

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4373497号
(P4373497)

(45) 発行日 平成21年11月25日(2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月11日(2009.9.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 209/08	C S P
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 235/08	(2006.01)	C07D 235/08	
C07D 235/12	(2006.01)	C07D 235/12	

請求項の数 2 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-502503
(86) (22) 出願日	平成9年6月19日(1997.6.19)
(65) 公表番号	特表2000-509719(P2000-509719A)
(43) 公表日	平成12年8月2日(2000.8.2)
(86) 國際出願番号	PCT/GB1997/001639
(87) 國際公開番号	W01997/048697
(87) 國際公開日	平成9年12月24日(1997.12.24)
審査請求日	平成16年1月14日(2004.1.14)
(31) 優先権主張番号	9612760.0
(32) 優先日	平成8年6月19日(1996.6.19)
(33) 優先権主張国	英國(GB)
(31) 優先権主張番号	60/023,047
(32) 優先日	平成8年8月2日(1996.8.2)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	308016699 ローンープーラン・ロレ・リミテッド イギリス・ケント エムイー19 4エイ エイチ・ウエストモーリング・キングスヒ ル・キングスヒルアベニュー50
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	コツクス、ポール・ジョセフ イギリス・エセツクス アールエム10 7エツクスエス・デイジエンハム・レイン ハムロードサウス・ローンープーラン・ロ レ・リミテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換されたアザビシクロ化合物、ならびにTNFおよびサイクリックAMPホスホジエステラーゼ産生の阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の:

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェネチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - ベンジル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (R S) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (R) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (S) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (R S) - 2 - (シクロヘキシル - フェニル - メチル) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - 20

ミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - 3 H
 - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロペンチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H -
 ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - ベンジル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール -
 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロペンチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロペンチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 , 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (2 , 6 - ジブロモフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - プロピル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - ブトキカルボニル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - N - (4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - (2 - シクロヘキシル) エチル - 3 - メチル - N - (4 - ピリミジニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 2 - イルメチル) - N - (3 , 5 - ジメチル - [1 , 2 , 4] - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イン

ドール - 6 - カルボキシアミド;
2 - (4 - カルノキシアミドベンジル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7
 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
1 - シクロヘキシルメチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1
 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 1 - (2 - シクロヘキシル) エチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メ
 チル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 1 - [3 - (シクロヘキシル) プロピル] - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) -
 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - ヘプチル - 1 H - インドー 10
 ル - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ビ
 ラン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 2
 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニ
 ル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3
 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 - メトキシ) シクロペ 20
 ンチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - クロロチオフェン -
 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメチルイソキ
 サゾール - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - メチル - チアゾール
 - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - フェニル - [1 , 2
 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イ 30
 ル) エチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (4 - トリフルオロベンジル) - 3 - メ
 チル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルベ
 ンジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) -
 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 - ニトロベンジル) -
 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) メチル - 3 - 40
 メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (ピフェニル - 4 - イル) メチル - 3 -
 メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (1 - ベンジル - イミダゾ
 ル - 2 - イル) メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - エチル - 1 - (トルエン - 4
 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - (トルエ 50
 ン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) -

1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシイソプロピル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - ホルミル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - ホルミル - 1 - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ; および
 N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;

からなる群より選択される化合物、または該化合物に対応するピリジン環がN - オキシド化された化合物、または該化合物の薬剤学的に許容される塩もしくは溶媒和物。 10

【請求項 2】

以下の :

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 , 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

2 - イソプロピル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イミダゾリル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ; および

N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドからなる群より選択される化合物、または該化合物に対応するピリジン環がN - オキシド化された化合物、または該化合物の薬剤学的に許容される塩もしくは溶媒和物。 20

【発明の詳細な説明】

本発明は、置換されたアザビシクロ化合物、それらの製造法、それらの化合物を含む薬剤学的組成物、および細胞性活性を媒介する蛋白質に関連する疾患状態の治療におけるそれらの薬剤学的使用に関する。 30

腫瘍壊死因子 (TNF) は腫瘍の出血性壊死を引き起こす重要なプロ炎症性サイトカインであり、かつ他の重要な生物学的活性を保持する。 TNF は、他の細胞の中でも活性化マクロファージ、活性化 T - リンパ球、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、および好塩基球、纖維芽細胞、内皮細胞、および脳神経膠星状細胞により放出される。

TNF の主なインピトロ作用は炎症性および異化性として大まかに分類され得る。 TNF は、エンドトキシンショック、関節および気道の炎症、免疫不全状態、同種異系移植片拒絶の媒介物と考えられており、かつ悪性腫瘍性疾患や幾つかの寄生虫感染症に関連する悪液質に関わっているとされている。敗血症、移植片対宿主疾患、および成人呼吸促迫症候群の際の貧弱な予後と TNF の高い血清レベルとの関連、ならびに他の多くの免疫学的過程におけるその役割を考えてみると、この因子は一般的炎症の重要な媒介物として見なされる。 40

TNF は好中球、好酸球、纖維芽細胞、および内皮細胞をプライムもしくは活性化して組織破壊性の媒介物を放出させる。 TNF は更には単球、マクロファージ、および T - リンパ球を活性化させて、幾つかの事例では TNF の破壊効果を媒介するコロニー刺激化因子、および例えば IL₁、IL₆、IL₈、および GM - CSF のような他のプロ炎症性サイトカインの産生の原因となる。 TNF が活性 T - リンパ球、単球、マクロファージ、および関連細胞を活性化する能力は、ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) 感染の進行に関わっているとされている。これらの細胞が HIV に感染し、そして HIV 複製が生じるには、細胞を活性化状態に保持 50

する必要がある。例えばTNFのようなサイトカインが単球およびマクロファージ内でHIV複製を活性化することが示されている。例えば発熱、代謝性アシドーシス、低血圧、および脈管間凝固のようなエンドトキシンショックの特徴は、視床下部におけるTNFの作用を介して、そして血管内皮細胞の抗凝結活性を低下させる際に媒介されると考えられている。所定の疾患状態に関連する悪液質は、蛋白質異化における間接的な効果を通して媒介される。TNFは更には骨吸収および急性期蛋白質合成も促進する。

本明細書中の論議は、TNF自体の産生に関連する疾患状態を初めとするTNFに関連する疾患状態、および制約される訳ではないが例えばTNFとの会合により調節を受けるIL-1もしくはIL-6のような他のサイトカインに関連する疾患状態に関する。例えば、IL-1産生もしくは活性がTNFに応答して悪化するすなわち分泌される（secreted）IL-1関連の病状は、従ってTNFに関連する疾患状態であるとみなされる。TNF-アルファおよびTNF-ベータも本明細書では、特に他に明確に表示がなされていない限り集合的に「TNF」として引用され、なぜならTNF-アルファ（カケクチン）とTNF-ベータ（リンホトキシン）との間には密接な構造同一性が存在し、かつ各々が類似の生物学的応答を誘導し、そして同一の細胞レセプターに結合する能力をもつたためである。

サイクリックAMPホスホジエステラーゼは、サイクリックAMPレベルを調節し、そして次には他の重要な生物学的反応を調節する重要な酵素である。従ってサイクリックAMPホスホジエステラーゼを調節する能力は雑多な生物学的症状を治療することができるとして示唆されている。特にIV型のサイクリックAMPホスホジエステラーゼの阻害剤は気管支拡張作用薬、喘息に有効な予防薬として、そして好酸球の蓄積および好酸球の機能の阻害のため作用薬として、そして病的好酸球蓄積を特徴とする、すなわち疫学が関わる他の疾患もしくは症状を治療するための作用薬として示唆されている。サイクリックAMPホスホジエステラーゼの阻害剤は更には、炎症性疾患、増殖性皮膚疾患、および脳の代謝阻害に関連する症状を治療することが示唆されている。

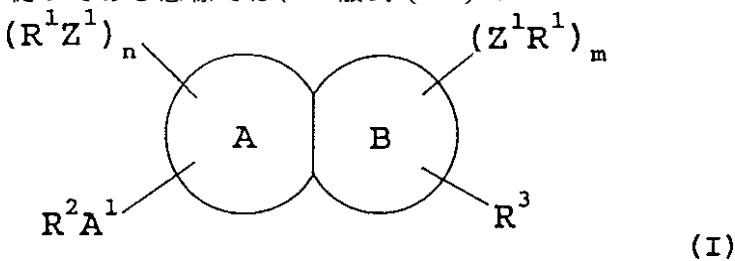
所定の置換された単環式芳香族性化合物が貴重な薬剤学的特性、特に例えば国際特許公開公報第95/04045号の明細書に記載されるように例えばIV型のサイクリックAMPホスホジエステラーゼおよび/またはTNFのような、細胞活性を媒介する蛋白質を調節する能力を有することが既に報告されている。

所定の置換された二環式芳香族性化合物、例えばアミノ置換されたベンゾフランおよびベンゾチオフェンが、高い細胞のサイクリックAMPレベルを調節する能力を有し、おそらくそれはIV型のサイクリックAMPホスホジエステラーゼの阻害が原因であろうということが欧州特許公開公報第0685475号に報告されている。

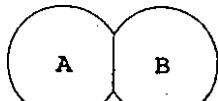
IV型サイクリックAMPホスホジエステラーゼおよび/またはTNFの阻害活性を有する置換された二環式芳香族性化合物の更に別の例は国際公開第96/36625号および国際公開第96/36626号に報告されているジヒドロベンゾフランを含む。

我々は貴重な薬剤学的特徴、特に例えばサイクリックAMPホスホジエステラーゼ（特にIV型）および/またはTNFのような、細胞活性を媒介する蛋白質を調節する能力を有する新規の群のアザビシクロ化合物を今回見いだした。

