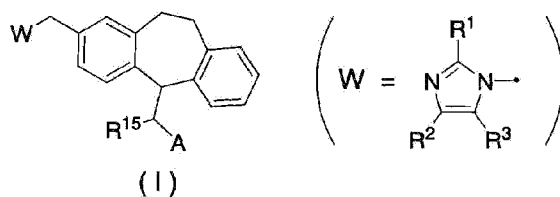
第13表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
61	61			CH ₃
62	62			CH ₃

[0124] [表14]

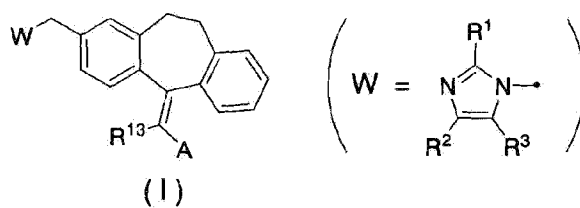
第14表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁵
63	63			H
64	64			H
65	65			H
66	66			H

[0125] [表15]

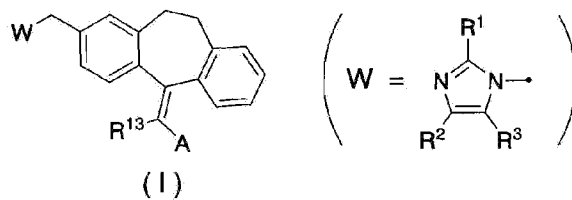
第 15 表

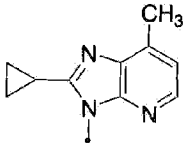
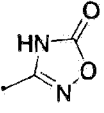
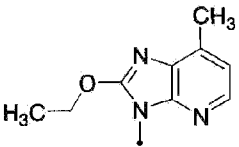
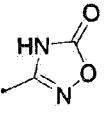
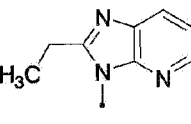
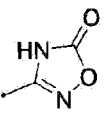
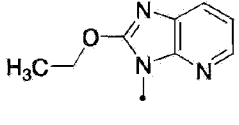
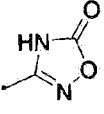
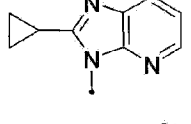
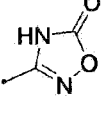
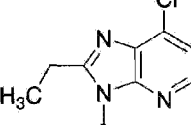
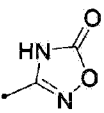
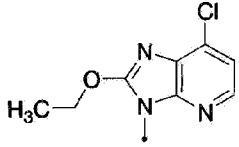
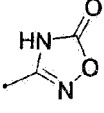


実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
82	82			CH ₃
83	83			CH ₃
84	84			CH ₃
85	85			CH ₃
86	86			CH ₃
87	87			CH ₃

[0126] [表16]

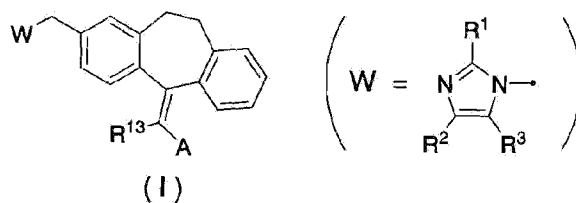
第16表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
88	88			CH ₃
89	89			CH ₃
90	90			CH ₃
91	91			CH ₃
92	92			CH ₃
93	93			CH ₃
94	94			CH ₃

[0127] [表17]

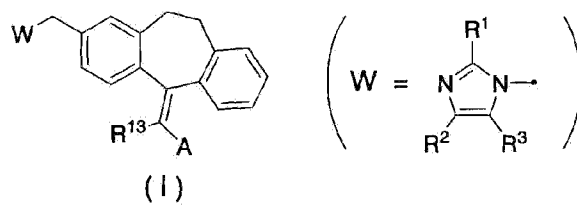
第 17 表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
95	95			CH ₃
96	96			CH ₃
97	97			CH ₃
98	98			CH ₃
99	99			CH ₃
100	100			CH ₃

[0128] [表18]

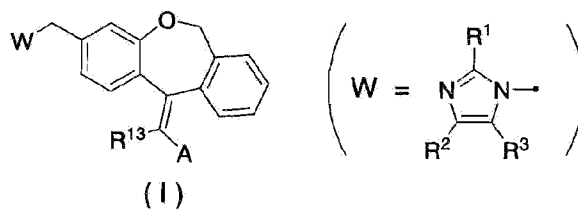
第18表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
101	101			CH ₃
102	102			CH ₃
103	103			CH ₃

[0129] [表19]

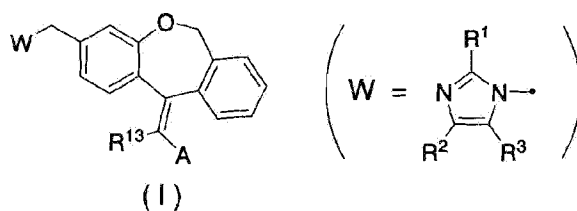
第19表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
104	104			H
105	105			H
106	106			H
107	107			H
108	108			H
109	109			CH ₃

[0130] [表20]

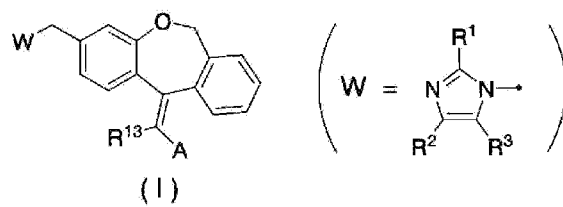
第20表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
110	110			CH ₃
111	111			CH ₃
112	112			CH ₃
113	113			CH ₃
114	114			CH ₃
115	115			CH ₃

[0131] [表21]

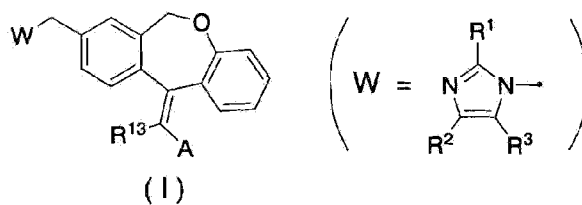
第 21 表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
116	116			CH ₃
117	117			CH ₃

[0132] [表22]

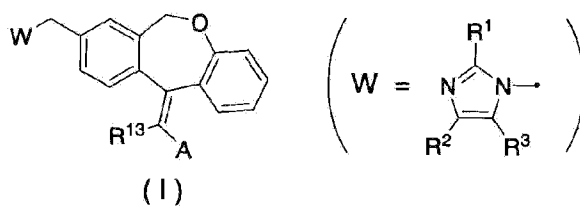
第 2 2 表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
118	118			H
119	119			H
120	120			H
121	121			H
122	122			H
123	123			H

[0133] [表23]

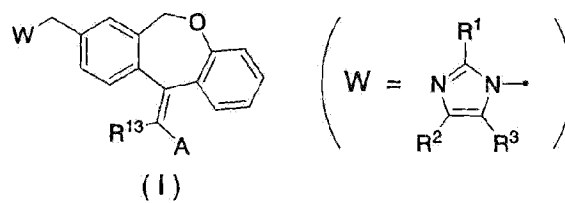
第23表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
124	124			H
125	125			H
126	126			H
127	127			CH ₃
128	128			CH ₃
129	129			CH ₃

[0134] [表24]

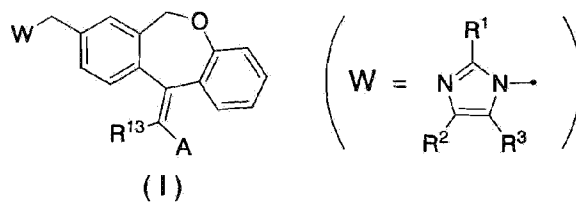
第24表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
130	130			CH ₃
131	131			CH ₃
132	132			CH ₃
133	133			CH ₃
134	134			CH ₃
135	135			CH ₃
136	136			CH ₃

[0135] [表25]

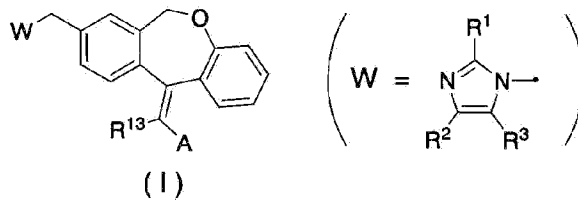
第25表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
137	137			CH ₃
138	138			CH ₃
139	139			CH ₃
140	140			CH ₃

[0136] [表26]

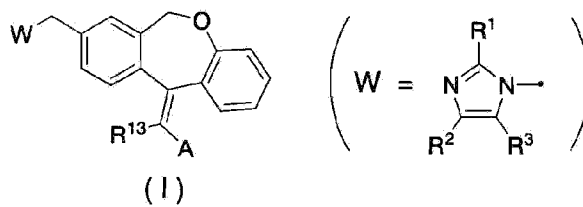
第 26 表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
141	141			CH ₃
142	142			CH ₃
143	143			CH ₃
144	144			CH ₃
145	145			CH ₃
146	146			CH ₃

[0137] [表27]

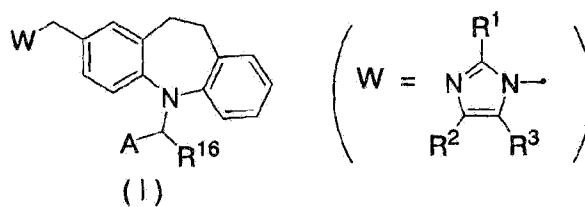
第27表



実施例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
147	147			CH ₃
148	148			CH ₃
149	149			CH ₃
150	150			CH ₃
151	151			CH ₃
152	152			CH ₃

[0138] [表28]

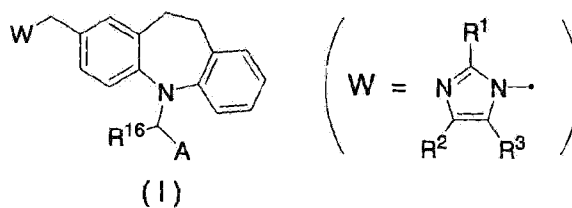
第28表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
7	S7			H
8	S8			H
9	S9			H
10	S10			H
11	S11			H
12	S12			H

[0139] [表29]

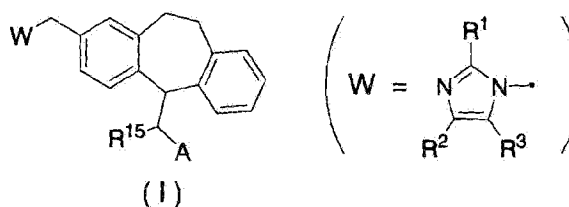
第29表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁶
13	S13			H
14	S14			H

[0140] [表30]

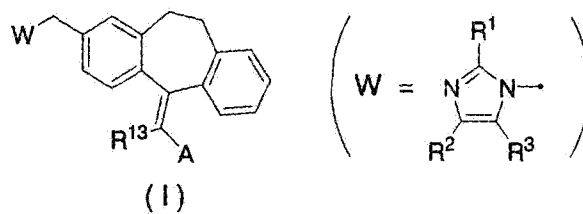
第30表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹⁵
15	S15			H

[0141] [表31]

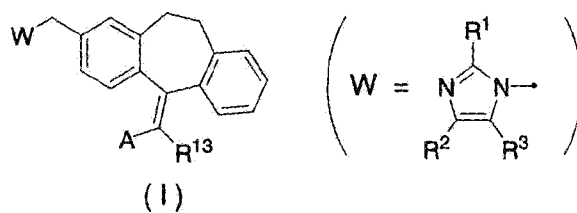
第31表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
16	S16			H

[0142] [表32]

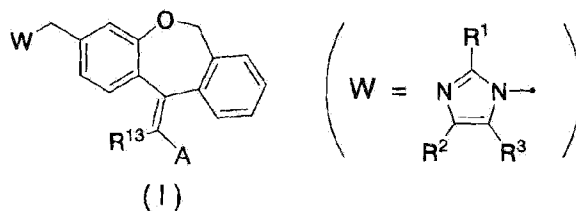
第32表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
17	S17			H

[0143] [表33]

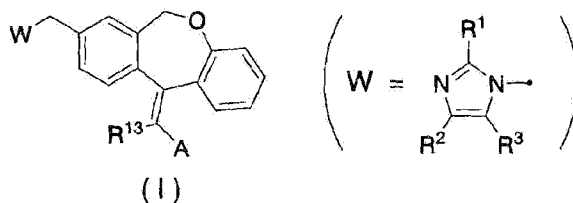
第33表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
18	S18			H

[0144] [表34]

第34表



参考例 番号	化合物 番号	W	A	R ¹³
19	S19			H

[0145] 次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1:一過的遺伝子導入によるPPAR γ のトランスアクチベーションアッセイによるPPAR γ 活性化作用の検討

化合物(I)のPPAR γ に対するアゴニスト活性は、酵母の転写因子であるGAL4のDNA結合領域とPPAR γ リガンド結合領域とのキメラ核内レセプターを用いたトランスアクチベーションアッセイ法により測定した。具体的にはLehmannらの方法[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J Biol Chem.)、1995年、第270巻、12953ページ]に準じた下記の方法で、化合物(I)のPPAR γ のアゴニスト活性を評価した。

[0146] 10容量/容量%ウシ胎児血清(インビトロジェン社)の入ったダルベッコ改良イーグ

ル培地 (Dulbecco's Modified Eagle培地) (インビトロジェン社) で培養したHEK293EBNA細胞を用いた。10 cm²カルチャーディッシュ (岩城硝子) に密度 1×10^5 個/mL の上記の細胞を30 mL播種し、一晚培養した。スーパーフェクト トランスフェクション試薬 (SuperFect Transfection Reagent) (キアゲン社) を用いて、ヒトPPAR γ のリガンド結合領域である174-475アミノ酸とGAL4のDNA結合領域である1-147アミノ酸を融合させたGAL4-PPAR γ キメラ核内レセプターを発現するプラスミドおよびGAL4応答性ルシフェラーゼを発現するレポータープラスミドを4:1の割合で一過的に細胞内に導入した。遺伝子導入の5時間後、カルチャーディッシュから細胞を剥離し、96ウェル白色プレート (住友ベークライト社) の各ウェルに密度 2×10^4 個/mL の剥離した細胞を100 μ L播種し、一晚培養した。培地を取り除き、無血清のダルベッコ改良イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle培地) で希釈した種々の濃度の化合物 (I) を100 μ L添加し、5%炭酸ガス気流下 (5% CO₂)、37°Cで24時間反応させた。一方、陽性コントロールとして、10 μ mol/Lのピオグリタゾン₅₀ を100 μ L添加して、5%炭酸ガス気流下 (5% CO₂)、37°Cで24時間反応させた。ルシフェラーゼの基質としてステディーグロ (Steady-Glo) (プロメガ社) を各ウェルに100 μ L添加して、よく攪拌した。直ちに、トップカウントNTX (TopCount NTX) (パッカード社) を用いてルシフェラーゼによる化学発光を測定した。

[0147] PPAR γ に対する化合物 (I) のアゴニスト活性 (活性率 (%)) を、ピオグリタゾン10 μ mol/L添加時のアゴニスト活性を100%とした場合の相対活性として、以下の式に従って算出した。

[0148] [数1]

$$\text{活性率 (\%)} = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{化合物 (I) 添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{化合物 (I) 無添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} \text{ピオグリタゾン10 } \mu\text{mol/L添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{化合物 (I) 無添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right)} \times 100$$

[0149] 化合物 (I) が最大活性を示す活性率をエフィカシーとし、エフィカシーの50%の活性率を示す濃度をEC₅₀ 値として算出した。結果を第35表に示した。

[0150] [表35]

第 3 5 表

化合物番号	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	化合物番号	EC ₅₀ 値(nmol/L)
6	97	18	48
22	1002	25	233
28	325	29	326
33	103	37	415
42	1018	44	784
45	1091	47	1935
51	94	57	440
62	251	64	73
S13	4564	S14	4130
S15	1246	S16	305
S17	1290		
70	53	71	235
83	342	86	323
91	1524	95	527
100	1021	106	310
112	1130	118	348
124	320	129	611
137	1837	138	550
146	336	147	226

[0151] 上記の結果から、本発明の化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、PPAR γ 作動活性を有することが確認された。従って、本発明の化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、PPAR γ が関与する各種疾患、例えば2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パ

ーキンソン病など)などの治療および／または予防剤として、とりわけ、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症などの治療および／または予防剤として期待される。