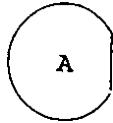
従ってある態様では、一般式(I)：-



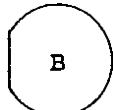
[式中、



は、約 10 ~ 約 13 の環メンバーからなるビシクロ環系を表し、ここで環

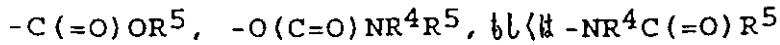
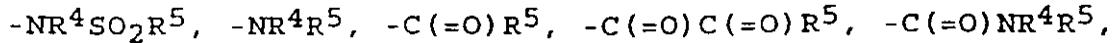


はアザヘテロサイクルであり、そして環



はアザヘテロアルール環もしくは場合によってはハロ置換されたベンゼン環を表し；
R¹は、水素、または1 ~ 約 4 の炭素原子の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基（場合によ
ってはヒドロキシ、または一つもしくは複数のハロゲン原子により置換されている）を表
すか、あるいはZ¹が直接結合を表す場合にはR¹は低級アルケニルもしくは低級アルキニ
ル基、またはホルミル基を表してよく；

R²は、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキルスルフィニル、アルキルス
ルホニル、アルキルチオ、アリール、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルスルフ
ィニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリ
ールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、シアノ、シクロアルケニル、シク
ロアルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロ
アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、



（式中、R⁴およびR⁵は同じであっても異なってもよく、その各々は、水素原子、または
アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘ
テロアリールアルキル基を表す）を表し；

R³は：

10

20

30

(i)	-C(=Z)-N(R ⁷)R ⁶	
(ii)	-C(=Z)-CHR ¹² R ⁶	
(iii)	-C(=Z)-R ⁶	
(iv)	-CR ⁸ =C(R ⁹)(CH ₂) _p -R ⁶	
(v)	-C(R ¹⁰)=C(R ¹¹)R ¹²	10
(vi)	-C(R ¹³)(R ¹⁰)C(R ¹¹)(R ¹⁴)R ¹²	
(vii)	-C(R ⁸)(R ¹⁵)CH(R ⁹)(CH ₂) _p -R ⁶	
(viii)	-R ⁶	
(ix)	-N(R ¹⁶)C(=Z)R ⁶	
(x)	-C(R ¹⁷)=N-OC(=O)R ¹⁸	
(xi)	-C(=O)-N(R ¹⁹)OR ²⁰	
(xii)	-C≡C-R ⁶	20
(xiii)	-CH ₂ -C(=Z)-R ⁶	
(xiv)	-C(=Z)-C(=Z)R ⁶	
(xv)	-CH ₂ -NHR ⁶	
(xvi)	-CH ₂ -ZR ⁶	
(xvii)	-CH ₂ -SOR ⁶	30
(xviii)	-CH ₂ -SO ₂ R ⁶	
(xix)	-CF ₂ -OR ⁶	
(xx)	-NH-CH ₂ R ⁶	
(xxi)	-Z-CH ₂ R ⁶	
(xxii)	-SO-CH ₂ R ⁶	
(xxiv)	-SO ₂ -CH ₂ R ⁶	40
(xxv)	-O-CF ₂ R ⁶	
(xxiii)	-O-C(=Z)R ⁶	

(xxvi)	-N=N-R ⁶	
(xxvii)	-NH-SO ₂ R ⁶	
(xxviii)	-SO ₂ -NR ²¹ R ²²	
(xxix)	-CZ-CZ-NHR ⁶	
(xxx)	-NH-CO-OR ⁶	
(xxxi)	-O-CO-NHR ⁶	10
(xxxii)	-NH-CO-NHR ⁶	
(xxxiii)	-R ²³	
(xxxiv)	-CX ¹ =CX ² R ⁶	
(xxxv)	-C(=NOR ²⁴)-(CH ₂) _q R ⁶	
(xxxvi)	-CH ₂ -CO-NH(CH ₂) _q R ⁶	20
(xxxvii)	-CH ₂ -NH-CO(CH ₂) _q R ⁶	
(xxxviii)	-CH ₂ -CO-CH ₂ R ⁶	
(xxxix)	-C(=NR ²⁵)-NH(CH ₂) _q R ⁶	
(xxxx)	-C(X ³)=N-(CH ₂) _q R ⁶	
(xxxxi)	-CH(X ⁴)-CH ₂ R ⁶	

から選択される基を表し、[式中：

30

R⁶は、アリールもしくはヘテロアリールであり；

R⁷は、水素原子、またはアルキルもしくはアミノ基であり；

R⁸とR⁹は同じであっても異なってもよく、その各々は水素原子、またはアルキル、-C_{O₂}R⁵、-C(=Z)NR²⁶R²⁷（式中、R²⁶とR²⁷は同じであっても異なってもよく、その各々はR⁵として記載される）、-CN、もしくは-CH₂CNであり；

R¹⁰およびR¹¹は同じであっても異なってもよく、その各々は基-(CH₂)_pR⁶であり；

R¹²は、水素原子もしくはアルキル基であり；

R¹³は、水素、もしくはハロゲン原子、または-O R²⁸基（式中、R²⁸は水素原子、またはアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アシリル、カルボキシアミド、もしくはチオカルボキシアミド基である）であり；

40

R¹⁴は、水素原子、もしくはアルキル基であり；

R¹⁵は、水素原子、もしくはヒドロキシル基であり；

R¹⁶は、水素原子、またはアルキル、アミノ、アリール、アルールアルキル、もしくはヒドロキシ基であり；

R¹⁷は、水素原子、またはC₁₋₄アルキルもしくはアリールC₁₋₄アルキル基であり；

R¹⁸は、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、もしくはアリールオキシ基であり；

R¹⁹は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル基であり；

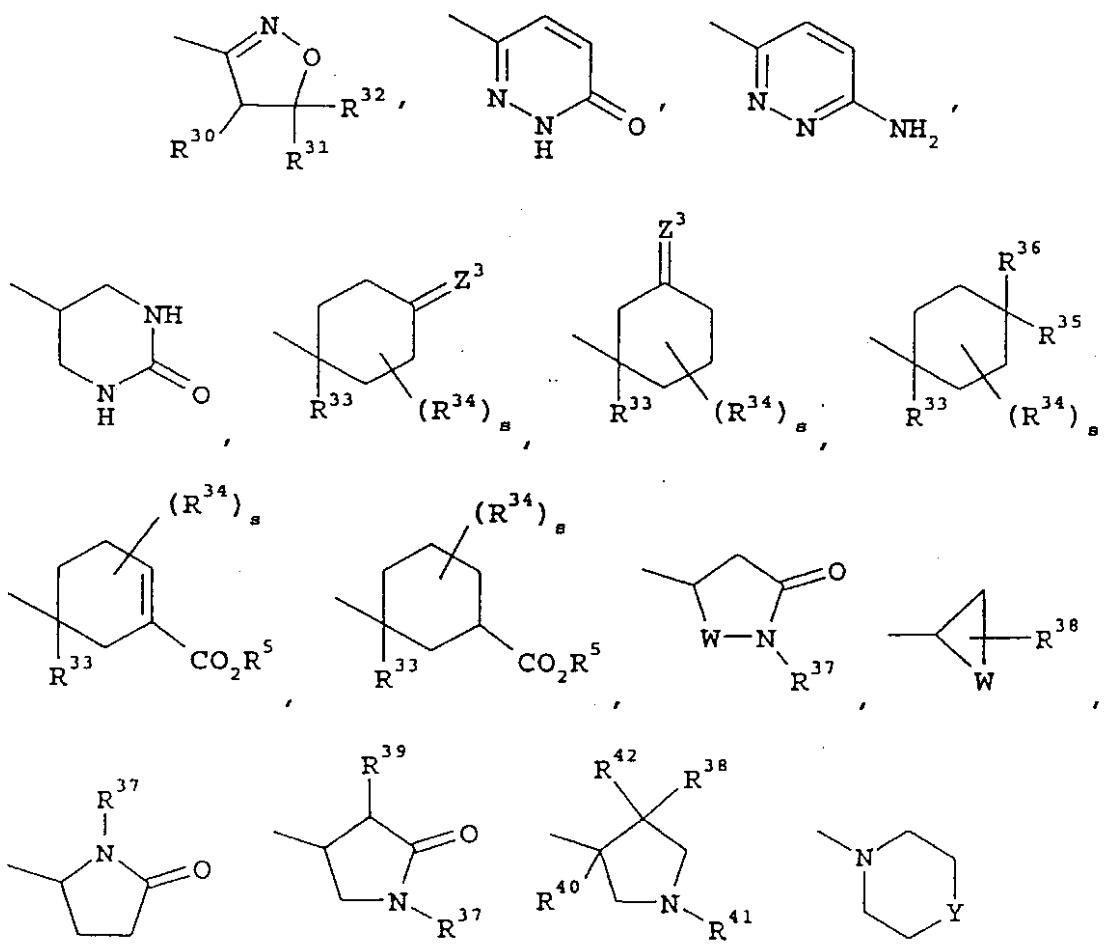
50

R²⁰は、R⁵、(CH₂)_pC O₂R⁵、もしくは(CH₂)_pC O R⁵であり；
 R²¹は、基-L¹-R²⁹ [式中、L¹は直鎖もしくは分岐鎖のC₁₋₆アルキレン鎖、直鎖もしくは分岐鎖のC₂₋₆アルケニレン鎖、直鎖もしくは分岐鎖のC₂₋₆アルキニレン鎖、または酸素もしくは硫黄原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のC₁₋₆アルキレン鎖、フェニレン、イミノ(-NH-)もしくはアルキルイミノ結合、またはスルフィニルもしくはスルホニル基(ここで各アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン鎖は場合によっては置換されてよく、その置換基はアルコキシ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシリ、もしくはオキソから選択され；そしてR²⁹は、水素、またはアリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、もしくは酸バイオイソステレ(bioisostere)、シアノ、-NY¹Y²{式中、Y¹とY²とは独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または基-NY¹Y²が4～6員環の環式アミン(これは場合によっては、O、S、もしくはNY¹から選択される更に別のヘテロ原子を含んでよいか、または追加的な芳香族性もしくはヘテロ芳香族性環に融合されてよい) }]であるか、またはR²¹は、場合によっては置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクロアルキル基(これらは場合によっては追加的な場合によっては置換される芳香族性、ヘテロ芳香族性、環状炭素もしくはヘテロシクロアルキ環(ここで、いずれかもしくは両方の環についての一つもしくは複数の場合によって存在する置換基は-L¹-R²⁹により表されてよい)に融合されてよい)であり；
 R²²は、水素原子、基-L¹-R²⁹、または場合によっては置換されるアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクロアルキル基(これらは場合によっては追加的な場合によって置換される芳香族性ヘテロ芳香族性、環状炭素、もしくはヘテロシクロアルキル環(ここで、いずれかもしくは両方の環についての一つもしくは複数の場合によって存在する置換基は-L¹-R²⁹により表されてよい)に融合されてよい)であるか；あるいはR²¹とR²²の両方がアリールもしくはヘテロアリール(その各々が場合によっては-L¹-R²⁹により置換される)を表すか；あるいは基-NR²¹R²²は場合によっては置換される飽和もしくは不飽和の3～8員環の環状アミン環(これは場合によっては、O、S、もしくはNから選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を含んでよく、そして更には追加的な場合によっては置換される芳香族性、ヘテロ芳香族性、環状炭素もしくはヘテロシクロアルキ環(ここで、いずれかの環についての一つもしくは複数の場合によって存在する置換基は-L¹-R²⁹により表されてよい)に融合されてもよい)であり；
 R²³は、

10

20

30



であり、式中：

R³⁰は、水素原子、またはアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアルコキシアルキル基であり；

R³¹は、水素原子、またはアルキル、カルボキシ、CONHOR¹⁴、N-アルキルアミノアルキル、N,N-ジアルキルアミノアルキル、もしくはアルコキシアルキル基であるか；あるいはR³⁰とR³¹とが一緒に-CH₂-O-CH₂-O-CH₂-基を表す；

R³²は、水素原子、またはアミノ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アシリル、アルコキシカルボニル、メトキシカルボニルアルキル、-(CH₂)_pCONY³Y⁴（式中、Y³とY⁴とは各自独立に水素もしくはアルキルである）、-(CH₂)_pSO₂NY³Y⁴、-(CH₂)_pPO₃H₂、-(CH₂)_pSO₂NHCOR⁶であり；

R³³は、C₁₋₄アルキル、CH₂NHCOCOCONH₂、CH=C(R⁴³)R⁴⁴（式中、R⁴³はR⁴⁴もしくはフッ素であり、そしてR⁴⁴は水素もしくは場合によっては1~3のフッ素原子により置換されるC₁₋₄アルキルである）、シクロプロピル（場合によってはR⁴³により置換される）、CN、CH₂OR⁴⁴、もしくはCH₂NR⁴⁴R⁴⁵（式中、R⁴⁵は水素、OR⁴⁴、もしくは場合によっては1~3のフッ素原子により置換されるC₁₋₄アルキルであるか、または基NR⁴⁴R⁴⁵は、O、N、もしくはSから選択される場合によっては一つもしくは複数の追加的なヘテロ原子を含む5~7員環の環状アミンを表す）であり；

R³⁴は、場合によっては1もしくは複数のハロゲン原子により置換されるメチルもしくはエチルであり；

R³⁵は、R¹⁴、-OR¹⁴、-CO₂R¹⁴、-COR¹⁴、-CN、-CONY³Y⁴、もしくは-NY³Y⁴であり；

R³⁶は、-C(=Z)R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-CONY³Y⁴、もしくは-CNであり；

R³⁷とR³⁹は同じであっても異なるよく、この各自は水素原子、アルキル、アシリル、アリールアルキル、-(CH₂)_pCO₂R⁵、-CONHR⁵、ヘテロアリールアルキル、

アリール、もしくはヘテロアリールであり；

R^{38} は、アシル、アロイル、-C(=O)シクロアルキル、アルキルオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、カルボキシ、アルコキシアルキル、-NO₂、-CH₂OH、-CN、-NR¹⁴COR⁵、-NR¹⁴CONY⁵Y⁶、-NR¹⁴SO₂R⁴⁶ [式中、R⁴⁶はアルキル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、アリール、アリールアルキル、もしくは-NY⁵Y⁶ (式中、Y⁵とY⁶とは独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはアキリールアルキルであるか、あるいはY⁵とY⁶とが一緒にになって4～7員環の複素環もしくは環状炭素を形成する)である]、-SO₂R⁴⁶、もしくは-CONY⁵Y⁶であり；

R^{40} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、アロイル、-C(=O)シクロアルキル、-CH₂OH、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、-CN、-NO₂、もしくは-SO₂R⁴⁶であり；

R^{41} は、-CN、-C(Z)R⁴⁷ (式中、R⁴⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、もしくは-NY⁵Y⁶である)、もしくはSO₂R⁴⁶であり；

R^{42} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アロイル、-C(=O)シクロアルキル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、カルボキシ、-CN、-SO₂R⁴⁶、もしくは-CONY⁵Y⁶であり；

Wは、(CH₂)_rもしくはNR³⁹であり；

Z³は、酸素原子、NR¹⁴、もしくはNOR¹⁴であり；

sは、ゼロ、または整数1～4であり；

rは、1～4であり；そして

Yは、酸素原子、C(=O)、CH(OH)、もしくはC(OR¹⁴)(CH₂)_pR⁶である}；

R²⁴は、R⁵もしくはCONHR²⁵であり；

R²⁵は、水素、C₁₋₃アルキル、もしくは(CH₂)_qR⁶であり；

pは、ゼロ、もしくは整数1～5であり；

qは、ゼロもしくは1であり；

X¹とX²は、同一もしくは異なってよく、各々は水素もしくはフッ素原子であり；

X³は、塩素もしくはフッ素原子、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、もしくはヘテロアリールアルキルであり；

X⁴は、ハロゲン原子もしくはヒドロキシであり；

Zは、酸素もしくは硫黄原子を表す]であり；

A¹は、直接結合、または場合によってはヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールにより置換される直鎖もしくは分岐鎖のC₁₋₆アルキレン鎖を表すか、あるいはA¹は、直鎖もしくは分岐鎖のC₂₋₆アルケニレン、またはC₂₋₆アルキニレン鎖を表し；

Z¹は、直接結合、酸素もしくは硫黄原子、もしくはNHを表し；

nとmとは各々ゼロもしくは1を表す(ただし mがゼロの時はnが1であり、そしてmが1の時にはnはゼロであるとする)；の化合物、

ならびにそのN-オキシド、それらのプロドラック、それに加えて式(I)の化合物およびそのN-オキシド、およびそのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えは水和物)に関する。

本明細書では用語「本発明の化合物」および等価の表現は、本明細書中これ以前に記載される一般式(I)の化合物を含むことを意味し、この表現は、N-オキシド、プロドラッグ、薬剤学的に許容される塩、および例えは水和物のような溶媒和物を、その文脈が許す場合には含む。同様に、特許請求がなされていようがいまいが、中間体に対する引用は、これらのN-オキシド、塩、および溶媒和物を、その文脈が許す場合には含むことを意味

10

20

30

40

50

する。明確にさせる目的では、その文脈が許す場合には特別な事例がこの文章中に時々示されるが、しかしそれらの事例は純粹に説明としてのものであり、かつその文脈が許す場合には他の事例を排除することは意味しない。

R^3 は環の炭素に連結されているがゆえに、 R^2A^1 、 $(R^1Z^1)_n$ 、および $(R^1Z^1)_m$ は環の炭素もしくは窒素原子のいずれかに連結されてよいことが理解されるべきである。

先の文脈および本発明の記述全体を通して用いられるように、以下の用語は特に他に記載がない限りは以下の意味を持つとして理解されるべきである： -

「患者」は、ヒトおよび他の哺乳類の両方を含む。

「アシル」は、 $H-CO-$ 、もしくはアルキル基が本明細書に記載されるものであるアルキル- $CO-$ を意味する。好ましいアシルは、 C_{1-4} アルキルを含む。例示的なアシル基は、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、およびパルミトイールを含む。
10

「アシルアミノ」は、アシル- $NH-$ 基であり、この場合アシルは本明細書に記載されるものである。

「アルコキシ」は、アルキル基が本明細書に記載されるものであるアルキル- $O-$ 基を意味する。例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロピキシ、 n -ブトキシ、およびヘプトキシを含む。

「アルコキカルボニル」は、アルキル基が本明細書に記載されるものであるアルキル- $O-CO-$ 基を意味する。例示的なアルコキカルボニル基は、メトキシ-およびエトキシカルボニルを含む。
20

「アルキル」は、他に特別な記載がない限り、鎖中に約1～約15の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖であってよく、場合によっては一つもしくは複数のハロゲン原子により置換される脂肪族炭化水素基を意味する。特別なアルキル基は鎖の中に1～約12の炭素原子、一層好ましくは1～約6の炭素原子を含む。 R^1 に関する例示的なアルキル基は、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、およびエチルを含む。 R^2 についての例示的なアルキル基は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、およびドデシルを含む。

「アルキルスルホニル」は、アルキル基が既に記載されるものであるアルキル- SO_2- 基を意味する。好ましい基は、アルキル基が C_{1-4} アルキルである基である。
30