試験例2:ヒトアンジオテンシンIIタイプ1受容体結合試験

ヒトアンジオテンシンIIタイプ1受容体を強制発現させたCHO細胞の膜画分(パーキンエルマー社)をアッセイバッファー(50 mmol/L tris(hydroxymethyl)aminomethane、5 mmol/L MgCl₂、1 mmol/L ethylenediamine-N, N, N', N'-tetraacetic acid、および0.1重量／容量%ウシ血清アルブミン(生化学工業社;pH 7.4))で128倍に希釈して以下の実験に用いた。調製した細胞膜150 μL(2.1 μg タンパク質)、200 pmol/Lの[¹²⁵I]-アンジオテンシンII(アマシャムバイオサイエンス社)10 μL、および種々の濃度の化合物(I)溶液10 μLをポリプロピレンチューブ(アシスト社)に加えた。37°Cで60分間反応後、0.3 容量／容量%ポリエチレンイミンで処理したGF/Cガラスフィルター(ワットマン社)上にセルハーベスターM-48(ブランデル社)を使って吸引濾過することにより反応を停止した。その後、フィルターを洗浄バッファー(50 mmol/L tris(hydroxymethyl)aminomethane;pH 7.4)500 μLで9回洗浄した。次いで、フィルターをポリプロピレンチューブに移し、自動γカウンター コブラ(COBRA)(パッカード社)を用いて放射活性を測定した。

[0152] [¹²⁵I]-アンジオテンシンIIとヒトアンジオテンシンタイプ1受容体の結合に対する化合物(I)の結合阻害率(%)を以下の式に従って算出した。

[0153] [数2]

$$\text{結合阻害率 (\%)} = \frac{\text{全結合量} - \text{化合物 (I) 添加時の結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \times 100$$

[0154] 全結合量とは、化合物(I)非存在下での[¹²⁵I]-アンジオテンシンII結合放射量、化合物(I)添加時の結合量とは、化合物(I)存在下での[¹²⁵I]-アンジオテンシンII結合放射量、非特異的結合量とは、化合物(I)の代わりに未標識のアンジオテンシンII(ペプチド研究所)10 μmol/Lを添加した時の[¹²⁵I]-アンジオテンシンII結合放射量である。

[0155] 各々の結合阻害率から、結合を50%阻害する場合の濃度をIC₅₀値として算出し、結

合阻害定数(Ki)をCheng-Prusoffの式(バイオケミカル ファーマコロジー (Biochem Pharmacol.)), 1973年、22巻、p.3099)により求めた。化合物6、22、25、29、45、42、47、44、62、64、S13、83、95、137、138、139、146、147などは、10 nmol/L以下のKi値を示した。

- [0156] 以上より、化合物(I)および(IA)は、アンジオテンシンIIのヒトアンジオテンシンIIタイプ1受容体に対する結合を強力に阻害することが確かめられた。即ち、本発明の化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、アンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗作用を有し、動脈硬化、高血圧、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患などの疾患の治療および／または予防剤として期待される。

試験例3:糖尿病マウスにおける血糖および脂質低下作用

自然発症2型糖尿病モデルであるdb/dbマウス(7週齢、雌性)に、化合物(I)を30 mg/kg/dayの用量で1日1回、6日間経口投与した。対照群には、溶媒(0.5%メチルセルロース溶液)を投与した。投与7日後、血漿中のグルコースおよびトリグリセライドを測定した。統計的有意差は、Student's tテストにより検討し、危険率(P)<0.05を有意とみなした。

- [0157] その結果、化合物(I)は、血清グルコースおよびトリグリセライドの増加を顕著に抑制し、化合物(I)が、本試験の糖尿病モデルにおいて、血糖低下作用および脂質低下作用を有することが確かめられた。

試験例4:2型糖尿病ラットにおける耐糖能異常およびインスリン抵抗性改善作用

2型糖尿病であるZucker肥満ラットに試験化合物を3 mg/kgの用量で1日1回、4週間反復経口投与した。対照群には、溶媒(0.5%メチルセルロース溶液)を同様に投与した。投与4週間後、以下に示す経口糖負荷試験を実施した。また、飽食下で血漿中のインスリン値を測定した。

- [0158] 経口糖負荷試験:ラットを一晩絶食した後、グルコース溶液を2g/kgの用量で経口投与した。グルコース溶液投与30分、60分および120分後にラット尾静脈から採血し、血糖値を測定した。

本発明の化合物(I)のいくつかを上記の試験化合物として評価したところ、これらの化合物は耐糖能異常およびインスリン抵抗性改善作用を示した。また、肥満症の改

善作用を有することも確認できた。

試験例5:テイルカフ法による化合物(I)の降圧作用の検討

18～22週齢の自然発症高血圧ラット(spontaneously hypertensive rats、SHR)を用いた。

- [0159] 薬物投与前に各ラットの体重、血圧および心拍数を測定し、これらの値が各群間で同程度となるよう群分けした。溶媒(0.5%メチルセルロース溶液)および試験化合物を、1日1回、7日間反復経口投与した。最終投与約4～9時間後に、下記に従い収縮期血圧および心拍数を非観血的に測定した。

血圧および心拍数測定方法

ラットを円筒型保定器に入れ、37℃に加温し、安静状態でテイルカフ法を用いて血圧および心拍数を測定した。測定には非観血式血圧測定装置(PS-600型、理研開発、東京)を用い、個体毎に血圧および心拍数を5回測定し、その平均値を各個体の値とした。

- [0160] 上記試験の結果、化合物26、29、42、44、47、S13、95、137、139などは血圧降下作用を有することが確認された。

試験例6:テレメトリー法による化合物(I)の降圧作用の検討

自然発症高血圧ラット(spontaneously hypertensive rats、SHR)の腹部大動脈にテレメトリー発信機を留置し、血圧および心拍数をモニターした。4週間以上馴化飼育し、高血圧が認められる個体のみ試験に用いた。薬物投与前に各ラットの血圧および心拍数が各群間で同程度となるよう群分けした。溶媒(0.5%メチルセルロース溶液)および試験化合物は、1日1回、4日間反復経口投与した。各投与日における24時間平均収縮期血圧、24時間平均拡張期血圧および24時間平均心拍数を算出した。

- [0161] 上記試験の結果、化合物22、25、29、42、44、45、47、S13、S15、S16、71、86、95、100、118、124、129、137、138、146、147などは血圧降下作用を有することが確認された。

以上の試験結果より、本発明の化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、PPAR γ 作動活性を有していることが確認された。またさらにそれらはアンジオテンシンII受容体拮抗作用をも有することが確認された。従って、本発明の化

合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、PPAR γ が関与する疾患だけでなく、アンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防に有用であり、特にPPAR γ とアンジオテンシンII受容体の双方が関与する疾患の治療および／または予防に有用であることが示唆された。即ち、本発明の化合物(I)および(IA)ならびにその薬学的に許容される塩は、例えば2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、増殖性疾患(例えば、アテローム性硬化症、血管狭窄、再狭窄など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患などの疾患の治療および／または予防剤として、特に、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症などの疾患の治療および／または予防剤として期待される。

[0162] 高血圧患者のうち約60%が耐糖能異常または2型糖尿病(インスリン抵抗性)を併発していることが知られており、従って、本発明の化合物(I)または(IA)あるいはその薬学的に許容される塩は、とりわけ、耐糖能異常または2型糖尿病(インスリン抵抗性)を併発した高血圧の治療および／または予防剤として、また、耐糖能異常または2型糖尿病(インスリン抵抗性)の予防効果を有する高血圧の治療および／または予防剤として期待される。

[0163] 化合物(I)または(IA)あるいはその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)または(IA)あるいはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など)と一緒に混

合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0164] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0165] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。

化合物(I)または(IA)あるいはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000mg、好ましくは0.05~100mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人あたり0.001~1000mg、好ましくは0.01~100mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0166] 本発明のPPAR γ 作動剤は、優れたPPAR γ が関与する疾患(例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高グリセリド血症など)の治療および／または予防効果を示すが、さらに上述したように化合物(I)またはその薬学的に許容される塩とそれ以外の1種またはそれ以上の他の医薬成分とを組み合わせることもできる。

[0167] 組み合わせる用いられる他の医薬成分としては、例えば、ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン、アムロジピン、ベニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、マニジピン、ベプリジル、バルニジピン、フルナリジン、シルニジピン、ラシジピン、エホニジピン、フェロジピン、アラニジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬；カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、テモカプリル、キナプリル、トランドプリル、ペリンドプリル、フォシノプリルなどのACE阻害薬；アミロリド、クロロチアジド、ベン

ズチアジド、チクリナファン、アセタゾラミド、アミノフィリン、シクロチアジド、トリクロルメチアジド、シクロペンチアジド、ヒドクロロチアジド、メチクロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、エチアジド、ヒドロフルメチアジド、ポリチアジド、クロフェナミド、クロルタリドン、シクロチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチ克蘭、トリパミド、メトラゾン、インダパミド、キネタゾン、フロセミド、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、エタクリン酸ナトリウム、ピレタニド、スピロノラクトン、エプレレノン、カレノ酸カリウム、トリアムテレン、カルペリチドなどの利尿薬；プロプラノロール、ピンドロール、カルテオロール、アテノロール、ボピンドロール、ビスプロロール、セリプロロール、チリソロールなどの β 遮断薬；プラゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、ウラピジルなどの α 遮断薬；アモスラロール、カルベジロール、アロチノロールなどの α β 遮断薬；グアナベンズ、クロニジン、メチルドパなどの交感神経抑制薬；グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド、グリメピリドなどのスルフォニル尿素系薬剤；ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニドなどの速効型食後血糖降下薬；メホルミン、ブホルミンなどのビグアナイド系薬剤；ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬；アカルボース、ボグリボース、ミグリトールなどの α グルコシダーゼ阻害薬；シタグリプチン、ビルダグリプチンなどのDPP-4阻害薬；グルカゴン様ペプチド-1もしくはその類縁体；インスリン；プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンなどのスタチン系薬剤；エゼチミブなどのコレステロール吸収阻害薬；コレスチラミン、コレスチミドなどの陰イオン交換樹脂類；ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラートなどのフィブラート系薬剤；ニコチン酸トコフェロール、ニセリトロール、ニコモールなどのニコチン酸系薬剤；プロブコール；イコサペント酸；ポリエノホスファチジルコリン；デキストラン硫酸ナトリウム；エラスターゼなどの薬剤があげられる。

- [0168] 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩と他の医薬成分とを組み合わせる用いる場合、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩と他の医薬成分とを同時に投与してもよいし、時間をおいて別々に投与してもよい。これらの投与量は臨床上用いられている投与量に準じていればよく、投与対象、投与ルート、疾患、医薬成分の組み合わせなどにより変動する。

[0169] 以下、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

なお、実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は、270MHzまたは300MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

参考例1: 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール

2,4-ジメチルアニリン (0.918 mL, 7.42 mmol) および無水プロピオン酸 (6.0 mL) の混合液に、氷冷下、発煙硝酸 (1.25 mL, 29.7 mmol) を20分間かけて滴下した。氷冷下、1時間攪拌した後、混合物に水および酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン (1/1, 24 mL) を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をメタノール (17 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (448 mg) 存在下、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸 (14 mL) に溶解し、110 °Cで30分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン (1/5, 30 mL) を加え、析出した固体を濾取することで、標記化合物 (585 mg, 45%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 1.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.56 (br s, 3H), 2.95 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H).

参考例2: 2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3-ジアミノ-4,6-ジメチルピリジン (US5332744; 2.70 g, 19.7 mmol) およびテトラエトキシメタン (16.5 mL, 78.7 mmol) を混合し、155 °Cで2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、ジイソプロピルエーテル (30 mL) を添加して析出した固体を濾取することで、標記化合物 (2.42 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 192 ($M + H$) $^+$; ^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.54 (s,

3H), 2.63 (s, 3H), 4.61 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.78 (br s, 1H), 13.42 (s, 1H).

参考例3: 2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

エチルプロピオンイミデート塩酸塩 (1.37 g, 10.0 mmol)、アミノアセトニトリル塩酸塩 (0.93 g, 10.0 mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2,4-ペンタンジオン (3.64 mL, 30.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (5.23 mL, 30.0 mmol) を1,2-ジクロロエタン (50 mL) 中で、還流下、4時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=30/70) で精製することにより標記化合物 (1.07 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 230 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.09 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 12.18 (br s, 1H).

参考例4: 4-フルオロ-7-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール

2,4-ジメチルアニリンの代わりに2-フルオロ-5-メチルアニリン (3.75 g, 30.0 mmol) を用い、無水プロピオン酸の代わりに無水酪酸 (19 mL) を用い、参考例1と同様にして標記化合物 (0.70 g, 12%) を得た。

ESI-MS m/z : 193 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.48 (br s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 10.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 9.42 (br s, 1H).

参考例5: 5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

エチルプロピオンイミデート塩酸塩の代わりにエチルブチルイミデート塩酸塩 (758 mg, 5.0 mmol) を用い、参考例3と同様にして標記化合物 (503 mg, 41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 11.52 (s, 1H).

参考例6: (E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリルおよび(Z)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル

[工程1] 5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-2-カルボン酸 (特許第2526005号, 19.9 g, 79 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (17.0 mL, 102 mmol)

l) をエタノール (130 mL) に溶解し、濃硫酸 (1.68 mL, 32 mmol) を加え、還流下12時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10) で精製することにより5-オキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-2-カルボン酸エチル (20.8 g, 94%) を得た。

ESI-MS m/z : 281 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.21-3.30 (m, 4H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.92-8.04 (m, 4H).

[工程2] 水素化ナトリウム (60%, 0.856 g, 21.4 mmol) と1-シアノエチルホスホン酸ジエチル (4.09 g, 21.4 mmol) のDMF (35 mL) 溶液に、工程1で得られた10,11-ジヒドロ-5-オキシ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-2-カルボン酸エチル (3.0 g, 10.7 mmol) のDMF (10 mL) 溶液を氷冷下添加し、80 °Cで3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。得られた残渣をTHF (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素リチウム (1.11 g, 50.9 mmol) を加えた後、50 °Cで5時間攪拌した。混合物を2 mol/L 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=98/2) で精製することにより(E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオニトリル (0.730 g, 27%) および(Z)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオニトリル (0.728 g, 27%)をそれぞれ得た。

E体; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.04 (s, 3H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.27-3.40 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 7.1$, 1.8 Hz, 1H).

Z体; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.03 (s, 3H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

参考例7: 2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S7)

実施例10の工程2で得られた5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.21 g, 4.5 mmol) をDMF (23 mL) に溶解し、ナトリウムアジド (1.18 g, 18.2 mmol) およびトリエチルアミン塩酸塩 (1.87 g, 13.6 mmol) を加えて、90 °Cで20時間撹拌した。混合物に5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=25/1) で精製することにより標記化合物 (化合物S7) (1.97 g, 81.9%)を得た。

ESI-MS m/z : 530 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.11 (br s, 4H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.59–7.20 (m, 7H).

参考例8: 2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S8)

実施例11の工程2で得られる5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.42 g, 3.00 mmol) を用い、参考例7と同様にして標記化合物 (化合物 S8) (1.22 g, 79%)を得た。

ESI-MS m/z : 516 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.60 (s, 6H), 2.60 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.04–3.14 (m, 4H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.57–6.63 (m, 2H), 6.94–7.15 (m, 5H).

参考例9: 2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S9)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール (特開平5-783228; 1.40 g, 6.19 mmol) を用い、水酸化リチウムの代わりに、tert-ブトキシカリウム (763 mg, 6.81 mmol) を用い、実施例1の工程1と同様にして2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.20 g, 44.9%) を得た。

ESI-MS m/z : 434 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.66–1.78 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.99–3.07 (m, 4H), 3.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.17–5.26 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.64–6.81 (m, 5H), 7.01–7.11 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (938 mg, 2.16 mmol) を用い、実施例1の工程2と同様にして5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (742 mg, 72.6%) を得た。

ESI-MS m/z : 473 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.66–1.79 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.03–3.15 (m, 4H), 3.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.17–5.26 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.73–6.79 (m, 2H), 7.00–7.27 (m, 5H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (732 mg, 1.55 mmol) を用い、参考例7と同様にして標記化合物 (化合物 S9) (557 mg, 69.7%) を得た。

ESI-MS m/z : 516 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.02–3.11 (m, 4H), 4.15–4.27 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.73–6.79 (m, 2H), 7.00–7.27 (m, 5H).

z, 1H), 5.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62–6.66 (m, 2H), 6.92–7.11 (m, 5H).

参考例10: 2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-プロポキシカルボニル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S10)

[工程1] 参考例7で得られる化合物 S7 (793 mg, 1.50 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、クロロトリフェニルメタン (543 mg, 1.94 mmol) およびトリエチルアミン (313 μ L, 2.25 mmol) を加えて、室温で3.5時間撹拌した。混合物に酢酸エチルを加えて、有機層を5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1)で精製することにより2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (981 mg, 85%)を得た。

ESI-MS m/z: 772 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.61–1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.03 (br s, 4H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.60–6.65 (m, 2H), 6.86–7.35 (m, 20H).

[工程2] 工程1で得られた2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (979 mg, 1.27 mmol) をTHF-メタノール-水 (12 mL – 3 mL – 3 mL) 混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム1水和物(266 mg, 6.34 mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムと飽和食塩水を加え、1 mol/L塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮することにより2-[5-カルボキシ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.15 g) を定量的に得た。

ESI-MS m/z: 744 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.67 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32–1.

40 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 2.60–2.69 (m, 2H), 2.98 (br s, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.70–6.74 (m, 2H), 6.85–7.32 (m, 20H).

[工程3] 工程2で得られた2-[5-カルボキシ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (200 mg, 0.269 mmol) をDMF (1.3 mL) に溶解し、炭酸カリウム (93.0 mg, 0.673 mmol) および1-ブロモプロパン (48.8 μ L, 0.537 mmol) を加え、50 °Cで2時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=70/30) で精製することにより2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-プロポキシカルボニル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (130 mg, 62%)を得た。

ESI-MS m/z : 786 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.45–1.72 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 4H), 4.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.61–6.64 (m, 2H), 6.87–7.35 (m, 20H).

[工程4] 工程3で得られた2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-プロポキシカルボニル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (128 mg, 0.163 mmol) を酢酸-アセトン-水 (1.6 mL – 1.6 mL – 1.6 mL) 混合溶媒に懸濁し、50 °Cで2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1) で精製することにより標記化合物 (化合物 S10) (64.5 mg, 73%)を得た。

ESI-MS m/z : 544 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43–1.64 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 2.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.00–3.13 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.56–6.61 (m, 2H), 6.92–7.13 (m, 5H).

参考例11: 2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-イソプロポキシカルボニル-2-プロ

ピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S11)

[工程1] 参考例10の工程2で得られた2-[5-カルボキシ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (200 mg, 0.269 mmol) を用い、1-ブロモプロパンの代わりに2-ブロモプロパン (101 μ L, 1.08 mmol) を用いて、参考例10工程3と同様にして2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-イソプロポキシカルボニル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (140 mg, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 786 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.04 (br s, 4H), 5.01-5.11 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.61-6.64 (m, 2H), 6.87-7.34 (m, 20H).

[工程2] 工程1で得られた2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5-イソプロポキシカルボニル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (137 mg, 0.174 mmol) を用い、参考例10の工程4と同様にして標記化合物 (化合物 S11) (75.8 mg, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 544 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.02-3.13 (m, 4H), 5.06 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.92-7.14 (m, 5H).

参考例12: 2-[5-シクロヘキシルメトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S12)

[工程1] 実施例10の工程2で得られた2-[5-カルボキシ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (228 mg, 0.306 mmol) を用い、1-ブロモプロパンの代わりにブロモメチルシクロヘキサン (257 μ L, 1.84 mmol) を用い

て、参考例10の工程3と同様にして2-[5-シクロヘキシルメトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (159 mg, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 840 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.68-1.08 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35-1.65 (m, 8H), 1.60 (s, 6H), 2.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 4H), 3.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.89 (br s, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.87-7.11 (m, 10H), 7.20-7.34 (m, 10H).

[工程2] 工程1で得られた2-[5-シクロヘキシルメトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (156 mg, 0.186 mmol) を用い、参考例10工程4と同様にして標記化合物 (化合物 S12) (75.4 mg, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 598 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.68-1.06 (m, 5H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.35-1.64 (m, 8H), 1.60 (s, 6H), 2.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.01-3.13 (m, 4H), 3.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.53-6.57 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 5H).

特許第2526005号と同様にして、以下参考例13～19の化合物(S13～S19)を得た。

参考例13: 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S13)

参考例14: 2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 S14)

参考例15: [2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (化合物 S15)

参考例16: (E)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル

-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 S16)

参考例17: (Z)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 S17)

参考例18: (E)-3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(1H-テトラゾール-5-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 S18)

参考例19: (Z)-8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(1H-テトラゾール-5-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 S19)

参考例20: 2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3-ジアミノ-4-メチルピリジン (US5332744; 2.00 g, 16.2 mmol) およびテトラエトキシメタン (15.0 mL, 71.7 mmol) を混合し、150 °Cで2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、ジイソプロピルエーテル (15 mL) を添加して析出した固体を濾取することで、標記化合物 (1.96 g, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 178 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

参考例21: 2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3-ジアミノピリジン (7.84 g, 71.9 mmol) およびテトラエトキシメタン (35 mL, 167 mmol) を混合し、130 °Cで2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル (100 mL) を添加して析出した固体を濾取することで、標記化合物 (4.17 g, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 164 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H).

参考例22: 7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 4.00 g, 27.2 mmol) をクロロホルム (45 mL) に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 (5.18 g, 29.9 mmol) を加え室温で5時

間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水を加えて分液した。水層を濃縮した残渣をクロロホルム (8 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (24 mL, 257 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を氷に加えた後、アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (30 mL) を添加して析出した固体を濾取することで、標記化合物 (3.32 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 182 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.13 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

参考例23: 7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2,3-ジアミノピリジンの代わりに4-クロロ-2,3-ジアミノピリジン (EP420237; 0.79 g, 5.5 mmol) を用い、参考例21と同様にして標記化合物 (0.34 g, 31%) を得た。

ESI-MS m/z : 198 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

参考例24: 7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (EP420237; 4.79 g, 30.1 mmol) を用い、参考例22と同様にして標記化合物 (3.22 g, 55%) を得た。

ESI-MS m/z : 194 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.09–1.18 (m, 4H), 2.10–2.20 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

参考例25: 4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール

2-クロロ-6-ニトロアニリン (3.45 g, 20.0 mmol) および塩化第一スズ二水和物 (18.05 g, 80.0 mmol) をエタノール (80 mL) 中で還流下3時間加熱した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出物を濾過で除去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にテトラエトキシメタン (10 mL, 47.7 mmol) を混合し、130 °Cで12時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製することにより標記化合物 (1.38g, 35%) を得た。

ESI-MS m/z : 197 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42–1.50 (m, 3H), 4.52–4.74 (m,

2H), 6.99–7.46 (m, 3H).

参考例26: 4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール

2-クロロ-6-ニトロアニリン (3.00 g, 17.4 mmol) とピリジン (7.0 mL, 86.9 mmol) をDM A (17 mL) に溶解し、シクロプロパンカルボニルクロリド (4.0 mL, 43.5) を加え、50 °C で3時間攪拌した。反応液にメタノール (10 mL) とアンモニア水 (9 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、析出した固体を濾取した。固体をエタノール (38 mL) と水 (38 mL) に懸濁し、硫酸第一鉄七水和物 (13.86 g, 49.9 mmol) およびアンモニア水 (19 mL) を加え、50 °C で4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸 (8 mL) を加え、90 °C で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (5 mL) とジイソプロピルエーテル (5 mL) を添加して析出した固体を濾取することで、標記化合物 (1.20 g, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 193 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11–1.25 (m, 4H), 2.01–2.14 (m, 1H), 7.05–7.55 (m, 3H).

参考例27: 2-エトキシ-4-メチルベンズイミダゾール

2,3-ジアミノトルエン (6.09 g, 49.8 mmol) およびテトラエトキシメタン (25 mL, 119 mmol) を混合し、130 °C で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=70/30) で精製することにより、標記化合物 (6.89 g, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 177 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.8H), 2.41 (s, 1.8H), 2.56 (s, 1.2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 1.2H), 4.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.8H), 6.91–7.10 (m, 2.4H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.6H).

参考例28: 2-シクロプロピル-4-メチルベンズイミダゾール

2-メチル-6-ニトロアニリン (7.61 g, 50.0 mmol) を用い、参考例26と同様にして標記化合物 (6.91 g, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 173 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.08–1.23 (m, 4H), 2.11 (br s, 1 H), 2.51–2.62 (br m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18–7.52 (br m, 2H).

参考例29: 4-クロロ-2-エチルベンズイミダゾール

[工程1] 無水プロピオン酸 (40 mL) を0 °Cに冷却し、2-クロロアニリン (5.0 mL, 47.5 mmol) を加え15分間攪拌した。内温を10 °C以下に保ちながら発煙硝酸 (8.0 mL, 190 mmol) を滴下し、氷冷下15分攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、析出した固体をろ取した。固体を乾燥後酢酸エチル (50 mL) から再結晶することでN-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)プロピオンアミド (3.73 g, 34%) を得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.49 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られたN-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)プロピオンアミド (3.72 g, 16.3 mmol) を用い、参考例26と同様にして標記化合物 (1.53 g, 52%) を得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.99 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12–7.59 (m, 3H).

参考例30: (E)-2-(3-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピオノニトリル

[工程1] リチウムジイソプロピルアミド (2.0 mol/Lヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液, 100 mL, 200 mmol) をTHF (40 mL) で希釈し、0 °Cで攪拌しながらプロピオノニトリル (7.13 mL, 100 mmol) のTHF (40 mL) 溶液を15分かけて滴下した。0 °Cで30分攪拌した後に、クロリン酸ジエチル (14.4 mL, 100 mmol) のTHF (40 mL) 溶液を45分かけて滴下した。室温で2時間攪拌した後に、11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸メチル(特許第2526005号, 10.7 g, 40 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 15:85) で精製し、(E)-11-(1-シアノエチリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸メチルエステル (6.40 g, 21.0 mmol, 52.6%) および (Z)-11-(1-シアノエチリデン)-6,11-

-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸メチルエステル (4.47 g, 14.6 mmol, 36.7%) を得た。

E体; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 2.20 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.34–7.62 (m, 7H).

Z体; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 1.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.33–7.65 (m, 7H).

[工程2](E)-11-(1-シアノエチリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸メチルエステル (6.40 g, 21.0 mmol) をTHF (105 mL) に懸濁し、水素化ホウ素リチウム (2.29 g, 105 mmol) を加えて50°Cで6時間攪拌した。反応液に氷を加え、1 mol/L塩酸を加えてpH 2に中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70) で精製し、標記化合物 (4.89 g, 17.6 mmol, 84.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.84–6.96 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36–7.50 (m, 4H).

参考例31: (Z)-2-(8-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピオニトリル

11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボン酸メチル (特許第2526005号, 1.00 g, 3.73 mmol) を用い、参考例6の工程2と同様にして標記化合物 (0.178 g, 17%) およびそのE異性体 (0.260 g, 25%) を得た。

Z体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.03 (s, 3H), 4.72 (br s, 2H), 4.85 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.93–6.98 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

E体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.23 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.83–6.92 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

実施例 1

[0170] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 1)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 36.55 g, 209 mmol) をDMF (365.5 mL) に溶解し、水酸化リチウム (5.62 g, 235 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。この混合物に、1-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-2-イルメチル)-1-メチルピペリジニウムヨーゾド (特開平7-61983; 95.0 g, 219 mmol) およびDMF (73.1 mL) を加え、40 °Cで8時間攪拌した。室温まで冷却後、水 (175.4 mL) を滴下し、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、クロロホルム (520 mL) に過熱下で溶解し、活性炭 (5.2 g)を加え、30分間加熱攪拌した後、熱時濾過した。濾液に酢酸エチル (1041 mL) を加え、析出物を濾取することにより2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (36.7 g, 46%)を得た。

ESI-MS m/z : 384 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65-6.85 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.95-7.10 (s, 2H).

[工程2] 工程1で得られる2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (55.4 g, 145 mmol) を酢酸 (500 mL) に溶解し、10 °Cでシアン化カリウム (11 g, 169 mmol) およびパラホルムアルデヒド (4.6 g, 152 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。混合物を10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (900 mL)、氷(1 L) およびジクロロメタン (1 L) の混合溶液に加えた。有機層を0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=10/10/1) で精製することにより5-シアノメチル-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (39.0 g, 64%)を得た。

ESI-MS m/z : 422 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3

H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.89–7.04 (m, 6H), 7.10–7.26 (s, 4H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (200 mg, 0.47 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン (50%水溶液, 0.15 mL, 2.37 mmol) を加え、還流下1時間加熱した。混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を、DMF (1 mL) に溶解し、0 °Cでピリジン (46 μ L, 0.57 mmol) およびクロロ炭酸エチル (54 μ L, 0.57 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン (10 mL) に溶解し、tert-ブトキシカリウム (51 mg, 0.45 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、有機層を5%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することで、標記化合物 (化合物 1) (190 mg, 83%)を得た。

ESI-MS m/z: 481 [M + H]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.65 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.05–3.12 (m, 4H), 3.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.10–7.18 (m, 4H), 12.32 (br s, 1H).

実施例 2

[0171] 2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 2)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール (EP502314; 1.0 g, 3.29 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.67 g, 98%) を得た。

ESI-MS m/z: 512 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.88–3.03 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.02 (s, 1H)

, 6.62–6.79 (m, 5H), 7.00–7.08 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78–7.81 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.67 g, 3.26 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.43 g, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 551 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.80–1.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.01–3.10 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.82–6.89 (m, 2H), 7.00–7.35 (m, 8H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.77–7.80 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (0.20 g, 0.36 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 2) (69 mg, 32%) を得た。

ESI-MS m/z : 610 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.07 (br s, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.83–6.93 (m, 2H), 6.99–7.11 (m, 5H), 7.19–7.29 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H).

実施例 3

[0172] 2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 3)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 1.89 g, 10.0 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.74 g, 69%) を得た。

ESI-MS m/z : 397 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.66–1.79 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.97–3.03 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.60–6.84 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 7.00–7.09 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.54 g, 6.41 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.01 g, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 436 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68–1.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.01–3.12 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.88–7.24 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (218 mg, 0.501 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 3) (173 mg, 70%) を得た。

ESI-MS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.57–1.71 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.09 (br s, 4H), 4.84 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.80–7.18 (m, 8H), 12.33 (br s, 1H).

実施例 4

[0173] 2-(2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 4)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 226 mg, 0.520 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (139 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 367 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.78–2.90 (m, 4H), 2.96–3.04 (m, 4H), 5.35 (s, 2H),

5.99 (s, 1H), 6.61–7.08 (m, 8H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (136 mg, 0.343 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (102 mg, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 436 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.03–3.11 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.89–7.26 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2,5-ジエチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (54.0 mg, 0.124 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 4) (28.2 mg, 46%) を得た。

ESI-MS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.08 (br s, 4H), 4.84 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.89–6.97 (m, 3H), 7.02–7.18 (m, 5H), 12.31 (s, 1H).

実施例 5

[0174] 2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 5)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例1で得られた2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール (256 mg, 1.47 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (422 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 382 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.85–2.91 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 6.62–7.05 (m, 10H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (422 mg, 1.11 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (241 mg, 52%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02–3.12 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.78–6.87 (m, 4H), 7.00–7.24 (m, 5H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (122 mg, 0.290 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 5) (71.5 mg, 51%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.09 (br s, 4H), 4.83 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.74–7.18 (m, 9H), 12.34 (s, 1H).

実施例 6

[0175] 2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 6)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール (EP400835; 3.00 g, 17.2 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (4.46 g, 71%) を得た。

ESI-MS m/z : 382 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.73–1.86 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.97–3.04 (s, 4H), 5.22 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.61–6.64 (m, 1H), 6.70–6.80 (m, 4H), 7.01–7.12 (m, 5H).

[工程2] 工程1で得られた2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (4.46 g, 11.7 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (3.73 g, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.74–1.87 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.00–3.11 (s, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.79–6.80 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.98–7.24 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (0.50 g, 1.19 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 6) (0.20 g, 35%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.07 (br s, 4H), 4.82 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.75–6.79 (m, 1H), 6.90–7.02 (m, 4H), 7.07–7.20 (m, 5H), 12.35 (br s, 1H).

実施例 7

[0176] 2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 7)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例2で得られた2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (478 mg, 2.50 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (324 mg, 33%) を得た。

ESI-MS m/z : 399 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.02 (br s, 4H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.60–6.78 (m, 4H), 7.00–7.08 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (320 mg, 0.803 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (336 mg, 96%) を得た。

ESI-MS m/z : 438 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.40 (

s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (br s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.19 (m, 7H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (159 mg, 0.363 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 7) (119 mg, 66%) を得た。

ESI-MS m/z: 497 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.10 (br s, 4H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 5H), 12.33 (s, 1H).