「アルキルスルフィニル」は、アルキル基が既に記載されるものである、アルキル- $SO-$ 基を意味する。好ましい基は、アルキル基が C_{1-4} アルキルである基である。

「アルキルチオ」は、アルキルが既に記載されるものであるアルキル- $S-$ 基を意味する。例示的なアルキルチオ基は、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、およびヘプチルチオを含む。

「アロイル」は、アリール基が本明細書に記載されるものであるアリール- $CO-$ 基を意味する。例示的な基は、ベンゾイル、ならびに1-および2-ナフトイルを含む。

「アロイルアミノ」は、式中アロイルが既に特定されるものであるアロイル- $NH-$ 基である。

ある基もしくは、ある基の部分としての「アリール」は、約6～約10の炭素原子からなる、場合によっては置換される単環式もしくは多環式芳香族性環状炭素部分を示す。 R^3 が場合によっては置換されるアリール基を含む場合には、これは特に約6～約10の炭素原子からなる芳香族性環状炭素部分を表してよく、その例は、同じであるかもしくは異なつてよい一つもしくは複数のアリール基置換基により場合によっては置換されるフェニルもしくはナフチルであり、ここで「アリール基置換基」は例えばアシル、アシルアミノ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アロイル、アロイルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヘテロアロイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、
40

ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アリールチオ、 $Y^7 Y^8 N^-$ 、 $Y^7 Y^8 NCO^-$ 、もしくは $Y^7 Y^8 NSO^-$ （式中、 Y^7 および Y^8 は独立に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルである）を含む。 R^3 内の好ましいアリール基置換基は、アシル、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルチオ、アロイル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $Y^7 Y^8 N^-$ 、 $Y^7 Y^8 NCO^-$ 、および $Y^7 Y^8 NSO_2^-$ （式中、 Y^7 および Y^8 は独立に、水素もしくはアルキルである）を含む。 R^2 が場合によっては置換されるアリール基を含む場合は、これは特に、先に列挙される「アリール基置換基」から選択される一つもしくは複数の置換基により場合によって置換されるフェニル基を表してよい。 R^2 中の好ましいアリール基置換基は、ハロゲン、アルコキシ、カルボキシアミド、シアノ、およびヘテロアリールを含む。 10

「アリールアルキル」は、アリールおよびアルキル部分が既に記載されるものであるアリール - アルキル - 基を意味する。好ましいアリールアルキル基は、 C_{1-4} アルキル部分を含む。例示的なアリールアルキル基は、ベンジル、2 - フェネチルおよびナフチレンメチルを含む。

「アリールアルキルスルフィニル」は、アリールおよびアルキル部分が既に記載されたものである、アリール - アルキル - $S O^-$ 基を意味する。

「アリールアルキルスルホニル」は、アリールおよびアルキル部分が既に記載されるものである、アリール - アルキル - SO_2^- 基を意味する。

「アリールアルキルオキシ」は、アリールアルキル基が既に記載されるものであるアリールアルキル - O^- 基を意味する。例示的なアリールアルキルオキシ基は、ベンジルオキシおよび1 - もしくは2 - ナフタレンメトキシを含む。 20

「アリールアルキルオキシカルボニル」は、アリールアルキル基が既に記載されるものであるアリールアルキル - $O-CO^-$ 基を意味する。例示的なアリールアルキルオキシカルボキシ基はベンジルオキシカルボニルである。

「アリールアルキルチオ」は、アリールアルキル基が既に記載されるものであるアリールアルキル - S^- 基を意味する。例示的なアリールアルキルチオ基はベンジルチオである。

「アリールオキシ」は、アリール基が既に記載されるものであるアリール - O^- 基を意味する。例示的なアリールオキシ基は場合によっては置換されるフェノキシおよびナフトキシを含む。 30

「アリールオキシカルボニル」は、アリール基が既に記載されるものであるアリール - $O-CO^-$ 基を意味する。例示的なアリールオキシカルボニル基はフェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルを含む。

「アリールスルフィニル」は、アリール基が既に記載されるものであるアリール - $S O^-$ 基を意味する。

「アリールスルホニル」は、アリール基が既に記載されるものであるアリール - SO_2^- 基を意味する。

「アリールチオ」は、アリール基が既に記載されるものであるアリール - S^- 基を意味する。例示的なアリールチオ基はフェニルチオおよびナフチルチオを含む。

「アザヘテロサイクル」は、環メンバーの内の一つが窒素であり、そして別の環メンバーが、炭素、酸素、硫黄、窒素、および NR^5 から選択される約5～約7員環の複素環を意味するが、ただし2つの酸素もしくは硫黄原子が近接する位置にある化合物は除外される。例示的なアザヘテロサイクルは、ピリジル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダジル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニルを含む。 40

「アザヘテロアリール」は、環メンバーの内の一つが窒素であり、そして他の環メンバーが、炭素、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される5～6の環メンバーからなる芳香族性環状炭素部分を意味する。例示的なアザヘテロアリール環は、イソオキサゾリル、ピリジル、およびピリミジルを含む。

「シクロアルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を含み、かつ約3～約10の炭素原子を有 50

する非芳香族性単環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環は、シクロpentenil、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルを含む。

「シクロアルケニルオキシ」は、シクロアルケニル部分が既に特定されるものである、シクロアルケニル-O-基を意味する。例示的なシクロアルキルオキシ基は、シクロpentenilオキシ、シクロヘキセニルオキシ、およびシクロヘプテニルオキシを含む。

「シクロアルキル」は、約3～約10の炭素原子からなる飽和された単環系もしくは二環系を意味する。例示的な単環式シクロアルキル環は、シクロプロピル、シクロpentenyl、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを含む。

「シクロアルキルオキシ」は、シクロアルキル部分が既に特定されるものであるシクロアルキル-O-基を意味する。例示的シクロアルキルオキシ基は、シクロプロピルオキシ、シクロpentenylオキシ、シクロヘキシルオキシ、およびシクロヘプチルオキシを含む。
10

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール基が本明細書に記載されるものであるヘテロアリール-CO-基を意味する。例示的基はピリジルカルボニルを含む。

ある基もしくは、ある基の部分としての「ヘテロアリール」は、一つもしくは複数の環メンバーが、例えば窒素、酸素、もしくは硫黄のような、炭素以外の元素（一つもしくは複数）である、約5～約10の環メンバーからなる場合によっては置換される芳香族性単環式もしくは多環式有機部分を示す。適切な場合によっては置換されるヘテロアリール基の例は、先に特定される一つもしくは複数のアリール基置換基により場合によっては置換されるフリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾール、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、1,3,4-チアシアゾリル、チアゾリル、チエニル、および1,2,4-トリアジニル基を含む。R²もしくはR³が場合によっては置換されるヘテロアリール基を含む場合には、これは特に、場合によって置換される「アザヘテロアリール」基を表してよい。R²もしくはR³内のヘテロアリール基についての場合による置換基は、例えばハロゲン原子、ならびにアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）、アルコキシ、ハロアルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ）、アリールオキシ、およびアリールアルキルオキシ基を含む。R²もしくはR³内の好ましいヘテロアリール基は、場合によって置換されるピリジルを含む。基-C(=Z)NR⁶および-C(=Z)CH₂R⁶内のR⁶により表される好ましいヘテロアリール基は、特に場合による置換基がアルキル基、もしくは一層特別にはハロゲン原子である、場合により置換されるピリジル基である。
30 -C(=Z)R⁶内のR⁶により表される好ましいヘテロアリール基は、特に場合による置換基がアリールオキシ基である、場合によって置換されるピリジル基である。

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリールおよびアルキル部分が既に記載されるものであるヘテロアリール-Alkyl基を意味する。好ましいヘテロアリールアルキル基はC₁₋₄アルキル部分を含む。例示的なヘテロアリールアルキル基はピリジルメチルを含む。

「ヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリール基が既に記載されるものであるヘテロアリール-O-基を意味する。例示的なヘテロアリールオキシ基は場合によっては置換されるピリジルオキシを含む。
40

「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアリールアルキル基が既に記載されるものであるヘテロアリールアルキル-O-基を意味する。例示的なヘテロアリールオキシ基は、場合によっては置換されるピリジルメトキシを含む。

「ヘテロシクロアルキル」は、O、S、もしくはN Y¹から選択される一つもしくは複数の複素原子を含むシクロアルキル基を意味する。

「ヒドロキシアルキル」は、アルキルが既に特定されるものであるHO-Alkyl基を意味する。好ましいヒドロキシアルキル基はC₁₋₄アルキルを含む。例示的なヒドロキシアルキル基は、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルを含む。

「Y⁷Y⁸N-」は、Y⁷およびY⁸が既に記載されるものである、置換されるもしくは置換されないアミノ基を意味する。例示的な基は、アミノ(H₂N-)、メチルアミノ、エチ
50

ルメチルアミノ、ジメチルアミノ、およびジエチルアミノを含む。

「 $Y^7 Y^8 NCO^-$ 」は、 Y^7 および Y^8 が既に記載されるものである、置換されるもしくは置換されないカルバモイル基を意味する。例示的な基は、カルバモイル(H_2NCO^-)およびジメチルカルバモイル(Me_2NCO^-)である。

「 $Y^7 Y^8 NSO_2^-$ 」は、 Y^7 および Y^8 が既に記載されるものである、置換されるもしくは置換されないスルファモイル基を意味する。例示的な基は、スルファモイル($H_2NSO_2^-$)およびジメチルスルファモイル($Me_2NSO_2^-$)である。

「ハロ」もしくは「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨードを意味する。フルオロもしくはクロロが好ましい。

「プロドラッグ」は、代謝手段(例えば加水分解)により式(I)の化合物のN-オキシド(例えばヒドロキシ基を含む式(I)の化合物のエステル)を初めとする式(I)の化合物にインビポで転換することができる化合物を意味する。
10