実施例 8

[0177] 2-(2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 8)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (WO2005/82905; 443 mg, 2.50 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (285 mg, 30%) を得た。

ESI-MS m/z: 385 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.51 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.01 (br s, 4H), 4.17 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.60-6.79 (m, 4H), 6.99-7.08 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (281 mg, 0.731 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (210 mg, 68%) を得た。

ESI-MS m/z: 424 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (br s, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H)

), 7.12–7.20 (m, 4H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-メトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (101 mg, 0.238 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 8) (69.0 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 483 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.49 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.06 (br s, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.87–7.11 (m, 7H).

実施例 9

[0178] 2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 9)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 322 mg, 2.00 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (153 mg, 21%) を得た。

ESI-MS m/z : 369 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.89 (br s, 4H), 5.33 (s, 2H), 6.61–6.66 (m, 1H), 6.82–7.08 (m, 7H), 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (150 mg, 0.407 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (156 mg, 94%) を得た。

ESI-MS m/z : 408 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.02–3.10 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.90–7.26 (m, 8H), 8.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (79.0 mg, 0.194

mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 9) (20.6 mg, 23%) を得た。

ESI-MS m/z : 467 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87-2.99 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.84-7.16 (m, 7H), 8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

実施例 10

[0179] 2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 10)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール (特開平5-783228; 5.87 g, 13.5 mmol) を用い、水酸化リチウムの代わりに、tert-ブトキシカリウム (1.67 g, 14.9 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.73 g, 45%) を得た。

ESI-MS m/z : 448 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.99-3.07 (m, 4H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.58-6.81 (m, 5H), 7.02-7.10 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.73 g, 6.1 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.21 g, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 487 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.06-3.14 (m, 4H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.68-6.76 (m, 2H), 7.01-7.28 (m, 5H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (131 mg, 0.269 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 10) (106 mg, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 546 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.13 (br s, 4H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.79 (br s, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 7.20-6.97 (m, 5H).

実施例 11

[0180] 2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 11)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール (特開平5-783228; 650 mg, 1.50 mmol) を用い、水酸化リチウムの代わりに、tert-ブトキシカリウム (1.67 g, 14.9 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (302 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 434 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.69 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.99-3.07 (m, 4H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.57-6.81 (m, 5H), 7.02-7.10 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (299 mg, 0.690 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (253 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 473 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t,

J = 7.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06–3.14 (m, 4H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.69–6.77 (m, 2H), 7.01–7.28 (m, 5H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-[5-エトキシカルボニル-2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (126 mg, 0.267 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 11) (97.5 mg, 69%) を得た。

ESI-MS m/z: 532 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (br s, 4H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.68–6.71 (m, 2H), 6.98–7.19 (m, 5H).

実施例 12

[0181] 2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 12)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 166 mg, 0.850 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (246 mg, 72%) を得た。

ESI-MS m/z: 403 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (br s, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.61–7.03 (m, 7H), 7.28 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (242 mg, 0.601 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (208 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 442 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.01–3.12 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.86–7.25 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (101 mg, .0229 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 12) (92.4 mg, 81%) を得た。

ESI-MS m/z : 501 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.09 (br s, 4H), 4.84 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.84–6.98 (m, 3H), 7.09–7.18 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

実施例 13

[0182] 2-(2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 13)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 2.03 g, 10.0 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.35 g, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 411 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.32–1.43 (m, 2H), 1.62–1.72 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.96–3.04 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.61–6.88 (m, 6H), 7.00–7.09 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.15 g, 5.24 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして2-(2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.48 g, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 450 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.30–1.

43 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.88-7.24 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた2-(2-ブチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (225 mg, 0.500 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 13) (195 mg, 77%) を得た。

ESI-MS m/z: 509 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.09 (br s, 4H), 4.84 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.80-7.19 (m, 8H), 12.34 (br s, 1H).

実施例 14

[0183] 2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 14)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール [バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.) 1994年 第4巻p.63; 1.50 g, 3.45 mmol]を用い、水酸化リチウムの代わりに、tert-ブトキシカリウム (1.67 g, 14.9 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (372 mg, 26%) を得た。

ESI-MS m/z: 418 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.65-6.79 (m, 5H), 7.01-7.10 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (369 mg, 0.884 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピ

ン (356 mg, 88%) を得た。

ESI-MS m/z : 457 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.05-3.13 (m, 4H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.99-7.28 (m, 5H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (242 mg, 0.530 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 14) (163 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 516 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.97 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.14 (br s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.98-7.18 (m, 5H).

実施例 15

[0184] 2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 15)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例3で得られた2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (160 mg, 0.700 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (153 mg, 50%) を得た。

ESI-MS m/z : 437 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.89 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.90 (br s, 4H), 5.38 (s, 2H), 6.61-7.04 (m, 7H), 7.46 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (150 mg, 0.344 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エチル-5-メチ

ル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (134 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.89-7.29 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (66.6 mg, 0.140 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 15) (65.3 mg, 87%) を得た。

ESI-MS m/z : 535 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.11 (br s, 4H), 4.80 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.89-7.18 (m, 7H), 7.27 (s, 1H).

実施例 16

[0185] 2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 16)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 355 mg, 0.817 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (222 mg, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 403 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90 (br s, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.62-7.03 (m, 7H), 7.18 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (199 mg, 0.494 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピ

ン (164 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 442 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.03–3.12 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.88–7.28 (m, 8H).

[工程3] 工程2で得られた2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-シアノメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (50.7 mg, 0.115 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 16) (48.1 mg, 84%) を得た。

ESI-MS m/z : 501 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.08 (br s, 4H), 4.80 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.84–7.18 (m, 8H).

実施例 17

[0186] 2-(7-フルオロ-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 17)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例4で得られた4-フルオロ-7-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール (478 mg, 1.10 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(7-フルオロ-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (370 mg, 92%) を得た。

ESI-MS m/z : 400 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.72–1.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.89 (br s, 4H), 5.37 (s, 2H), 6.61–7.03 (m, 9H).

[工程2] 工程1で得られた2-(7-フルオロ-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (367 mg, 0.919 mmol) を用い、実施例1工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(7-フルオロ-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (323 mg, 80%) を得た。

ESI-MS m/z : 439 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76–1.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.02–3.12 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.73–7.27 (m, 9H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(7-フルオロ-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (162 mg, 0.369 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 17) (118 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.05 (br s, 4H), 4.78 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.77–7.15 (m, 9H).

実施例 18

[0187] 2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 18)

[工程1] 実施例6工程1で得られた2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (531 mg, 1.39 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (117 μ L, 2.09 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (527 mg, 87%) を得た。

ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.89–3.10 (m, 4H), 4.65 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.75–7.58 (m, 10H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (251 mg, 0.578 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 18) (55.5 mg, 19%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.48 (d,

J = 6.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.88–3.16 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.21 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.74–6.79 (m, 2H), 6.96–7.12 (m, 8H).

実施例 19

[0188] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 19)

[工程1] 実施例1工程1で得られた2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (532 mg, 1.39 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (156 μ L, 2.78 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (595 mg, 99%) を得た。

ESI-MS m/z: 436 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.99 (br s, 4H), 5.08 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.92–7.42 (m, 8H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (337 mg, 0.774 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 19) (114 mg, 30%) を得た。

ESI-MS m/z: 495 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.72 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.07 (br s, 4H), 5.29 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.77–7.22 (m, 8H), 12.38 (s, 1H).

実施例 20

[0189] 2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 20)

[工程1] 実施例9工程1で得られる2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (586 mg, 1.6 mmol) を用

い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (134 μ L, 2.4 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (593 mg, 88 %) を得た。

ESI-MS m/z : 422 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85-3.14 (m, 4H), 4.64 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (186 mg, 0.44 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 20) (98 mg, 46%) を得た。

ESI-MS m/z : 481 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.87-3.11 (m, 4H), 5.19 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.95-7.11 (m, 6H), 8.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 21

[0190] 2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 21)

[工程1] 実施例12工程1で得られる2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.71 g, 4.3 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (358 μ L, 6.4 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1-シアノエチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.59 g, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 456 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90-3.11 (m, 4H), 4.65 (q,

$J = 7.3$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99–7.13 (m, 4H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.50–7.58 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1-シアノエチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (550 mg, 1.2 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 21) (255 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 515 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95–3.17 (m, 4H), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.26–5.38 (m, 2H), 6.83–6.87 (m, 2H), 6.95–7.09 (m, 6H).

実施例 22

[0191] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 22)

実施例19工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (520 mg, 1.19 mmol) をトルエン (12 mL) に溶解し、トリメチルシリルアジド (2.54 mL, 19.1 mmol) およびジブチルスズオキシド (177 mg, 0.71 mmol) を加え、70 °Cで2日間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=25/1) で精製することにより標記化合物 (化合物 22) (354 mg, 62%)を得た。

ESI-MS m/z : 479 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80–3.26 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 5.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.71–7.19 (m, 8H).

実施例 23

[0192] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 23)

[工程1] 実施例1工程1で得られた2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (600 mg, 1.57 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにプロピオンアルデヒド (227 μ L, 3.14 mmol)

を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノプロピル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (669 mg, 95%) を得た。

ESI-MS m/z : 450 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92-3.10 (m, 4H), 4.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.61-7.26 (m, 6H), 7.49-7.58 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノプロピル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (671 mg, 1.49 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 23) (265 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 493 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.91-2.17 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.77-3.05 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 5.49 (dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H), 6.67-6.73 (m, 2H), 6.87-7.03 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

実施例 24

[0193] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)ブチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 24)

[工程1] 実施例1工程1で得られた2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (600 mg, 1.57 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにブチルアルデヒド (283 μ L, 3.14 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノブチル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (697 mg, 96%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95-3.08 (m, 4H), 4.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.61-7.26 (m, 6H), 7.51-7.60 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノブチル)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (695 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 24) (101 mg, 13%) を得た。

ESI-MS m/z : 507 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97-1.29 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.09-3.38 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.62 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92-7.08 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

実施例 25

[0194] 2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 25)

実施例21工程1で得られた2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(1-シアノエチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.00 g, 2.2 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 25) (738 mg, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 499 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80-3.07 (m, 4H), 5.22-5.35 (m, 2H), 5.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.10-7.13 (m, 2H).

実施例 26

[0195] 2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 26)

実施例20の工程1で得られる5-(1-シアノエチル)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.24 g, 3.0 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 26) (1.00 g, 73%) を得た。

ESI-MS m/z : 465 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75–2.96 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.66 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.69–6.72 (m, 2H), 6.90–7.03 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 27

[0196] 2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 27)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 2.0 g, 11.4 mmol) を用い、実施例1工程1と同様にして2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.10 g, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 383 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.70–1.83 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.78–2.83 (m, 2H), 2.96–3.03 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.61–6.84 (m, 5H), 7.01–7.08 (m, 3H), 8.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.09 g, 2.9 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (0.48 mL, 8.6 mmol) を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.31 g) を定量的に得た。

ESI-MS m/z : 436 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.71–1.84 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.76–2.81 (m, 2H), 2.85–3.12 (m, 4H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.96–7.22 (m, 5H), 7.49–7.57 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.31 g, 2.9 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 27) (956 mg, 70%) を得た。

ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76-2.93 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.90-7.03 (m, 5H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

実施例 28

[0197] 2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 28)

[工程1] 実施例14工程1で得られる2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (452 mg, 1.1 mmol)を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (183 μL, 3.3 mmol)を用いて、実施例1工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (481 mg, 94%)を得た。

ESI-MS m/z: 471 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.86-3.10 (m, 4H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 7.01-7.23 (m, 3H), 7.48-7.58 (m, 2H).

[工程2] 工程2で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(5-エトキシカルボニル-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (480 mg, 1.0 mmol)を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 S7) (200 mg, 38%)を得た。

ESI-MS m/z: 514 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.94-3.33 (m, 4H), 2.97 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.72 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

実施例 29

[0198] (E)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 29)

[工程1] (E)-2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (特許第2526005号; 1.26 g, 4.8 mmol) を、THF (50 mL) に溶解し、2,6-ルチジン (3.4 mL, 29.2 mmol)、臭化リチウム (2.54 g, 29.2 mmol) および無水メタンスルホン酸 (2.02 g, 11.6 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。

[0199] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (0.85 g, 4.8 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、0 °Cでtert-ブトキシカリウム (0.60 g, 5.3 mmol) を加え10分間攪拌した。この混合物に、上記の得られた残渣のDMF (8 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/3) で精製することにより(E)-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.28 g, 63%)を得た。

ESI-MS m/z: 419 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.88-6.92 (m, 3H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.41-7.42 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (250 mg, 0.60 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 29) (215 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z: 478 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.80-3.39 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 3H).

H).

実施例 30

[0200] (E)-2-(6-メトキシカルボニル-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 30)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-メトキシカルボニル-7-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール (EP502314; 1.19 g, 5.13 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-[2-(6-メトキシカルボニル-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.78 g, 73%) を得た。

ESI-MS m/z ; 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.75-1.89 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 3.88 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-[2-(6-メトキシカルボニル-4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.68 g, 1.43 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 30) (0.27 g, 35%) を得た。

ESI-MS m/z ; 535 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68-1.81 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.83-3.25 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

実施例 31

[0201] (E)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 31)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (0.80 g, 3.07 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.86 g, 65%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69-1.83 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.87-6.94 (m, 3H), 7.19-7.35 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.42 g, 0.96 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 31) (0.31 g, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.61-1.76 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.90-3.19 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H).

実施例 32

[0202] (E)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 32)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール (0.99 g, 3.25 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.13 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 548 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 3.05 (br s, 4H), 3.73 (s, 3H), 5.35 (s,

2H), 5.66 (s, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.17-7.44 (m, 10H), 7.76-7.79 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.20 g, 0.37 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 32) (0.20 g, 88%) を得た。

ESI-MS m/z : 607 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.88-3.27 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.10-7.32 (m, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

実施例 33

[0203] (E)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 33)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール (1.04 g, 4.00 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.94 g, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 418 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.18-7.35 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.40 g, 0.96 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 33) (0.20 g, 45%) を得た。

ESI-MS m/z : 477 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.69-1.80 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.82-3.30 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94-7.19 (m, 6H), 7.25-7.32 (m, 3H).

実施例 34

[0204] (E)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 34)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (684 mg, 4.3 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-[2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (470 mg, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 405 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.06 (br s, 4H), 5.43 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (200 mg, 0.49 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 34) (102 mg, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.85-3.28 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

実施例 35

[0205] (E)-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 35)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール (253 mg, 1.05 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-[2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒド

ロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン}アセトニトリル (379 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 484 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.24-3.00 (m, 4H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-{2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン}アセトニトリル (144 mg, 0.3 mmol)を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 35) (80 mg, 49%) を得た。

ESI-MS m/z : 543 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.00-2.81 (m, 2H), 3.43-3.19 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46-7.17 (m, 5H).

実施例 36

[0206] (E)-2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 36)

[工程1] (E)-2-(ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (120 mg, 0.46 mmol) および5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (117 mg, 0.60 mmol) をTHF (6.6 mL) に溶解し、0 °Cでポリマー担持トリフェニルホスフィン (469 mg, 0.92 mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-*t*-ブチル (211 mg, 0.92 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより(E)-[2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (90 mg, 45%)を得た。

ESI-MS m/z : 439 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.65 (s,

3H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (90 mg, 0.21 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 36) (54 mg, 52%) を得た。

ESI-MS m/z: 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.65 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.73-2.96 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.22-3.39 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 4H).

実施例 37

[0207] (E)-2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 37)

[工程1] 5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (160 mg, 0.7 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして(E)-[2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (221 mg, 87%) を得た。

ESI-MS m/z: 473 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00-3.13 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (221 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 37) (184 mg, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 532 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.80–2.98 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.22–3.39 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.26–7.44 (m, 5H).

実施例 38

[0208] (E)-2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 38)

[工程1] 5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例5で得られた5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (169 mg, 0.7 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして(E)-[2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリルを粗生成物として得た。

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリルを用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 38) (170 mg, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 546 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.78–2.96 (m, 2H), 3.23–3.40 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.26–7.44 (m, 5H).

実施例 39

[0209] (E)-2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 39)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (140 mg, 0.54 mmol) を用い、5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに8-オキソ-2-プロピルシクロヘプタイミダゾール

[バイオオーガニック&メデイシナル・ケミストリー・レターズ (BioMed. Chem. Lett.) 1993年 第3巻 p.1559; 150 mg, 0.8 mmol]を用い、実施例36工程1と同様にして(E)-[2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (146 mg, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 432 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76-1.90 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 11.0, 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 12.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 10.9, 1.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (146 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 39) (115 mg, 70%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.77-1.90 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.79-2.97 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.05-7.43 (m, 7H), 7.72 (dt, $J = 10.9, 1.0$ Hz, 1H).

実施例 40

[0210] (E)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 40)

[工程1] 参考例6で得られた (E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル (367 mg, 1.3 mmol) を用い、5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (366 mg, 2.1 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (399 mg, 69%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.73–2.88 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.18–3.34 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.90–7.01 (m, 4H), 7.13 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (192 mg, 0.44 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 40) (166 mg, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72–2.87 (m, 4H), 3.21–3.37 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.91–6.94 (m, 3H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 3H).

実施例 41

[0211] (E)-2-(8-オキソ-2-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 41)

実施例39で得られる化合物 39 (50 mg, 0.1 mmol) をTHF (1 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、酸化白金(IV) (23 mg, 0.1 mmol) を加えた。次いで水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/4) で精製することにより標記化合物 (化合物 41) (12 mg, 24%) を得た。

ESI-MS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.66–1.79 (m, 2H), 1.83–1.97 (m, 4H), 2.54–2.65 (m, 4H), 2.81–3.03 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.24–3.39 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.26–7.43 (m, 4H).

実施例 42

[0212] (E)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 42)

[工程1] (E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル (200mg, 0.73 mmol) を用い、2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (152 mg, 0.94mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (153 mg, 50%) を得た。

ESI-MS m/z : 419 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.71-2.88 (m, 2H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.18-3.34 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.91-7.04 (m, 4H), 7.12 (dd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた ((E)-2-[2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (153 mg, 0.37 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 42) (111 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.73-2.87 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.22-3.36 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.19-7.35 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 43

[0213] (E)-2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 43)

[工程1] (E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル (200mg, 0.73 mmol) を用い、2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール (192 mg, 0.8mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(E)-2-[2-[5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-

5-イリデン}プロピオノニトリル (311 mg, 86%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.65–1.75 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.75–2.92 (m, 2H), 3.22–3.38 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (311 mg, 0.63 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 43) (195 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 557 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.66–1.76 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.76–2.90 (m, 2H), 3.26–3.42 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.70–6.84 (m, 2H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.17–7.37 (m, 3H).

実施例 44

[0214] (E)-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物44)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (586 mg, 3.0 mmol) を用い、実施例40工程1と同様にして(E)-2-[2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (674 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 453 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.72–2.89 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19–3.35 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12–7.28 (m, 4H), 7.39 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5

-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (337 mg, 0.74 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 44) (324 mg, 85%) を得た。

ESI-MS m/z : 512 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.22-3.39 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 7.20-7.36 (m, 3H).

実施例 45

[0215] (E)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 45)

実施例40工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (193 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 45) (190 mg, 90%) を得た。

ESI-MS m/z : 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.09-3.25 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.13-7.32 (m, 4H).

実施例 46

[0216] (E)-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 46)

実施例44工程1で得られた(E)-2-[2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (337 mg, 0.74 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 46) (313 mg, 85%) を得た。

ESI-MS m/z : 496 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H),

5.41 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H).

実施例 47

[0217] (E)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 47)

実施例42工程1で得られる(E)-2-[2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (288 mg, 0.69 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物47) (261 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 462 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.68–2.87 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.21–3.29 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.96–7.04 (m, 3H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 48

[0218] (Z)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 48)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (特許第2526005号; 1.54 g, 5.91 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(Z)-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.66 g, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 419 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.99–3.13 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.90–6.92 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.20–7.31 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(Z)-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.30 g, 0.72 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 48) (0.16 g, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.78-3.38 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 4H).

実施例 49

[0219] (Z)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 49)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (0.85 g, 3.25 mmol) を用い、実施例32工程1と同様にして(Z)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.30 g, 73%) を得た。

ESI-MS m/z : 548 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 2H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.33 (m, 6H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(Z)-2-[4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル]メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.40 g, 0.73 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 49) (0.26 g, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 607 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.78-3.25 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3

H), 5.55 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07–7.34 (m, 8H), 7.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

実施例 50

[0220] (Z)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 50)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (0.80 g, 3.07 mmol) を用い、実施例31工程1と同様にして (Z)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.64 g, 49%) を得た。

ESI-MS m/z; 433 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.69–1.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.00–3.11 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.89–6.91 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18–7.31 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.30 g, 0.69 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 50) (0.20 g, 60%) を得た。

ESI-MS m/z: 492 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.58–1.71 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80–3.20 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.03–7.34 (m, 6H).

実施例 51

[0221] (Z)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 51)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (1.04 g, 4.00 mmol) を用い、実施例33工程1と同様にして (Z)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.20 g, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 418 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.73-1.87 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.96-3.11 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.98-7.13 (m, 5H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.45 g, 1.08 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 51) (0.36 g, 70%) を得た。

ESI-MS m/z : 477 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.65-1.77 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.79-3.25 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 3H), 7.16-7.34 (m, 5H).

実施例 52

[0222] (Z)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 52)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (0.97 g, 3.71 mmol) を用い、実施例34工程1と同様にして (Z)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.67 g, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 405 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.98–3.12 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.94–6.95 (m, 1H), 7.02–7.07 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16–7.31 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(Z)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (0.15 g, 0.37 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物52) (0.11 g, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.81–3.26 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.02–7.07 (m, 3H), 7.12–7.33 (m, 4H), 8.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

実施例 53

[0223] (Z)-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 53)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (1.50 g, 5.74 mmol) を、2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.10 g, 5.74 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして(Z)-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (1.11 g, 44%) を得た。
ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.02–3.13 (m, 4H), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.11–7.30 (m, 6H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(Z)-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]ア

セトニトリル (0.30 g, 0.69 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物53) (0.19 g, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.86-3.24 (m, 4H), 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H).

実施例 54

[0224] (Z)-2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 54)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-[2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (250 mg, 0.96 mmol) を用い、実施例35工程1と同様にして(Z)-[2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (362 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 484 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.00-3.19 (m, 4H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.13-7.33 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(Z)-[2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (146 mg, 0.3 mmol)を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 54) (88 mg, 53%) を得た。

ESI-MS m/z : 543 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.75-3.01 (m, 2H), 3.27-3.43 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 4H), 7.

37 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H).

実施例 55

[0225] (Z)-2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 55)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (120 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして(Z)-[2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (147 mg, 73%)を得た。

ESI-MS m/z : 439 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.98-3.14 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[2-(5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (147 mg, 0.33 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 55) (99 mg, 59%)を得た。

ESI-MS m/z : 498 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.66 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H).

実施例 56

[0226] (Z)-2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 56)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-

5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (140 mg, 0.54 mmol) を用い、実施例37工程1と同様にして(Z)-[2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (214 mg, 85%) を得た。

ESI-MS m/z : 473 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.98-3.15 (m, 4H), 5.50 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[2-(2-エチル-5-メチル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (214 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 56) (192 mg, 77%) を得た。

ESI-MS m/z : 532 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.73-2.98 (m, 2H), 2.89 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 4H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H).

実施例 57

[0227] (Z)-2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 57)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (140 mg, 0.54 mmol) を用い、実施例38工程1と同様にして(Z)-[2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリルを粗生成物として得た。

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[2-(5-メチル-2-プロピル-7-トリフルオロメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリルを用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物

57) (165 mg, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 546 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76–1.86 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.76–2.99 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.28–3.40 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.04–7.17 (m, 4H), 7.21–7.30 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H).

実施例 58

[0228] (Z)-2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 58)

[工程1] (E)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリルの代わりに (Z)-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)アセトニトリル (140 mg, 0.54 mmol) を用い、実施例39工程1と同様にして (Z)-[2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (206 mg, 89%) を得た。

ESI-MS m/z : 432 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.77–1.89 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.99–3.15 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.89–6.99 (m, 3H), 7.07–7.31 (m, 6H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[2-(8-オキソ-2-プロピル-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]アセトニトリル (206 mg, 0.48 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 58) (108 mg, 46%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.80–1.93 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.84–2.99 (m, 2H), 3.28–3.40 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95–7.13 (m, 5H), 7.20–7.29 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

実施例 59

[0229] (Z)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 59)

[工程1] 参考例6で得られた(Z)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル (350 mg, 1.3 mmol) を用い、5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (349 mg, 2.0 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして(Z)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (376 mg, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (197 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 59) (126 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.26-3.33 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.05-7.24 (m, 5H).

実施例 60

[0230] (Z)-2-(8-オキソ-2-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 60)

実施例58で得られる化合物 58 (131 mg, 0.27 mmol) を用い、実施例41と同様にして標記化合物 (化合物60) (5 mg, 4%) を得た。

ESI-MS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.68-1.

79 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 4H), 2.80-3.04 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22-3.40 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.71-6.85 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.06-7.45 (m, 4H).

実施例 61

[0231] (Z)-2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 61)

[工程1] (E)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリルの代りに (Z)-2-(2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)プロピオノニトリル (200mg, 0.73 mmol) を用い、実施例43工程1と同様にして(Z)-2-[2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (282 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z: 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.75-2.89 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[2-(5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (282 mg, 0.57 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 61) (67 mg, 21%) を得た。

ESI-MS m/z: 557 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.78-1.65 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.90-2.76 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.05 (m, 5H).

実施例 62

[0232] (Z)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H

-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 62)

実施例59工程1で得られた (Z)-2-[2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (212 mg, 0.49 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 62) (171 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.68-2.82 (m, 4H), 3.15-3.35 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.83-6.94 (m, 4H), 7.13-7.24 (m, 4H).

実施例 63

[0233] 2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 63)

[工程1] 5-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (特許第2526005号; 335 mg, 1.3 mmol) を用い、5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (403 mg, 3.8 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (252 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.87-6.94 (m, 3H), 7.10-7.23 (m, 5H).

[工程2] 工程1で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (252 mg, 0.60 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 63) (224 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.02-3.24 (m, 4H),

4.28 (br s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00–7.17 (m, 4H).

実施例 64

[0234] 2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 64)

[工程1] 5-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (408 mg, 1.55 mmol) を用い、2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール (297 mg, 1.70 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして5-シアノメチル-2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (508 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 420 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.80–2.86 (m, 2H), 2.88–3.29 (m, 4H), 3.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.98–7.24 (m, 8H).

[工程2] 工程1で得られた5-シアノメチル-2-(4-メチル-2-プロピルベンゾイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (508 mg, 1.2 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 64) (363 mg, 63%) を得た。

ESI-MS m/z : 479 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.67–1.78 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.67–2.86 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.94–3.17 (m, 2H), 3.19–3.34 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03–7.17 (m, 7H).

実施例 65

[0235] 2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 65)

[工程1] 5-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (310 mg, 1.2 mmol) を用い、5-クロロ-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (345 mg, 1.8 mmol) を用い、実施例36工程1と同様にして5-シアノメチル-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (362 mg, 70%) を得た。

ESI-MS m/z : 441 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.14-3.28 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた5-シアノメチル-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (362 mg, 0.82 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 65) (338 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 500 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.06-3.33 (m, 4H), 4.39 (br s, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 5H).

実施例 66

[0236] 2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 66)

[工程1] 5-シアノメチル-2-ヒドロキシメチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (362 mg, 1.4 mmol) を用い、2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (214 mg, 1.3 mmol) を用い、実施例29工程1と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (171 mg, 35%) を得た。

ESI-MS m/z : 407 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.69 (s,

3H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90–3.04 (m, 2H), 3.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.13–3.26 (m, 2H), 4.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.11–7.24 (m, 5H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた5-シアノメチル-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (171 mg, 0.42 mmol) を用い、実施例1工程3と同様にして標記化合物 (化合物 66) (178 mg, 91%) を得た。

ESI-MS m/z: 466 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.74–3.17 (m, 6H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (br s, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81–6.85 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03–7.18 (m, 4H), 8.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

実施例 67

[0237] 2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 67)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (EP420237; 2.0 g, 10.7 mmol) を用い、実施例1の工程1と同様にして2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (2.19 g, 52%) を得た。

ESI-MS m/z: 395 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94–1.01 (m, 2H), 1.12–1.18 (m, 2H), 1.90 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.96–3.06 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.60–6.65 (m, 1H), 6.68–6.78 (m, 2H), 6.85–6.91 (m, 3H), 7.00–7.09 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (540 mg, 1.37 mmol) を用い、実施例1の工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメ

チル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (580 mg, 98%) を得た。

ESI-MS m/z : 434 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95-1.01 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 3.04-3.10 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (146 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 67) (137 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 493 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92-0.98 (m, 2H), 1.09-1.14 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.97-3.07 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87-7.01 (m, 5H), 7.07-7.16 (m, 2H).

実施例 68

[0238] 2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 68)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例20で得られた2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.90 g, 11.3 mmol) を用い、実施例1の工程1と同様にして2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (300 mg, 6.9%) を得た。
ESI-MS m/z : 385 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.90 (m, 4H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.64 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.86-7.04 (m, 7H), 7.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (297 mg, 0.772 mmol) を用い、実施例1の工程2と同様にして5-シアノメチル-2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (261 mg, 80%

)を得た。

ESI-MS m/z : 424 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.05–3.11 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.89–7.23 (m, 8H), 8.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた5-シアノメチル-2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (133 mg, 0.314 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 68) (135 mg, 89%) を得た。

ESI-MS m/z : 483 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.02 (br s, 4H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.85–7.13 (m, 8H), 7.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

実施例 69

[0239] 2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 69)

実施例27の工程2で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (204 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 69) (109 mg, 47%) を得た。

ESIMS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.70–1.84 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.94–3.18 (m, 4H), 5.23 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.86–6.89 (m, 2H), 6.99–7.15 (m, 6H), 8.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

実施例 70

[0240] 2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 70)

[工程1] 実施例67の工程1で得られた2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミ

ダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.66 g, 4.20 mmol) を用い、パラホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (707 μ L, 12.6 mmol) を用いて、実施例1の工程2と同様にして5-(1-シアノエチル)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.95 g) を定量的に得た。

ESI-MS m/z : 448 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94-1.02 (m, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.98-3.02 (br m, 4H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.85-7.22 (m, 6H), 7.51-7.54 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (453 mg, 1.01 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 70) (242 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 507 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90-0.96 (m, 2H), 1.08-1.13 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.90-3.13 (m, 4H), 5.21 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.91-7.10 (m, 7H).

実施例 71

[0241] 2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (化合物 71)

実施例70の工程1で得られた5-(1-シアノエチル)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (1.50 g, 3.23 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 71) (736 mg, 45%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.82-0.87 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.47-2.87 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 5.71 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.86-6.89 (m, 3H), 6.93-7.10 (m, 3H).

実施例 72

- [0242] (-)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 72)
- 化合物 22を、ダイセル化学製CHIRALPAK AD(エタノール/ヘキサン/トリフルオロ酢酸=20/80/0.1)で分離することで、標記化合物(化合物 72) ($[\alpha]_D$, CHCl_3 : -37°)を得た。

実施例 73

- [0243] (+)-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 73)
- 化合物 22を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 73) ($[\alpha]_D$, CHCl_3 : $+42^\circ$)を得た。

実施例 74

- [0244] (-)-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 74)
- 化合物 25を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 74) ($[\alpha]_D$, CHCl_3 : -34°)を得た。

実施例 75

- [0245] (+)-2-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 75)
- 化合物 25を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 75) ($[\alpha]_D$, CHCl_3 : $+35^\circ$)を得た。

実施例 76

- [0246] (-)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 76)
- 化合物 26を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 76) ($[\alpha]_D$, CHCl_3 : -30°)を得た。

実施例 77

[0247] (+)-2-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 77)

化合物 26を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 77) ($[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 : $+30^\circ$)を得た。

実施例 78

[0248] (-)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 78)

化合物 27を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 78) ($[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 : -25°)を得た。

実施例 79

[0249] (+)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物79)

化合物 27を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 79) ($[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 : $+26^\circ$)を得た。

実施例 80

[0250] (-)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 80)

化合物 71を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物 80) ($[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 : -46°)を得た。

実施例 81

[0251] (+)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(化合物 81)

化合物 71を、実施例72と同様にして分離することで、標記化合物(化合物81) ($[\alpha]_D^{25}$, CHCl_3 : $+40^\circ$)を得た。

実施例 82

[0252] (E)-2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物82)

[工程1] 5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾールの代わりに2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール (123 mg, 0.71 mmol) を用い、実施例43の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (208 mg, 68%) を得た。

ESI-MS m/z : 432 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.71-2.88 (m, 2H), 2.84 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19-3.35 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.81-6.88 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (206 mg, 0.48 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 82) (94 mg, 40%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.70-7.19 (m, 9H).