適切なエステルには多くの異なる種類のものがあり、その例は、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイイン酸エステル、メチレン-ビス- - ヒドロキシナフト工酸エステル、ゲンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル(toluoyl)酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクラミン酸エステル、およびキナ酸エステルである。
20

特に有用な種類のエステルは、Bundgaardら、J. Med. Chem., 1989, 32, ページ2503-2507、により記載されるものから選択される酸性部分から形成されてよく、そして置換された(アミノメチル)-安息香酸を含み、その例はジアルキルアミノ-メチル安息香酸エステルであり、ここでは2つのアルキル基が一緒につなぎ合わされており、そして/または酸素原子、もしくは例えばアルキル化された窒素原子のような場合によっては置換された窒素原子により遮られており、一層具体的には例えば3-もしくは4-(モルホリノメチル)-安息香酸、のような(モルホリノ-メチル)安息香酸、および例えば3-もしくは4-(4-アルキルピペラジン-1-イル)安息香酸のような(4-アルキルピペラジン-1-イル)安息香酸である。

本発明の化合物の内の幾つかは塩基性であり、そしてそのような化合物は、遊離塩基の形態もしくはその薬剤学的に許容される酸付加塩の形態で有用である。
30

酸付加塩は使用のためには一層都合のよい形態であり；そして実際のところ塩形態の使用は本質的には遊離塩基形態の使用に等しい。酸付加塩の製造に用いることができる酸は、遊離の塩基を組み合わせた際には薬剤学的に許容される塩、すなわちそのアニオンがその塩の薬剤学的投与量で患者にとって非毒性であり、そのためその遊離塩基本來の有利な阻害効果がそのアニオンに起因する副作用により損なわれない塩を生成するものを含むことが好ましい。前記塩基性化合物の薬剤学的に許容される塩が好ましいものの、全ての酸付加塩は特別な塩そのものが、例えばその塩が精製もしくは同定の目的でのみ形成される際、またはイオン交換方法により薬剤学的に許容される塩を調製する際の中間体として用いられる際のように中間体製造物としてのみ所望される場合でさえも、遊離塩基形態の源としては有用である。本発明の範囲内に含まれる薬剤学的に許容される塩は、無機酸および有機酸に由来するものを含み、かつヒドロハロゲン化物を含み、その例は塩酸塩および臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイイン酸塩、メチレン-ビス- - ヒドロキシナフト工酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクラミン酸塩、およびキナ酸塩である。
40

本発明の化合物が酸性部分で置換される場合には、塩基付加塩が形成されてよく、そして単に使用のためには一層都合のよい形態となり；そして実際には塩形態の使用は本来遊離

酸形態の使用に等しい。塩基付加塩を製造するために用いることができる塩基は、遊離酸と組み合わせた場合には薬剤学的に許容される塩、すなわちそのカチオンがその塩の薬剤学的投与量で患者にとって非毒性であり、そのためその遊離塩基本來の有利な阻害効果がそのカチオンに起因する副作用により損なわれない塩を產生するものを含むことが好ましい。本発明の範囲内に含まれ、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩に由来するものを含む薬剤学的に許容される塩は以下の塩基に由来するものを含み：すなわち、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウムなどを含む。

それ自体が活性化合物として有用であることに加え、本発明の化合物の塩は、例えば当業者によく知られる技術による塩とその親化合物、副産物、および／または出発物質との間の溶解度の違いを利用することによるような化合物の精製の目的にも有用である。

本発明の化合物が不斉中心を含んでよいことは理解されるであろう。これらの不斉中心は独立にRもしくはS立体配座のいずれかをとってよい。本発明の所定の化合物は更には幾何学的異性を示してよいことが当業者に理解されるであろう。本発明は個別の幾何学的異性体および立体異性体、ならびにその混合物を含み、そこには本明細書のこれ以前の式(I)の化合物のラセミ混合物が含まれる。そのような異性体は、例えばクロマトグラフィー技術および再結晶技術のような既知の方法の適用もしくは応用によりそれらの混合物より分離することができるか、またはそれらはそれらの中間体の適切な異性体から個別に製造される。それに加え、式(I)の化合物の互変異性体が可能な状況では、本発明はその化合物の全ての互変異性体を含むことが意図される。

先の式(I)を参照すると、以下のものが特別かつ好ましい基である：

R¹は好ましくは、一つもしくは複数のハロゲン(例えば、塩素もしくはフッ素)により場合によっては置換されるC₁₋₄アルキル基を表す。R¹は一層好ましくは、メチルもしくはジフルオロメチルを表す。

R²は特にC₁₋₇アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル)を表してよい。

R²は更に特別にはC₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ)を表してよい。

R²は更に特別にはC₃₋₇シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル)を表してよい。

R²は更に特別にはアリール(例えば場合によって置換されるフェニルもしくはナフチル)を表してよい。

R²は更に特別にはアリールオキシ(例えば場合によって置換されるフェノキシ)を表してよい。

R²は更に特別にはヘテロアリール(例えば場合によって置換されるチエニル、ピリジル、フラニル)を表してよい。

R²は更に特別にはヘテロシクロアルキル(例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル)を表してよい。

R²は更に特別には、基R²A¹-が環の窒素原子に連結している場合には、アリールアルキルスルホニル(例えば4-メチルフェニルスルホニル、および4-メトキシフェニルスルホニル)を表してよい。

少なくとも一つの窒素原子を含む場合にはR²により表される既述のヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル部分は対応するN-オキシドとして表されてよいことが理解されるべきである。

R³は特に-OCH₂R⁶、-C(=Z)N(R⁷)R⁶(好ましくは式中、R⁷は酸素原子を表す)、もしくは-C(=Z)-CH₂R¹²R⁶(特にR¹²が水素の場合)を表してよい。

このような基の内でR⁶は好ましくは置換されたフェニル、特にはその分子の残りの部分

10

20

30

40

50

への R⁶の連結の位置に近接する位置の一つもしくは両方、一層好ましくは両方で置換されるフェニル基を表してよい。そのフェニル置換基がアルキル、特にメチル、またはハロ、特にクロロもしくはフルオロであることも好ましい。そのような基の内で R⁶は更には好ましくは置換されたアザヘテロアリールを表してよく、この場合このアザヘテロアリール基は、その分子の残りの部分への R⁶の連結の位置に近接する位置の一つもしくは両方、一層好ましくは両方で置換されることが好ましい。ヘテロアリール置換基がアルキル、特にメチル、またはハロ、特にクロロもしくはフルオロであることも好ましい。

R³は更に特に - C (= Z) - R⁶を表してよく、特にアリールオキシ（例えば 3 - クロロフェノキシ）により置換される場合には式中 R⁶は好ましくはアザヘテロアリール（例えばピリジル）である。
10

R³は更に特に - C R⁸ = C (R⁹) (C H₂)_p - R⁶を表してよく、式中 R⁸は好ましくは C H₃もしくは一層好ましくは水素であり、R⁹は好ましくは水素、C N、もしくは C H₃であり、そして p はゼロ、1、もしくは 2、特にゼロであり、そして R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - C (R¹⁰) = C (R¹¹) R¹²を表してよく、式中 R¹⁰および R¹¹は各々好ましくは C H₂ R⁶であるか、あるいは R⁶（式中 R⁶は先に特定されるものである）および R¹²は水素である。

R³は特に、- C (R¹³) (R¹⁰) C (R¹¹) (R¹⁴) R¹²を表してよく、式中 R¹⁰と R¹¹とは各々好ましくは C H₂ R⁶もしくは特に R⁶（この場合 R⁶は先に特定されるものである）であり、R¹³は好ましくは水素もしくはヒドロキシであり、R¹²と R¹⁴は好ましくはメチル、もしくは一層特別には水素である。
20

R³は更には特に - C (R⁸) (R¹⁵) C H (R⁹) (C H₂)_p - R⁶を表してよく、式中 R⁸は好ましくは C H₃もしくは一層好ましくは水素であり、R⁹は好ましくは水素、C N、もしくは C H₃、一層好ましくは水素であり、p はゼロ、1、もしくは 2、特にゼロであり、R¹⁵は好ましくは水素であり、そして R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - R⁶を表してよく、式中 R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - N (R¹⁶) C (= Z) R⁶を表し、式中 R¹⁶は水素であり、そして R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - C (R¹⁷) = N - O C (= O) R¹⁸を表してよく、式中 R¹⁷は C₁₋₄ アルキルであり、そして R¹⁸はアミノである。
30

R³は更に特に - C (= O) - N (R¹⁹) O R²⁰を表してよく、式中 R¹⁹は C₁₋₄ アルキルもしくはアリールであり、そして R²⁰は C₁₋₄ アルキルもしくはアリールアルキルである。
。

R³は更に特に



-CH₂-SOR⁶, -CH₂-SO₂R⁶, -CF₂-OR⁶, -NH-CH₂R⁶, -SO-CH₂R⁶,

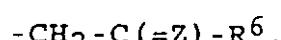
-SO₂-CH₂R⁶, -O-CF₂R⁶, -N=N-R⁶, -NH-SO₂R⁶, -NH-CO-OR⁶,

-O-CO-NHR⁶, -NH-CO-NHR⁶ もしくは -CH₂-CO-CH₂R⁶

を表してよく、式中 R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - SO₂-NR²¹R²²を表してよく、式中 R²¹と R²²は先に特定されるものである。

R³は更に特に



-C(=Z)-C(=Z)R⁶, -CH₂-ZR⁶, -Z-CH₂R⁶, CZ-CZ-NHR⁶ もしくは

-O-C(=Z)R⁶

40

50

を表してよく、式中 Z と R⁶とは先に特定されるものである。

R³は更に特に - C X¹ = C X² R⁶を表してよく、式中 X¹、X²、および R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - C (= N O R²⁴) - (C H₂)_q R⁶を表してよく、式中 R²⁴、q、および R⁶は先に特定されるものである。