実施例 83

[0253] (E)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物83)

[工程1] 5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾールの代わりに4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール (123 mg, 0.71 mmol) を用い、実施例43の工程1と同様にして(E)-2-[2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロ

ピオノニトリル (179 mg, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 432 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.71-2.88 (m, 4H), 3.18-3.35 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97-7.29 (m, 7H), 7.40 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (139 mg, 0.32 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 83) (65 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.76-7.25 (m, 10H).

実施例 84

[0254] (E)-2-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物84)

[工程1] 5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾールの代わりに2-プロピルベンズイミダゾール (114 mg, 0.71 mmol) を用い、実施例43の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (260 mg, 88%) を得た。

ESI-MS m/z : 418 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.67-2.89 (m, 4H), 3.19-3.36 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 6H), 7.40 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (257 mg, 0.62 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 84) (93

mg, 32%) を得た。

ESI-MS m/z : 477 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.75–7.65 (m, 11H).

実施例 85

[0255] (E)-2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物85)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (223 mg, 1.27 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (198 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.73–1.78 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.71–2.88 (m, 4H), 3.18–3.34 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.91–7.04 (m, 4H), 7.12 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.18–7.25 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (196 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 85) (147 mg, 66%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.73–1.79 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.73–2.86 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.20–3.37 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.92–6.95 (m, 2H), 7.01–7.10 (m, 3H), 7.15–7.35 (m, 3H), 8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

実施例 86

[0256] (E)-2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5

H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物86)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (243 mg, 1.27 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (268 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 449 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79–2.89 (m, 2H), 3.21–3.34 (m, 2H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11–7.39 (m, 6H)

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (262 mg, 0.58 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 86) (53 mg, 18%) を得た。

ESI-MS m/z : 508 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.76–2.88 (m, 2H), 3.23–3.38 (m, 2H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.05–7.33 (m, 7H).

実施例 87

[0257] (E)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物87)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (354 mg, 1.89 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (401 mg, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 445 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93–0.99 (m, 2H), 1.12–1.17 (m, 2H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.58 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.72–

2.86 (m, 2H), 3.19–3.35 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.00–7.02 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.19–7.28 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (190 mg, 0.43 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 87) (152 mg, 70%) を得た。

ESI-MS m/z : 504 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93–1.00 (m, 2H), 1.12–1.17 (m, 2H), 1.77–1.87 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.73–2.88 (m, 2H), 3.22–3.39 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.98–7.11 (m, 4H), 7.19–7.36 (m, 3H).

実施例 88

[0258] (E)-2-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物88)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (EP420237; 164 mg, 0.94 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (148 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 431 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98–1.05 (m, 2H), 1.18–1.23 (m, 2H), 1.84–1.92 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.72–2.88 (m, 2H), 3.19–3.34 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.98–7.03 (m, 4H), 7.12 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.17–7.28 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (148 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 88) (120 mg, 71%) を得た。

ESI-MS m/z : 490 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98–1.05 (m, 2H), 1.18–1.23 (m, 2H), 1.84–1.94 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.62 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.72–2.87 (m, 2H), 3.21–3.37 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.97–7.10 (m, 5H), 7.18–7.35 (m, 3H), 8.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

実施例 89

[0259] (E)-2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物89)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (420 mg, 2.37 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (109 mg, 11%) を得た。

ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.75–2.88 (m, 2H), 3.20–3.35 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11–7.24 (m, 5H), 7.37 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (104 mg, 0.24 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 89) (85 mg, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.75–2.88 (m, 2H), 3.22–3.39 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.06–7.33 (m, 6H), 8.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

実施例 90

[0260] (E)-2-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物90)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5332744; 470 mg, 3.20 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (655 mg, 51%) を得た。

ESI-MS m/z : 405 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.72-2.88 (m, 4H), 3.19-3.33 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (446 mg, 1.10 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物90) (433 mg, 85%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.72-2.87 (m, 2H), 2.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.21-3.38 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.17-7.34 (m, 4H), 8.02 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H).

実施例 91

[0261] (E)-2-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物91)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例21で得られた2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (652 mg, 4.00 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (471 mg, 28%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7

.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09–7.26 (m, 6H), 7.38 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (370 mg, 0.88 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 91) (330 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.77–2.89 (m, 2H), 3.25–3.39 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.07–7.34 (m, 8H), 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H).

実施例 92

[0262] (E)-2-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物92)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (EP420237; 509 mg, 3.20 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (517 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 417 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02–1.09 (m, 2H), 1.22–1.27 (m, 2H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.74–2.90 (m, 2H), 3.20–3.33 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.02–7.06 (m, 3H), 7.12–7.29 (m, 4H), 7.39 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (345 mg, 0.83 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 92) (237 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03–1.10 (m, 2H), 1.21–1.29 (m, 2H), 1.88–1.98 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.75–2.88 (m, 2H), 3.23–3.39 (m, 2H), 5.56 (

s, 2H), 7.02–7.12 (m, 4H), 7.16–7.35 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H).

実施例 93

[0263] (E)-2-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物93)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例22で得られた7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (257 mg, 1.42 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (280 mg, 45%) を得た。

ESI-MS m/z: 439 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.71–2.88 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19–3.35 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.92–7.03 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.17–7.29 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (280 mg, 0.64 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 93) (229 mg, 72%) を得た。

ESI-MS m/z: 498 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.72–2.89 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.22–3.38 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.07–7.11 (m, 2H), 7.17–7.34 (m, 4H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

実施例 94

[0264] (E)-2-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物94)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例23で

得られた7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (200 mg, 1.01 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (187 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 455 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 4.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11-7.28 (m, 6H), 7.38 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (186 mg, 0.41 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 94) (154 mg, 73%) を得た。

ESI-MS m/z : 514 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.26-3.43 (m, 2H), 4.68 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.06-7.30 (m, 8H), 8.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

実施例 95

[0265] (E)-2-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物95)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに参考例24で得られた7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (422 mg, 2.18 mmol) を用い、実施例40の工程1と同様にして(E)-2-[2-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (352 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 451 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.20-3.36 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.02-7.05 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (300 mg, 0.67 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 95) (283 mg, 83%) を得た。

ESI-MS m/z : 510 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.22-3.40 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.87-7.13 (m, 4H), 7.18-7.35 (m, 4H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

実施例 96

[0266] (E)-2-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物96)

[工程1] 5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾールの代わりに参考例25で得られた4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール (393 mg, 2.00 mmol) を用い、実施例43の工程1と同様にして(E)-2-[2-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (370 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 454 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.20-3.33 (m, 2H), 4.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.92-7.02 (m, 5H), 7.11-7.26 (m, 4H), 7.39 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (368 mg, 0.82 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 96) (228 mg, 54%) を得た。

ESI-MS m/z : 513 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.89-7.39 (m, 10H).

実施例 97

[0267] (E)-2-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(5-オキシ

-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物97)

[工程1] 5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-2-プロピルイミダゾールの代わりに参考例26で得られた4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (385 mg, 2.00 mmol) を用い、実施例43の工程1と同様にして(E)-2-[2-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (687 mg, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 450 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96-1.36 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.70-2.92 (m, 2H), 3.18-3.39 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.91-7.42 (m, 10H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[2-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (584 mg, 1.30 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物97) (125 mg, 19%) を得た。

ESI-MS m/z : 509 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.98-1.12 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.90-7.20 (m, 9H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

実施例 98

[0268] (E)-2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 98)

実施例83の工程1で得られた (E)-2-[2-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (110 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 98) (63 mg, 52%) を得た。

ESI-MS m/z : 475 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.77-7.28 (m, 9H).

実施例 99

[0269] (E)-2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 99)

実施例87の工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (211 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 99) (156 mg, 67%) を得た。

ESI-MS m/z : 488 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90-0.98 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.51-2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.89-2.99 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 5.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 2H).

実施例 100

[0270] (E)-2-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 100)

実施例88の工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオニトリル (131 mg, 0.30 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 100) (38 mg, 26%) を得た。

ESI-MS m/z : 474 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99-1.06 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.91-7.08 (m, 4H), 7.16-7.34 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 101

[0271] (E)-2-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 101)

実施例90の工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノ

ニトリル (202 mg, 0.50 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 101) (183 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 448 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.68–2.82 (m, 2H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.16–3.29 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.98–7.02 (m, 2H), 7.14–7.34 (m, 5H), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H).

実施例 102

[0272] (E)-2-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物 102)

実施例91の工程1で得られた (E)-2-[2-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (100 mg, 0.24 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 102) (66 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.76–2.91 (m, 2H), 3.25–3.38 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09–7.34 (m, 7H), 7.74 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H).

実施例 103

[0273] (E)-2-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-5-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン (化合物103)

実施例92の工程1で得られた (E)-2-[2-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン]プロピオノニトリル (161 mg, 0.39 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 103) (148 mg, 83%) を得た。

ESI-MS m/z : 460 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02–1.09 (m, 2H), 1.19–1.24 (m, 2H), 1.88–1.97 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.68–2.79 (m, 2H), 3.13–3.29 (m, 2H), 5.57 (

s, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H), 7.07–7.32 (m, 6H), 7.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H).

実施例 104

[0274] (E)-3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 104)

[工程1] (E)-(3-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)アセトニトリル (特許第2526005号; 250 mg, 0.950 mmol) および2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (250 mg, 1.42 mmol) をTHF (9.5 mL) に溶解し、0 °Cでポリマー担持トリフェニルホスフィン (633 mg, 1.90 mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-t-ブチル (437 mg, 1.90 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより(E)-[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (158 mg, 26%) を得た。

ESI-MS m/z: 421 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.74 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47–7.54 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (156 mg, 0.371 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 104) (94.3 mg, 53%) を得た。

ESI-MS m/z: 480 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.86 (br s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.44 (br s, 1H), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.44–7.52 (m, 3H).

実施例 105

[0275] (E)-3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 105)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (276 mg, 1.71 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (E)-[3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (151 mg, 22%) を得た。

ESI-MS m/z : 407 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 8.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (149 mg, 0.367 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 105) (64.9 mg, 38%) を得た。

ESI-MS m/z : 466 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.16 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 4H), 8.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 11.99 (s, 1H).

実施例 106

[0276] (E)-3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 106)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (201 mg, 1.03 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (E)-[3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピ

リジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (199 mg, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 441 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (196 mg, 0.445 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 106) (130 mg, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 500 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.17 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.20-7.51 (m, 6H).

実施例 107

[0277] (E)-3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 107)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (235 mg, 1.25 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (E)-[3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (147 mg, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.96-1.01 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセト

ニトリル (145 mg, 0.335 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 107) (97.7 mg, 59%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.96–1.02 (m, 4H), 2.07–2.15 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.17 (br s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19–7.51 (m, 5H)

.

実施例 108

[0278] (E)-3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 108)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (177 mg, 1.02 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (E)-[3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (62.5 mg, 15%) を得た。

ESI-MS m/z : 419 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.01–1.11 (m, 4H), 2.18–2.24 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47–7.54 (m, 4H), 8.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-[3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (60.3 mg, 0.144 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 108) (26.8 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.01–1.06 (m, 4H), 2.18–2.24 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 5.16 (br s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.31–7.50 (m, 4H), 8.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 109

[0279] (E)-3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 109)

[工程1] 参考例30で得られた (E)-2-(3-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピオノニトリル (264 mg, 0.952 mmol) および2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (250 mg, 1.43 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (E)-2-[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (168 mg, 27%) を得た。

ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (165 mg, 0.380 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 109) (90.5 mg, 48%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.49 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H).

実施例 110

[0280] (E)-3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 110)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (279 mg, 1.73 mmol) を用い、実施例109の工程

1と同様にして (E)-2-[3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (173 mg, 24%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40–7.52 (m, 4H), 8.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (172 mg, 0.409 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 110) (126 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.02–7.45 (m, 6H), 8.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 111

[0281] (E)-3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 111)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (350 mg, 1.79 mmol) を用い、実施例109の工程1と同様にして (E)-2-[3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (519 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 455 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H),

H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.41–7.52 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (397 mg, 0.873 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 111) (296 mg, 66%) を得た。

ESI-MS m/z: 514 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03–7.07 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 1H).

実施例 112

[0282] (E)-3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-1-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 112)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (446 mg, 2.38 mmol) を用い、実施例109の工程1と同様にして (E)-2-[3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (353 mg, 33%) を得た。

ESI-MS m/z: 447 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.94–1.01 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.52 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (351 mg, 0.786 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 112) (197 mg, 50%) を得た。

ESI-MS m/z: 506 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.01–1.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3

H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.02–7.06 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24–7.35 (m, 2H), 7.42–7.45 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

実施例 113

[0283] (E)-3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 113)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (300 mg, 1.73 mmol) を用い、実施例10の工程1と同様にして (E)-2-[3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノトリル (109 mg, 15%) を得た。

ESI-MS m/z: 433 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.99–1.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.15–2.19 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.50 (m, 4H), 8.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (E)-2-[3-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノトリル (107 mg, 0.247 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 113) (78.2 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z: 492 (M + H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.01–1.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.17–2.22 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.02–7.06 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24–7.45 (m, 3H), 8.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

実施例 114

[0284] (E)-3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1

H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 114)

実施例109の工程1で得られた (E)-2-[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (82.2 mg, 0.189 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 114) (40.2 mg, 44%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H).

実施例 115

[0285] (E)-3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 115)

実施例110の工程1で得られた (E)-2-[3-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (330 mg, 0.785 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 115) (152 mg, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.67-6.71 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 116

[0286] (E)-3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 116)

実施例111の工程1で得られた (E)-2-[3-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]

プロピオノニトリル (120 mg, 0.264 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 116) (33.4 mg, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.60 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.66–6.70 (m, 2H), 7.09 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.20–7.29 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

実施例 117

[0287] (E)-3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 117)

実施例112の工程1で得られた (E)-2-[3-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (292 mg, 0.654 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 117) (163 mg, 51%) を得た。

ESI-MS m/z : 490 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.97–1.01 (m, 4H), 2.07–2.14 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.68–6.75 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.05–7.28 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

実施例 118

[0288] (Z)-8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 118)

[工程1] (Z)-(8-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)アセトニトリル (特許第2526005号; 270 mg, 1.00 mmol) および2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (270 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (70 mg, 16%) を得た。

ESI-MS m/z : 421 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.87–6.91 (m, 2H), 6.99–7.13 (m, 3H), 7.20–7.33 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (70 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 118) (45 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 480 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.87–6.97 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.09–7.15 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

実施例 119

[0289] (Z)-8-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 119)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (281 mg, 1.49 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (270 mg, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.70–1.84 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.88–6.92 (m, 2H), 6.99–7.13 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(5,7-ジメチル-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (200 mg, 0.46 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 119) (163 mg, 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.69–1.83 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.12 (br s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.94–7.03 (m, 3H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H).

実施例 120

[0290] (Z)-8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 120)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (189 mg, 1.17 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (135 mg, 28%) を得た。

ESI-MS m/z : 407 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.99–7.14 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (135 mg, 0.33 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 120) (19 mg, 77%) を得た。

ESI-MS m/z : 466 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.04 (br s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.89–7.16 (m, 6H), 7.26–7.33 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

実施例 121

[0291] (Z)-8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 121)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (97 mg, 0.49 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (94 mg, 43%) を得た。

ESI-MS m/z : 441 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.47 (br s, 3H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.00–7.14 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (94 mg, 0.21 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 121) (96 mg, 90%) を得た。

ESI-MS m/z : 500 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.14 (br s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.91–7.03 (m, 3H), 7.09–7.18 (m, 3H), 7.29–7.35 (m, 2H).

実施例 122

[0292] (Z)-8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 122)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (159 mg, 0.85 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (126 mg, 34%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95–1.01 (m, 2H), 1.14–1.19 (m, 2H), 1.81 (tt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.00–7.05 (m, 1H),

7.15 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (126 mg, 0.29 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 122) (117 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z: 492 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.95–1.01 (m, 2H), 1.13–1.19 (m, 2H), 1.76–1.87 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93–7.00 (m, 2H), 7.10–7.13 (m, 2H), 7.21–7.36 (m, 3H).