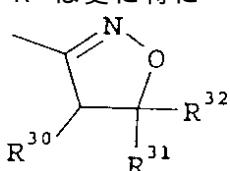
R³は更に特に - C H₂ - C O - N H (C H₂)_q R⁶もしくは - C H₂ - N H - C O (C H₂)_q R⁶を表してよく、式中 q および R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に - C (= N R²⁵) - N H (C H₂)_q R⁶を表してよく、式中 R²⁵、q、および R⁶は先に定義されるものである。

R³は更に特に - C (X³) = N - (C H₂)_q R⁶を表してよく、式中 X³、q、および R⁶は先に特定されるものである。 10

R³は更に特に - C H (X⁴) - C H₂ R⁶を表してよく、式中 X⁴および R⁶は先に特定されるものである。

R³は更に特に

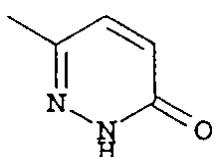


を表してよく、

20

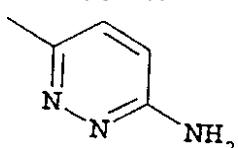
式中 R³⁰ と R³² は水素であり、そして R³¹ は - C O₂ H もしくは - C O N H O H である。

R³は更に特に



を表してよい。

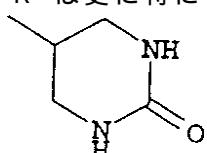
R³は更に特に



を表してよい。

30

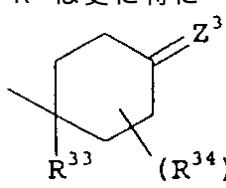
R³は更に特に



を表してよい。

R³は更に特に

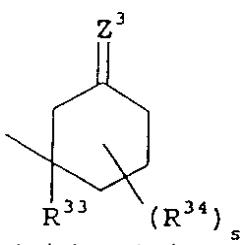
40



を表してよく、

式中 R³³ は C N であり、s はゼロであり、そして Z³ は酸素原子である。

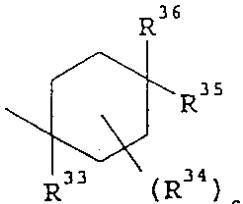
R³は更に特に



を表してよく、

式中 R³³ は C N であり、 s はゼロであり、そして Z³ は酸素原子である。

R³ は更に特に

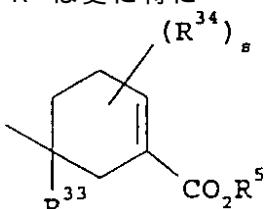


10

を表してよく、

式中 R³³ は C N であり、 s はゼロであり、 R³⁵ は水素原子であり、そして R³⁶ は C O₂ H である。

R³ は更に特に

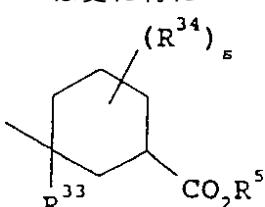


20

を表してよく、

式中 R³³ は C N であり、 s はゼロであり、そして R⁵ は水素もしくは C₁₋₄ アルキル、特にメチルである。

R³ は更に特に

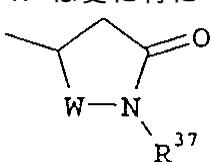


30

を表してよく、

式中 R³³ は C N であり、 s はゼロであり、そして R⁵ は水素もしくは C₁₋₄ アルキル、特にメチルである。

R³ は更に特に

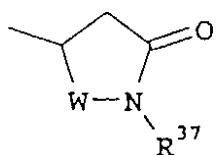


40

を表してよく、

式中 W は N R³⁹ [式中 R³⁹ は C₁₋₄ アルキル、特にメチルである] であり、そして R³⁷ は C O N H R⁵ [式中 R⁵ は ヘテロアリールアルキル、特にピリジルメチルである] である。

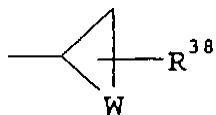
R³ は更に特に



を表してよく、

式中WはCH₂であり、そしてR³⁷は水素である。

R³は更に特に

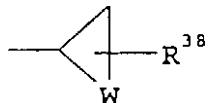


10

を表してよく、

式中WはCH₂であり、そしてR³⁸はヒドロキシメチルである。

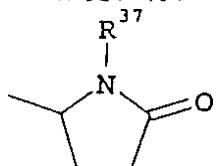
R³は更に特に



を表してよく、

式中WはCH₂であり、そしてR³⁸はカルボキシである。

R³は更に特に

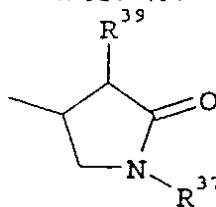


20

を表してよく、

式中R³⁷は水素である。

R³は更に特に

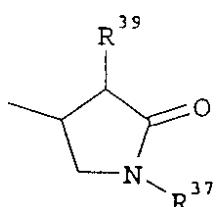


30

を表してよく、

式中R³⁷とR³⁹はアルキルカルボニルである。

R³は更に特に

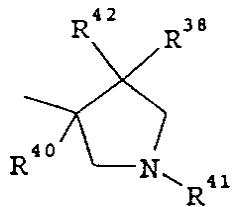


40

を表してよく、

式中R³⁷はヒドロキシであり、そしてR³⁹は水素である。

R³は更に特に

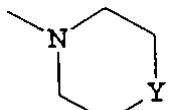


を表してよく、

式中 R⁴⁰は水素であり、R⁴¹は C₁₋₄アルコキシカルボニル、特にメチルであり、R⁴²は C₁₋₄アルキル、特にメチルであり、そして R³⁸は C₁₋₄アシル、特にアセチルである。

R³は更に特に

10



を表してよく、

式中 Y は先に特定される。

部分 A¹は特に、直接結合、または場合によってはアルコキシにより置換される 1 ~ 6 の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合を表してよい。

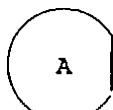
Z¹は特に酸素原子を表してよい。

Z¹は特に直接結合を表してよい。

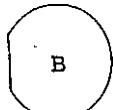
部分 R³は好ましくは - C (= O) - N H R⁶、- C (= O) - C H₂ R⁶、もしくは - O C H₂ R⁶であり、式中 R⁶は場合によっては置換されるアザヘテロアリール基、特にその分子の残りの部分への R⁶の結合の位置に近接する位置の一つもしくは両方、一層好ましくは両方において置換されている（一つもしくは 2 つのメチル基もしくは例えば塩素原子のようなハロゲンによる）ピリジルもしくはイソキサゾリルを表す。R⁶の特別な例は、3, 5 - ジメチル - もしくは 3, 5 - ジハロピリド - 4 - イル部分（一層特別には 3, 5 - ジメチルピリド - 4 - イル部分）または 3, 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イルを含む。

少なくとも一つの窒素原子を含む場合には、R³内に存在する先に記載されるヘテロアリール部分は対応する N - オキシドとして表されてよく、そしてそのような N - オキシドも好ましいことが理解される。従って R³は、例えば 3, 5 - ジメチル - もしくは 3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ基のような 3, 5 - ジアルキル - もしくは 3, 5 - ジハロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ基を含むことが好ましくてよい。

式 (I) の化合物では環



は特に、少なくとも一つの窒素原子を含む 5 - 員環のアザヘテロサイクルを表してよく、そして環



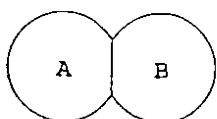
は特に 6 - 員環のアザヘテロアリールもしくは好ましくはベンゼン環を表してよい。n がゼロであり、そして m が 1 であるこのような化合物が好ましい。

20

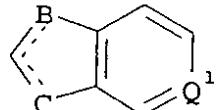
30

40

二員環

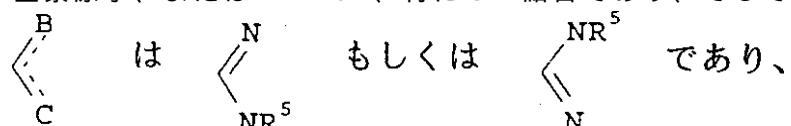


は特に

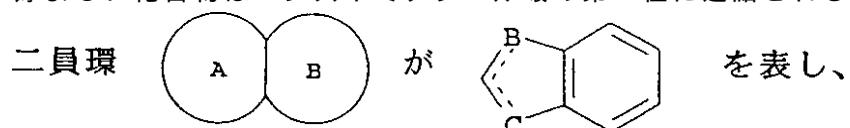


10

を表してよく、式中 Q^1 は $C - H$ もしくは $C - X^5$ 結合（式中 X^5 はハロゲンである）、または窒素原子、または $N^+ - O^-$ 、特に $C - H$ 結合であり、そして部分

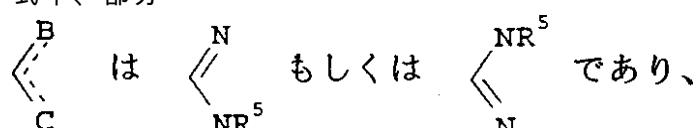


特に式中 R^5 は水素原子もしくはメチル基を表し、一層好ましくは式中 R^5 は水素である。好ましい化合物はベンズイミダゾール環の第2位に連結される $R^2 A^1$ を有する。

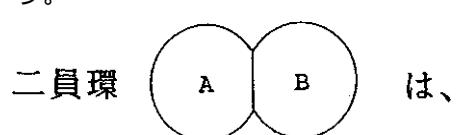


20

式中、部分

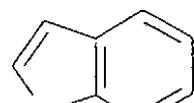


式中 R^5 は水素原子を表す式（I）の化合物が互変異性体であることが理解されるであろう。

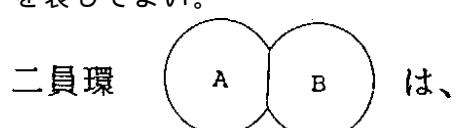


30

特に $R^2 A^1$ が環の窒素原子に連結される場合には更に特別には

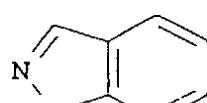


を表してよい。

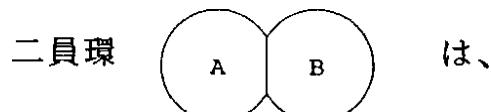


40

特に $R^2 A^1$ が環の窒素原子に連結される場合には更に特別には

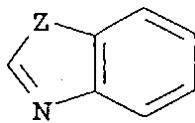


を表してよい。



50

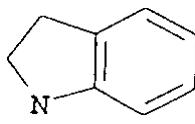
特に R^2A^1 がベンゾキサゾール環の第 2 位に連結される場合には更に特別には



(式中 Z は本明細書中これ以前に特定されるもの、特に酸素原子である) を表してよい。

二員環 は、

特に R^2A^1 が環の窒素原子に連結される場合には更に特別には

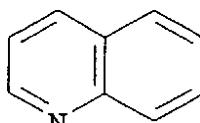


10

を表してよい。

二員環 は、

特に R^2A^1 がキノリン環の第 2 位に連結される場合には更に特別には

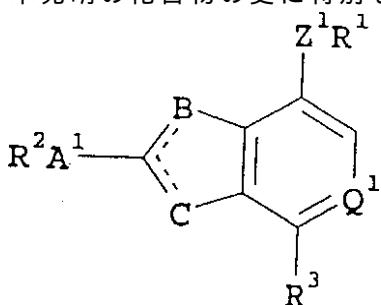


20

を表してよい。

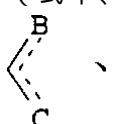
本発明は、本明細書に引用される特別かつ好ましい基の全ての適切な組み合わせ物を網羅することが理解されるべきである。

本発明の化合物の更に特別な基は、式 (I a) : -



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、



Z^1 、および Q^1 は

先に特定されるものである) の化合物、その N - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式 (I a) の化合物およびその N - オキシド、ならびにそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物 (例えば水和物) である。

40

式中 R^1 が一つもしくは複数のハロゲン原子により場合により置換される C_{1-4} アルキル (特にメチルもしくはジフルオロメチル) を表す式 (I a) の化合物が好ましい。

R^2 が直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル基 (例えばイソプロピル) もしくはシクロアルキル (例えばシクロプロピル)、アルコキシ (例えばメトキシ)、アリール、アリールオキシ、もしくはヘテロアリール (例えばピリジル) を表す式 (I a) の化合物が好ましい。

R^3 が $-C(=O)-NHR^6$ 、 $-C(=O)-CH_2R^6$ 、もしくは $-O-CH_2R^6$ (式中、 R^6 は二置換されたアザヘテロアリール基を表す) を表す式 (I a) の化合物、その N - オキシド、一層特別にはジアルキル - もしくはジハロ - アザヘテロアリール基、または

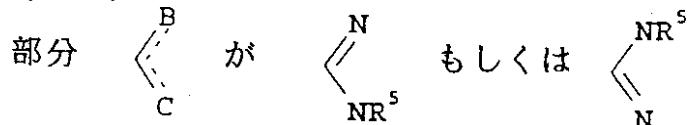
50

そのN-オキシドが好ましい。例えば3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル、または3,5-ジメチル-もしくは3,5-ジクロロ-ピリド-4-イルのような、その分子の残りの部分へのR⁶の結合の位置に近接する位置の両方において置換されているアザヘテロアリール基、もしくはそのN-オキシドが最も好ましい。

A¹が直接結合を表す式(Ia)の化合物が好ましい化合物群である。

A¹が、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、もしくはブチルメチレン結合(特にメチレン)のような、1~6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合を表す式(Ia)の化合物も好ましい化合物群である。

A¹が、例えばメトキシメチレンもしくはメトキシプロピルメチレンのようなアルコキシにより置換される1~6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合を表す式(Ia)の化合物は更に好ましい化合物群である。
10

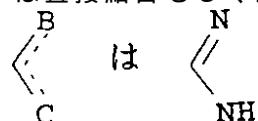


(式中R⁵は水素原子もしくはメチル基(特に水素原子)を表す)を表す式(Ia)の化合物が好ましい。

Q¹がCH結合である式(Ia)の化合物が好ましい。

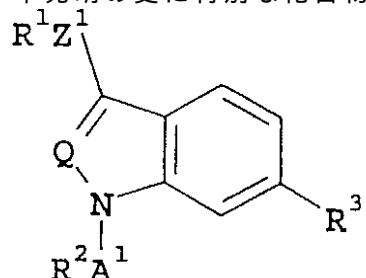
Z¹が酸素原子である式(Ia)の化合物が好ましい。

本発明の好ましい化合物群は、式中: R¹がメチルもしくはジフルオロメチルであり; R²がC_{1~4}アルキル(例えばイソプロピル)、C_{3~6}シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、C_{1~4}アルコキシ(例えばメトキシ)、アリール、アリールオキシ、もしくはアザヘテロアリールであり; R³が-C(=O)-NH R⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中、R⁶はジメチル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール(例えば、3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル、または3,5-ジメチル-もしくは3,5-ジクロロ-ピリド-4-イル、あるいはそのN-オキシド)である)を表し; A¹は直接結合もしくはメチレン結合であり;
20



であり; Q¹はCH結合であり、そしてZ¹は酸素原子である式(Ia)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Ia)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。
30

本発明の更に特別な化合物群は、式(Ib): -



(Ib)

(式中、R¹、R²、R³、A¹、およびZ¹は先に特定されるものであり、そしてQはCH結合もしくは窒素原子を表す)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Ib)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。
40

式中R¹がメチルを表す式(Ib)の化合物が好ましい。

式中R²が直鎖もしくは分岐鎖のC_{4~9}アルキル基(例えばヘプチル)、シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、アリール(例えば場合によっては置換され
50

るフェニル)、ヘテロアリール(例えば場合によって置換されるチエニル)、またはヘテロシクロアルキル(例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルメチル)を表す式(Ib)の化合物が好ましい。

式中R³が-C(=O)-NHR⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中R⁶は二置換されるアザヘテロアリール基、もしくはそのN-オキシド、一層特別にはジアルキル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール基、またはそのN-オキシドがを表す)を表す式(Ib)の化合物好ましい。分子の残りの部分へのR⁶の結合の位置に近接する位置の両方において置換されるアザヘテロアリール基、例えば3,5-ジメチル-イソキサゾリル、または3,5-ジメチル-もしくは3,5-クロロ-ピリジル、あるいはそのN-オキシドが最も好ましい。

式中A¹が直接結合を表す式(Ib)の化合物は好ましい化合物群である。

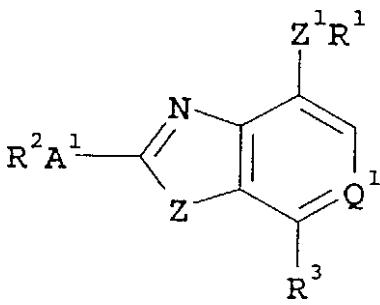
式中A¹が、1~6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合(例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、ブチルメチレン結合)(特にメチレン)を表す式(Ib)の化合物も好ましい化合物群である。

式中QがCH結合もしくは窒素原子を表す式(Ib)の化合物が好ましい。

式中Z¹が直接結合を表す式(Ib)の化合物が好ましい。

本発明の好ましい化合物群は、式中: R¹が水素もしくはメチルであり; R²がC_{4~9}アルキル(例えばヘプチル)、C_{3~7}シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシリル)、アリール、ヘテロアリール(例えば場合によっては置換されるチエニル)、ヘテロシクロアルキル(例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルメチル)であり; R³が-C(=O)-NHR⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中R⁶はジメチル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール(例えば3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル、または3,5-ジメチル-もしくは3,5-ジクロロ-ピリド-4-イル、またはそれらのN-オキシド)を表し; A¹は直接結合もしくはメチレン結合であり、そしてZ¹は直接結合であり、そしてQはCH結合もしくは窒素原子である式(Ib)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Ib)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。

本発明の更に特別な化合物群は、式(Ic): -



(Ic)

(式中、R¹、R²、R³、A¹、およびZ¹は先に特定されるものである)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Ic)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。

式中R¹がメチルもしくはジフルオロメチルを表す式(Ic)の化合物が好ましい。

式中R²が直鎖もしくは分岐鎖のC_{1~4}アルキル基(例えばイソプロピル)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル)、アルコキシ(例えばメトキシ)、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール(例えばピリジニル)を表す式(Ic)の化合物が好ましい。

式中R³が-C(=O)-NHR⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中R⁶は二置換されたアザヘテロアリール基、もしくはそのN-オキシド、一層特別にはジアルキル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール基、またはそのN-オキシドを表す)を表す式(Ic)の化合物が好ましい。分子の残りの部分へのR⁶の結合の位置に近接

10

20

30

40

50

する位置の両方で置換されているアザヘテロアリール基、例えば3, 5 -ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル、または3, 5 -ジメチル - もしくは3, 5 -ジクロロ - ピリド - 4 - イル、またはそのN - オキシドは最も好ましい。

式中A¹が直接結合を表す式(Ic)の化合物は好ましい化合物群である。

式中A¹が1 ~ 6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、もしくはブチルメチレン結合(特にメチレン)を表す式(Ic)の化合物も好ましい化合物群である。