実施例 123

[0293] (Z)-8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 123)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (203 mg, 1.17 mmol) を用い、実施例11の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (104 mg, 21%) を得た。

ESI-MS m/z: 419 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00–1.07 (m, 2H), 1.19–1.29 (m, 2H), 1.85–1.90 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01–7.03 (m, 2H), 7.17–7.34 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (103 mg, 0.25 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 123) (89 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z: 478 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00–1.07 (m, 2H), 1.19–1.24 (m, 2H), 1.83–1.92 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 5.04 (br s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.

8.9-7.00 (m, 3H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

実施例 124

[0294] (Z)-8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 124)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (400 mg, 2.09 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (450 mg, 49%) を得た。

ESI-MS m/z: 437 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (442 mg, 1.01 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 124) (353 mg, 70%) を得た。

ESI-MS m/z: 496 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.15 (br s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

実施例 125

[0295] (Z)-8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 125)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-

7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (592 mg, 3.34 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (374 mg, 26%) を得た。

ESI-MS m/z : 423 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.87-7.04 (m, 3H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.69 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (369 mg, 0.88 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 125) (268 mg, 64%) を得た。

ESI-MS m/z : 482 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.09 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

実施例 126

[0296] (Z)-8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレン-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 126)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (209 mg, 1.15 mmol) を用い、実施例118の工程1と同様にして (Z)-[8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (177 mg, 36%) を得た。

ESI-MS m/z : 427 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.85 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-[8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]アセトニトリル (146 mg, 0.34 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 126) (127 mg, 77%) を得た。

ESI-MS m/z : 486 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.12 (br s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.92–7.00 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 8.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

実施例 127

[0297] (Z)-8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 127)

[工程1] 参考例31で得られた (Z)-2-(8-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピオノニトリル (178 mg, 0.64 mmol) および2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (169 mg, 0.96 mmol) を用い、実施例104の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (158 mg, 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 435 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (133 mg, 0.31 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 127) (85 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 494 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.06 (s,

3H), 2.54 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H).

実施例 128

[0298] (Z)-8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 128)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (392 mg, 2.43 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (181 mg, 18%) を得た。

ESI-MS m/z: 421 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92-7.27 (m, 6H), 7.48 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (153 mg, 0.36 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 128) (118 mg, 67%) を得た。

ESI-MS m/z: 480 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 4H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

実施例 129

[0299] (Z)-8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロ

ジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 129)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (317 mg, 1.62 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (374 mg, 51%) を得た。

ESI-MS m/z : 455 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (334 mg, 0.73 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 129) (283 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 514 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 5H).

実施例 130

[0300] (Z)-8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 130)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (304 mg, 1.62 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (241 mg, 33%) を得た。

ESI-MS m/z : 447 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.94-1.00 (m, 2H), 1.13-1.18 (m,

2H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.58 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 4.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.92–6.98 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17–7.28 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (200 mg, 0.45 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 130) (191 mg, 85%) を得た。

ESI-MS m/z : 506 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93–0.99 (m, 2H), 1.12–1.17 (m, 2H), 1.77–1.86 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.82–6.91 (m, 3H), 7.01 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.17–7.29 (m, 4H).

実施例 131

[0301] (Z)-8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 131)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (422 mg, 2.43 mmol) を用い、実施例12の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (205 mg, 19%) を得た。

ESI-MS m/z : 433 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99–1.06 (m, 2H), 1.18–1.24 (m, 2H), 1.84–1.93 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.92–7.02 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピ

オノニトリル (164 mg, 0.38 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 131) (104 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 492 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01–1.06 (m, 2H), 1.19–1.23 (m, 2H), 1.85–1.96 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.82–6.91 (m, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H), 7.18–7.29 (m, 4H), 8.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 132

[0302] (Z)-8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 132)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (414 mg, 2.16 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (454 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 451 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.78–6.81 (m, 2H), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エトキシ-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (454 mg, 1.01 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 132) (311 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 510 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.80–6.91 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.16–7.28 (m, 2H), 7.35–7.38 (m, 2H).

実施例 133

[0303] (Z)-8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 133)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (579 mg, 3.03 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (329 mg, 25%) を得た。

ESI-MS m/z : 437 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16-7.53 (m, 4H), 8.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エトキシ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (329 mg, 0.75 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 133) (216 mg, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 496 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.81-7.00 (m, 4H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

実施例 134

[0304] (Z)-8-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 134)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (584 mg, 3.97 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジ

ベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (659 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z : 407 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.92–6.98 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (448 mg, 1.10 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 134) (385 mg, 75%) を得た。

ESI-MS m/z : 466 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.16–7.26 (m, 5H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

実施例 135

[0305] (Z)-8-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 135)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (518 mg, 3.17 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (387 mg, 29%) を得た。

ESI-MS m/z : 423 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 1H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イ

ル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (380 mg, 0.92 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 135) (324 mg, 73%) を得た。

ESI-MS m/z : 482 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.81–6.89 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.38–7.40 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H).

実施例 136

[0306] (Z)-8-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 136)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (505 mg, 3.17 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (402 mg, 30%) を得た。

ESI-MS m/z : 419 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05–1.09 (m, 2H), 1.23–1.28 (m, 2H), 1.88–1.96 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.93–6.98 (m, 1H), 7.12 (J, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19–7.28 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (400 mg, 0.96 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 136) (377 mg, 82%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04–1.10 (m, 2H), 1.22–1.28 (m, 2H), 1.88–1.97 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 4.77 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 12.6$

Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 6.83 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 5H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H).

実施例 137

[0307] (Z)-8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 137)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (442 mg, 2.43 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (442 mg, 41%) を得た。

ESI-MS m/z: 441 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.92–6.98 (m, 1H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (400 mg, 0.91 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 137) (191 mg, 42%) を得た。

ESI-MS m/z: 500 (M + H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.72–6.80 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.30–7.42 (m, 3H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

実施例 138

[0308] (Z)-8-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 138)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (53 mg, 0.27 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (40 mg, 32%) を得た。

ESI-MS m/z : 457 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.10–7.16 (m, 2H), 7.21–7.23 (m, 1H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エトキシ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (39 mg, 0.087 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 138) (15 mg, 34%) を得た。

ESI-MS m/z : 516 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.48 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.78–6.89 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.36–7.39 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

実施例 139

[0309] (Z)-8-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 139)

[工程1] 2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの代わりに7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (494 mg, 2.55 mmol) を用い、実施例127の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (376 mg, 32%) を得た。

ESI-MS m/z : 453 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05–1.12 (m, 2H), 1.29–1.34 (m,

2H), 1.87–1.95 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19–7.27 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (335 mg, 0.74 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 139) (214 mg, 56%) を得た。

ESI-MS m/z : 512 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04–1.13 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.28–2.37 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.72–6.81 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.14–7.19 (m, 1H), 7.25–7.44 (m, 4H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

実施例 140

[0310] (Z)-8-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 140)

[工程1] (Z)-2-(8-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピオノニトリル (150 mg, 0.54 mmol) をTHF (5.5 mL) に溶解し、2,6-ルチジン (0.378 mL, 3.25 mmol)、臭化リチウム (282 mg, 3.25 mmol) および無水メタンスルホン酸 (236 mg, 1.35 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。得られた残渣と2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール (123 mg, 0.71 mmol) をDMF (3.0 mL) に溶解し、0 °Cで水酸化リチウム (24 mg, 0.98 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3–6/4) で精製することにより (Z)-2-[8-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (219 mg, 93%) を得た。

ESI-MS m/z : 434 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.78–6.83 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.93–7.01 (m, 2H), 7.09–7.11 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (217 mg, 0.50 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 140) (38 mg, 15%) を得た。

ESI-MS m/z : 493 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.70–6.80 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

実施例 141

[0311] (Z)-8-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 141)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール (163 mg, 0.94 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (301 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 434 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.77–1.83 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.93–7.12 (m, 7H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(4-メチル-2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (248 mg, 0.57 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 141) (6

3 mg, 22%) を得た。

ESI-MS m/z : 493 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.71–6.78 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99–7.08 (m, 2H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H).

実施例 142

[0312] (Z)-8-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 142)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに2-プロピルベンズイミダゾール (114 mg, 0.71 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (256 mg, 87%) を得た。

ESI-MS m/z : 420 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.81–1.95 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.10–7.29 (m, 6H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.77–7.79 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-プロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (256 mg, 0.61 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 142) (67 mg, 23%) を得た。

ESI-MS m/z : 479 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.69–1.79 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.70–6.79 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.07–7.18 (m, 4H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.43–7.45 (m, 1H), 7.56–7.59 (m, 1H).

実施例 143

[0313] (Z)-8-(2-エトキシ-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-

-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 143)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに参考例27で得られた 2-エトキシ-4-メチルベンズイミダゾール (349 mg, 1.98 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-エトキシ-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (653 mg, 76%) を得た。

ESI-MS m/z : 436 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.88–7.00 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19–7.26 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エトキシ-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (600 mg, 0.61 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 143) (288 mg, 42%) を得た。

ESI-MS m/z : 495 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.68–7.44 (m, 10H).

実施例 144

[0314] (Z)-8-(2-シクロプロピル-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 144)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに参考例28で得られた 2-シクロプロピル-4-メチルベンズイミダゾール (342 mg, 1.98 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (764 mg, 89%) を得た。

ESI-MS m/z : 432 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00–1.04 (m, 2H), 1.19–1.22 (m,

2H), 1.85–1.90 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.79–6.83 (m, 1H), 6.92–7.18 (m, 7H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-4-メチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (662 mg, 1.53 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 144) (290 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 491 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.92–1.10 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.86 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.68–7.40 (m, 10H).

実施例 145

[0315] (Z)-8-(4-クロロ-2-エチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 145)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに参考例29で得られた 4-クロロ-2-エチルベンズイミダゾール (559 mg, 3.09 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-エチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (816 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 440 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.93–7.15 (m, 6H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-エチルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (697 mg, 1.58 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 145) (244 mg, 31%) を得た。

ESI-MS m/z : 499 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.10 (s,

3H), 2.86 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.75–7.33 (m, 10H).

実施例 146

[0316] (Z)-8-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 146)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに参考例25で得られた4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール (389 mg, 1.98 mmol) を用い、実施例140の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (294 mg, 33%) を得た。

ESI-MS m/z : 456 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.72 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.92–7.28 (m, 8H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (293 mg, 0.64 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 146) (200 mg, 60%) を得た。

ESI-MS m/z : 515 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.66–7.48 (m, 10H).

実施例 147

[0317] (Z)-8-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 147)

[工程1] 2-エチル-4,6-ジメチルベンズイミダゾールの代わりに参考例26で得られた4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (382 mg, 1.98 mmol) を用い、実施例1

40の工程1と同様にして (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (710 mg, 79%) を得た。

ESI-MS m/z : 452 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03–1.32 (m, 4H), 1.85–1.92 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 4.75 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.05–7.27 (m, 7H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた (Z)-2-[8-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール-1-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (600 mg, 1.33 mmol) を用い、実施例1の工程3と同様にして標記化合物 (化合物 147) (176 mg, 26%) を得た。

ESI-MS m/z : 511 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.01–1.26 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.72–7.60 (m, 10H).

実施例 148

[0318] (Z)-8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 148)

実施例127の工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル (20 mg, 0.046 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 148) (12 mg, 54%) を得た。

ESI-MS m/z : 478 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H).

実施例 149

[0319] (Z)-8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 149)
実施例128の工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオニトリル(28 mg, 0.07 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 149) (8.8 mg, 29%) を得た。

ESI-MS m/z : 464 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.59–6.75 (m, 3H), 7.03–7.11 (m, 3H), 7.24–7.30 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 150

[0320] (Z)-8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 150)

実施例129の工程1で得られた (Z)-2-[8-(7-クロロ-2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオニトリル(41 mg, 0.09 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 150) (27 mg, 62%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.64–6.80 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.22–7.31 (m, 2H).

実施例 151

[0321] (Z)-8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 151)

実施例130の工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]

プロピオノニトリル(41.5 mg, 0.09 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 151) (22.3 mg, 49%) を得た。

ESI-MS m/z : 490 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.79–0.85 (m, 2H), 0.98–1.03 (m, 2H), 1.66–1.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.27–7.37 (m, 2H).

実施例 152

[0322] (Z)-8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-11-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン (化合物 152)

実施例131の工程1で得られた (Z)-2-[8-(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]プロピオノニトリル(41.3 mg, 0.10 mmol) を用い、実施例22と同様にして標記化合物 (化合物 152) (4 mg, 9%) を得た。

ESI-MS m/z : 476 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86–0.96 (m, 2H), 1.07–1.12 (m, 2H), 1.75–1.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.31 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.23–7.38 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

実施例 153

[0323] 錠剤(化合物S16)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物S16(40g)、乳糖286.8g および馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

[0324] [表36]

処方	化合物 S 1 6	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

実施例 154

[0325] 注射剤(化合物S13)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物S13(1g)を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[0326] [表37]

処方	化合物 S 1 3	2	m g
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2 . 0 0	m L

産業上の利用可能性

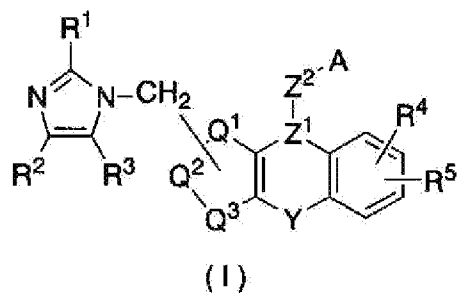
[0327] 本発明により、3環系化合物を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤などを提供することができる。

また、PPAR γ 作動活性などを有する新規な3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を提供することができる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

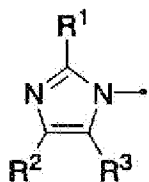
[化34]



＜式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、または置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニルを表し、

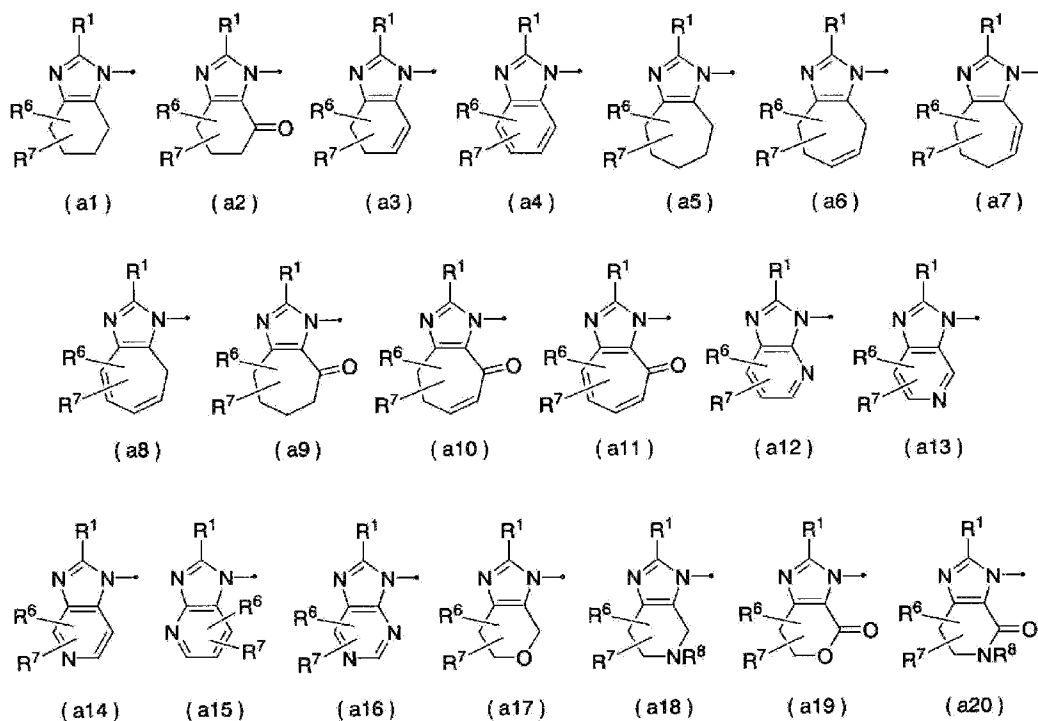
R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいジ低級アルキルカルバモイル、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルを表すか、または、式(I)中の基

[化35]



が下記式(a1)～(a20)からなる群から選ばれる基であり、

[化36]



[式中、 R^1 は前記と同義であり、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、 $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^9 と R^{10} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、 $-CONR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{11} と R^{12} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してい

てもよい脂肪族複素環基を表し、 R^8 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]

R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

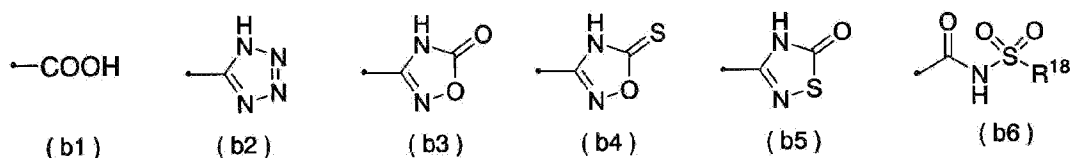
$Q^1-Q^2-Q^3$ は、 $CH=CH-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、または $CH=CH-S$ を表し、

Y は、単結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 O 、 S 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2S 、または SCH_2 を表し、

Z^1-Z^2 は、 $C=CR^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)を表し、

A は、下記式(b1)～(b6)からなる群から選ばれる基を表す

[化37]



(式中、 R^{18} は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを表す) >

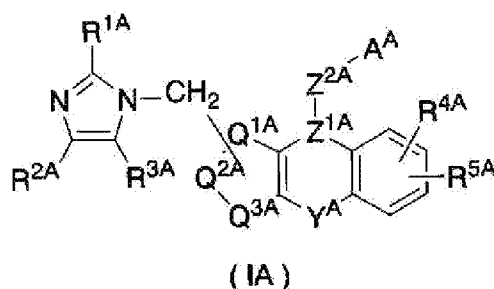
で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖物質活性化受容体(PPAR) γ 作動剤。

- [2] 請求項1に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤。
- [3] PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤である請求項1または2記載の剤。
- [4] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、

高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項3記載の剤。

[5] 一般式(IA)

[化38]

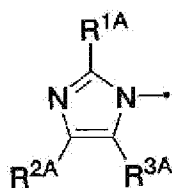


＜式中、 R^{1A} は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、または置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニルを表し、

R^{2A} および R^{3A} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいジ低級アルキルカルバモイル、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルを表すか、

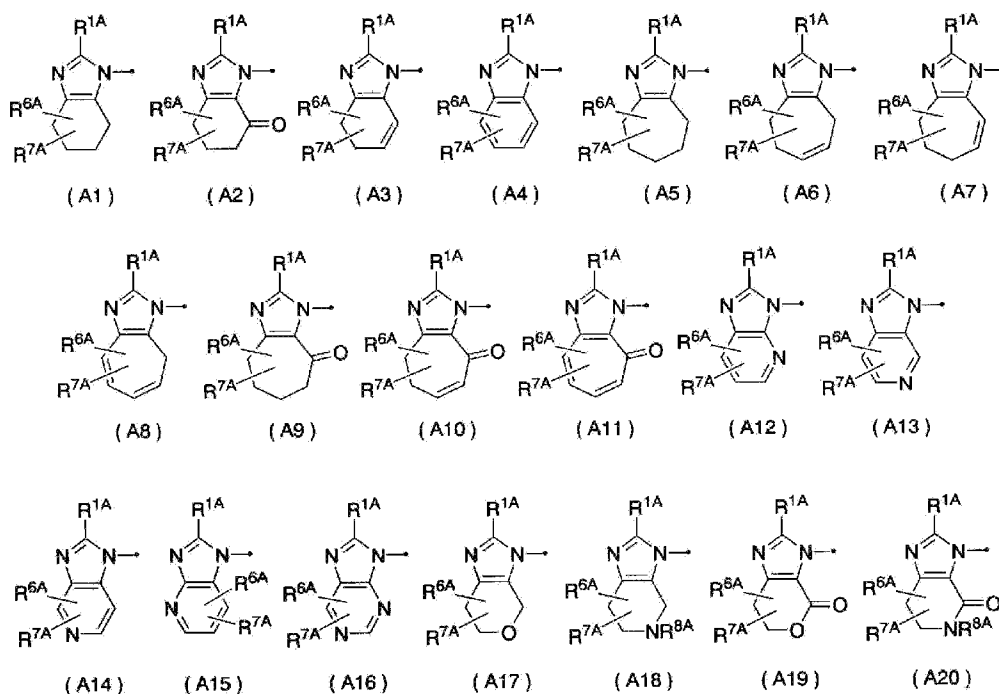
または、式(IA)中の基

[化39]



が下記式(A1)～(A20)からなる群から選ばれる基であり、

[化40]



[式中、 R^{1A} は前記と同義であり、 R^{6A} および R^{7A} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、 $-NR^{9A}R^{10A}$ (式中、 R^{9A} および R^{10A} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{9A} と R^{10A} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、 $-CONR^{11A}R^{12A}$ (式中、 R^{11A} および R^{12A} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^{11A} と R^{12A} が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または

置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 R^{8A} は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]

R^{4A} および R^{5A} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

$Q^{1A}-Q^{2A}-Q^{3A}$ は、 $CH=CH-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、または $CH=CH-S$ を表し、

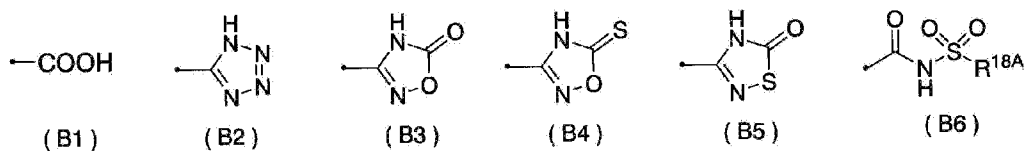
Y^A は、単結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 O 、 S 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2S 、または SCH_2 を表し、

$Z^{1A}-Z^{2A}$ は、 $C=CR^{13A}$ (式中、 R^{13A} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14A}R^{15A}$ (式中、 R^{14A} および R^{15A} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16A}R^{17A}$ (式中、 R^{16A} および R^{17A} は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)を表し、

(i) $Z^{1A}-Z^{2A}$ が $C=CR^{13AA}$ (式中、 R^{13AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、 $CH-CR^{14A}R^{15AA}$ (式中、 R^{14A} は前記と同義であり、 R^{15AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $N-CR^{16AA}R^{17A}$ (式中、 R^{16AA} は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{17A} は前記と同義である)であるとき、

A^A は、下記式(B1)～(B6)からなる群から選ばれる基を表し、

[化41]

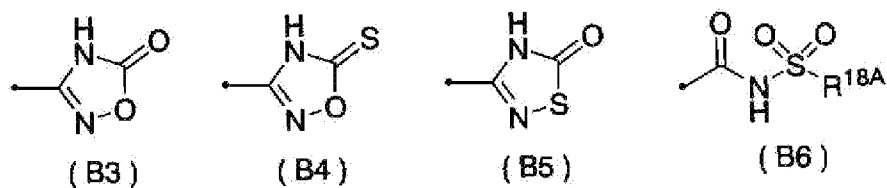


(式中、 R^{18A} は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを表す)

(ii) $Z^{1A}-Z^{2A}$ が $C=CR^{13AB}$ (式中、 R^{13AB} は水素原子を表す)、 $CH-CR^{14AB}R^{15AB}$ (式中、 R^{14AB} および R^{15AB} は共に水素原子を表す)、または $N-CR^{16AB}R^{17AB}$ (式中、 R^{16AB} および R^{17AB} は共に水素原子を表す)であるとき、

A^Aは、下記式(B3)～(B6)からなる群から選ばれる基を表す

[化42]

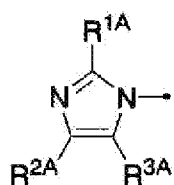


(式中、R^{18A}は前記と同義である) >

で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[6] 式(IA)中の基

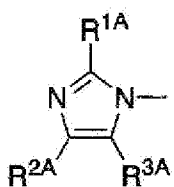
[化43]



が前記式(A1)～(A20)からなる群から選ばれる基である請求項5記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

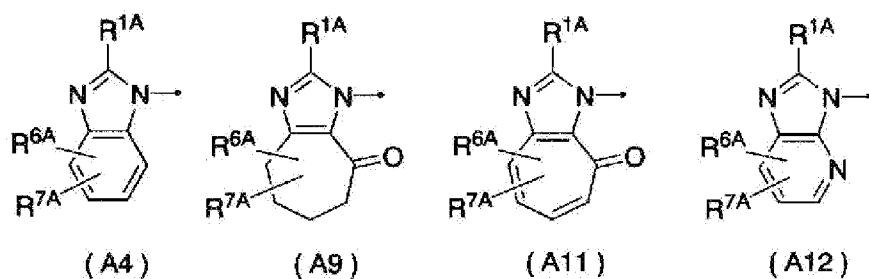
[7] 式(IA)中の

[化44]



が、下記式(A4)、(A9)、(A11)および(A12)からなる群から選ばれる基である請求項5記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

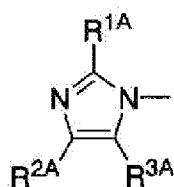
[化45]



(式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

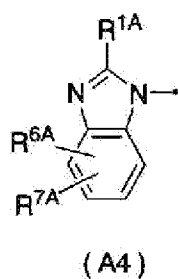
[8] 式(IA)中の

[化46]



が、下記式(A4)

[化47]



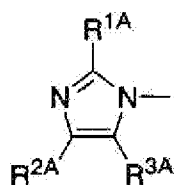
(式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

で表される基である請求項5記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩

。

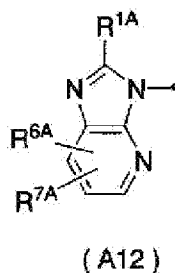
[9] 式(IA)中の

[化48]



が、下記式(A12)

[化49]



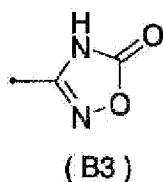
(式中、 R^{1A} 、 R^{6A} および R^{7A} は、それぞれ前記と同義である)

で表される基である請求項5記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [10] $Z^{1A}-Z^{2A}$ が、 $C=CR^{13AA}$ (式中、 R^{13AA} は前記と同義である)、 $CH-CHR^{15AA}$ (式中、 R^{15AA} は前記と同義である)、または $N-CR^{16AA}R^{17A}$ (式中、 R^{16AA} および R^{17A} はそれぞれ前記と同義である)である請求項5～9のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [11] A^A が下記式(B3)

[化50]



である請求項5～10のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [12] $Q^{1A}-Q^{2A}-Q^{3A}$ が $CH=CH-CH=CH$ である請求項5～11のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [13] Y^A が CH_2-CH_2 または CH_2-O である請求項5～12のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [14] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

- [15] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤。
- [16] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤。
- [17] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤。
- [18] PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患である請求項17記載の剤。
- [19] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項17または18記載の剤。
- [20] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアンジオテンシンII受容体拮抗剤。
- [21] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。
- [22] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する降圧剤。
- [23] 請求項1に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。
- [24] 請求項1に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させ、かつアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。
- [25] PPAR γ を作動させる方法がPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法である請求項23または24記載の方法。
- [26] PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患でもある請求項25記載の方法。

- [27] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項25または26記載の方法。
- [28] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。
- [29] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むPPAR γ を作動させ、かつアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。
- [30] PPAR γ を作動させる方法がPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法である請求項28または29記載の方法。
- [31] PPAR γ が関与する疾患が、さらにアンジオテンシンII受容体が関与する疾患でもある請求項30記載の方法。
- [32] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項30または31記載の方法。
- [33] 請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含むアンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法。
- [34] アンジオテンシンII受容体を拮抗させる方法がアンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法である請求項29～33のいずれかに記載の方法。
- [35] アンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法が高血圧の治療および／または予防方法である請求項34記載の方法。
- [36] PPAR γ 作動剤の製造のための請求項1に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [37] PPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤の製造のための請求項1に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [38] PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項1

に記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

- [39] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項38記載の使用。
- [40] PPAR γ 作動剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [41] PPAR γ 作動作用およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を併せもつ剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [42] PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [43] PPAR γ が関与する疾患が、さらにびアンジオテンシンII受容体が関与する疾患である請求項42記載の使用。
- [44] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項42または43記載の使用。
- [45] アンジオテンシンII受容体拮抗剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [46] アンジオテンシンII受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [47] 降圧剤の製造のための請求項5～13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D403/14, A61K31/4245, A61K31/437, A61K31/55, A61P1/04, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/06, A61P17/08, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/16,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 06-228065 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 August, 1994 (16.08.94), Particularly, Claims; tables 1 to 6; page 33, left column, line 34 to page 34, right column, line 10 & EP 549352 A2 & US 5478840 A	1-4, 36-39 1-4, 36-39 5-22, 40-47
Y A	JP 2006-515566 A (BETHESDA PHARM INC.), 01 June, 2006 (01.06.06), Particularly, Claims; page 43, line 13 to page 45, line 30 & WO 2004/014308 A2 & US 2004/127443 A1 & EP 1536785 A2	1-4, 36-39 5-22, 40-47



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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
07 March, 2008 (07.03.08)Date of mailing of the international search report
18 March, 2008 (18.03.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052068

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	KROVAT, E.M. et al, Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Chemical Feature Based Pharmacophore Identification, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol.46, No.5, p.716-726	1-4,36-39 5-22,40-47
Y A	KIYAMA, R. et al, Novel Angiotensin II Receptor Antagonists. Design, Synthesis, and in Vitro Evaluation of Dibenzo[a,d]cycloheptene and Dibenzo[b,f]oxepin Derivatives. Searching for Bioisosteres of Biphenyltetrazole Using a Three-Dimensional Search Technique, Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Vol.38, No.14, p.2728-2741	1-4,36-39 5-22,40-47
Y A	WO 2006/107062 A2 (TAKEDA PHARM CO., LTD., JP), 12 October, 2006 (12.10.06), Particularly, Claims; experimental examples 1 to 3 & EP 1863801 A2	1-4,36-39 5-22,40-47
Y A	JP 2003-231636 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 19 August, 2003 (19.08.03), Particularly, Claims; page 14, left column, line 11 to right column, line 38 & WO 2003/047573 A1 & EP 1452176 A1 & US 2005/032854 A1	1-4,36-39 5-22,40-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052068

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D403/14(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P17/08(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D413/10(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D413/10,
C07D413/14, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052068

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23-35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 23 to 35 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D403/14, A61K31/4245, A61K31/437, A61K31/55, A61P1/04, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/06, A61P17/08, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D413/10, C07D413/14, C07D471/04			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 8 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 8 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 8 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） BIOSIS (STN), C A p l u s (STN), E M B A S E (STN), M E D L I N E (STN), R E G I S T R Y (STN), J M E D P l u s (J D r e a m 2), J S T 7 5 8 0 (J D r e a m 2), J S T P l u s (J D r e a m 2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP 06-228065 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD) 1994.08.16, 特に、特許請求の範囲、表 1 - 表 6、第 3 3 頁左欄第 3 4 行 - 第 3 4 頁右欄第 1 0 行 & EP 549352 A2 & US 5478840 A		1-4, 36-39 1-4, 36-39 5-22, 40-47
Y A	JP 2006-515566 A (BETHESDA PHARM INC) 2006.06.01, 特に、特許請求の範囲、第 4 3 頁第 1 3 行 - 第 4 5 頁第 3 0 行 & WO 2004/014308 A2 & US 2004/127443 A1 & EP 1536785 A2		1-4, 36-39 5-22, 40-47
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 7 . 0 3 . 2 0 0 8		国際調査報告の発送日 1 8 . 0 3 . 2 0 0 8	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 洲野 留香 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 3 6 3 4

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 3 - 3 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 3 - 3 5 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	KROVAT, E. M. et al, Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Chemical Feature Based Pharmacophore Identification, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 5, p. 716-726	1-4, 36-39 5-22, 40-47
Y A	KIYAMA, R. et al, Novel Angiotensin II Receptor Antagonists. Design, Synthesis, and in Vitro Evaluation of Dibenzo[a, d]cycloheptene and Dibenzo[b, f]oxepin Derivatives. Searching for Bioisosteres of Biphenyltetrazole Using a Three-Dimensional Search Technique, Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Vol. 38, No. 14, p. 2728-2741	1-4, 36-39 5-22, 40-47
Y A	WO 2006/107062 A2 (TAKEDA PHARM CO LTD, JP) 2006. 10. 12, 特に、特許請求の範囲, 実験例 1 - 3 & EP 1863801 A2	1-4, 36-39 5-22, 40-47
Y A	JP 2003-231636 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2003. 08. 19, 特に、特許請求の範囲, 第 1 4 頁左欄第 1 1 行 - 右欄第 3 8 行 & WO 2003/047573 A1 & EP 1452176 A1 & US 2005/032854 A1	1-4, 36-39 5-22, 40-47

発明の属する分野の分類

C07D403/14(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P17/08(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i