式中A¹がアルコキシにより置換される1 ~ 6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合、例えばメトキシメチレンもしくはメトキシプロピルメチレンを表す式(Ic)の化合物は更に好ましい化合物群である。 10

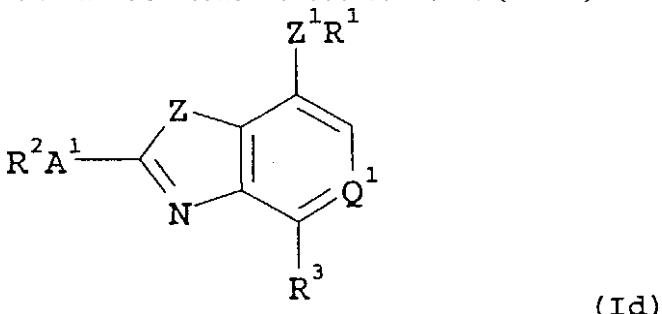
式中Q¹がCH結合である式(Ic)の化合物が好ましい。

式中Zが酸素原子である式(Ic)の化合物が好ましい。

式中Z¹が酸素原子である式(Ic)の化合物が好ましい。

本発明の好ましい化合物群は、式中: R¹がメチルもしくはジフルオロメチルであり; R²がC_{1~4}アルキル(例えばイソプロピル)、C_{3~6}シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、C_{1~4}アルコキシ(例えばメトキシ)、アリール、アリールオキシ、もしくはアザヘテロアリールであり; R³が-C(=O)-NH R⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中R⁶はジメチル - もしくはジハロ - アザヘテロアリール(例えば3, 5 -ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル、または3, 5 -ジメチルもしくは3, 5 -ジクロロ - ピリド - 4 - イル、またはそのN - オキシド)である)を表し; A¹が直接結合もしくはメチレン結合であり; Q¹がCH結合であり; そしてZおよびZ¹が両方とも酸素原子である式(Ic)の化合物、およびそのN - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Ic)の化合物、およびそのN - オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。 20

本発明の更に特別な化合物群は、式(Id): -



(式中R¹、R²、R³、A¹、Q¹、Z、およびZ¹は先に特定されるものである)の化合物、およびそのN - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式(Id)の化合物、およびそのN - オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。 30

式中R¹はメチルもしくはジフルオロメチルを表す式(Id)の化合物が好ましい。

式中R²が直鎖もしくは分岐鎖のC_{1~4}アルキル基(例えばイソプロピル)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル)、アルコキシ(例えばメトキシ)、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール(例えばピリジル)を表す式(Id)の化合物が好ましい。 40

式中R³が-C(=O)-NH R⁶、-C(=O)-CH₂R⁶、もしくは-O-CH₂R⁶(式中R⁶は二置換されたアザヘテロアリール基、もしくはそのN - オキシド、一層特別にはジアルキル - もしくはジハロ - アザヘテロアリール基、またはそのN - オキシドを表す)を表す式(Id)の化合物が好ましい。分子の残りの部分へのR⁶の結合の位置に近接する位置の両方で置換されているアザヘテロアリール基、例えば3, 5 -ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル、または3, 5 -ジメチル - もしくは3, 5 -ジクロロ - ピリド - 4 - イル、またはそのN - オキシドは最も好ましい。

式中A¹が直接結合を表す式(Id)の化合物は好ましい化合物群である。

式中A¹が、1 ~ 6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合(例えばメチ

10

20

30

40

50

レン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、ブチルメチレン結合）（特にメチレン）を表す式（I d）の化合物も好ましい化合物群である。

式中 A¹はアルコキシにより置換される 1 ~ 6 の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合、例えばメトキシメチレンもしくはメトキシプロピルメチレンを表す式（I d）の化合物は更に好ましい化合物群である。

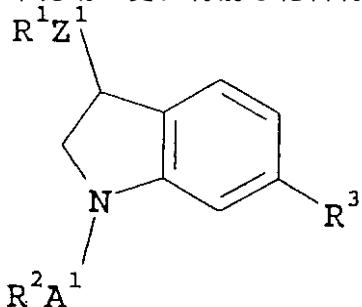
式中 Q¹が C H 結合である式（I d）の化合物が好ましい。

式中 Z が酸素原子である式（I d）の化合物が好ましい。

式中 Z¹が酸素原子である式（I d）の化合物が好ましい。

本発明の好ましい化合物群は、式中：R¹メチルもしくはジフルオロメチルであり；R²がC_{1~4}アルキル（例えばイソプロピル）、C_{3~6}シクロアルキル（例えばシクロプロピル）、C_{1~4}アルコキシ（例えばメトキシ）、アリール、アリールオキシ、もしくはアザヘテロアリールであり；R³が - C (= O) - N H R⁶、- C (= O) - C H₂R⁶、もしくは - O - C H₂R⁶（式中 R⁶はジメチル - もしくはジハロ - アザヘテロアリール（例えば 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル、または 3 , 5 - ジメチルもしくは 3 , 5 - ジクロロ - ピリド - 4 - イル、またはその N - オキシド）である）を表し；A¹が直接結合もしくはメチレン結合であり；Q¹が C H 結合であり；そして Z および Z¹が両方とも酸素原子である式（I d）の化合物、およびその N - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式（I d）の化合物、およびその N - オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。

本発明の更に特別な化合物群は、式（I e）： -



(Ie)

（式中 R¹、R²、R³、A¹、および Z¹は先に特定されるものである）の化合物、およびその N - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式（I e）の化合物、およびその N - オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。

式中 R¹はメチルを表す式（I e）の化合物が好ましい。

式中 R²が直鎖もしくは分岐鎖の C_{4~9}アルキル基（例えばヘプチル）、シクロアルキル基（例えばシクロペンチル、シクロヘキシル）、アリール（例えば場合によっては置換されるフェニル）、ヘテロアリール（例えば場合によって置換されるチエニル）、もしくはヘテロシクロアルキル（例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルメチル）を表す式（I e）の化合物が好ましい。

式中 R³が - C (= O) - N H R⁶、- C (= O) - C H₂R⁶、もしくは - O - C H₂R⁶（式中 R⁶は二置換されたアザヘテロアリール基、もしくはその N - オキシド、一層特別にはジアルキル - もしくはジハロ - アザヘテロアリール基、またはその N - オキシドを表す）を表す式（I e）の化合物が好ましい。分子の残りの部分への R⁶の結合の位置に近接する位置の両方で置換されているアザヘテロアリール基、例えば 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾリル、または 3 , 5 - ジメチル - もしくは 3 , 5 - ジクロロ - ピリジル、またはその N - オキシドは最も好ましい。

式中 A¹が直接結合を表す式（I e）の化合物は好ましい化合物群である。

式中 A¹が、1 ~ 6 の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、ブチルメチレン結合）（特にメチレン）を表す式（I e）の化合物も好ましい化合物群である。

10

20

30

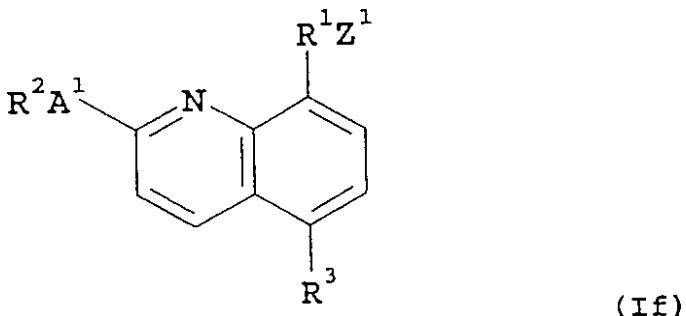
40

50

式中 Z^1 が直接結合を表す式 (I e) の化合物は好ましい化合物群である。

本発明の好ましい化合物群は、式中、 R^1 は水素もしくはメチルであり； R^2 が C_{4-9} アルキル（例えばヘプチル）、 C_{3-7} シクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシリル）、アリール、ヘテロアリール（例えば場合によっては置換されるチエニル）、もしくはヘテロシクロアルキル（例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルメチル）であり； R^3 が $-C(=O)-NHR^6$ 、 $-C(=O)-CH_2R^6$ 、もしくは $-O-CH_2R^6$ （式中 R^6 はジメチル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール（例えば 3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル、または 3,5-ジメチル-もしくは 3,5-ジクロロ-ピリド-4-イル、またはその N-オキシド）を表し； A^1 は直接結合もしくはメチレン結合であり、そして Z^1 は直接結合である式 (I e) の化合物、およびその N-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式 (I e) の化合物、およびその N-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。 10

本発明の更に特別な化合物群は、式 (I f) : -



(R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、および Z^1 は先に特定されるものである) の化合物、およびその N-オキシド、およびそれらのプロドラッグ、ならびに式 (I f) の化合物、およびその N-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。 20

式中 R^1 はメチルもしくはジフルオロメチルを表す式 (I f) の化合物が好ましい。

式中 R^2 が直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル基（例えばプロピル）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル）、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルを表す式 (I f) の化合物が好ましい。 30

式中 R^3 が $-C(=O)-NHR^6$ 、 $-C(=O)-CH_2R^6$ 、もしくは $-O-CH_2R^6$ （式中 R^6 は二置換されたアザヘテロアリール基、またはその N-オキシド、一層特別にはジアルキル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール基、またはその N-オキシドを表す）を表す式 (I f) の化合物が好ましい。分子の残りの部分への R^6 の結合の位置に近接する位置の両方で置換されているアザヘテロアリール基、例えば 3,5-ジメチル-イソキサゾリル、または 3,5-ジメチル-もしくは 3,5-クロロ-ピリジル、またはその N-オキシドは最も好ましい。

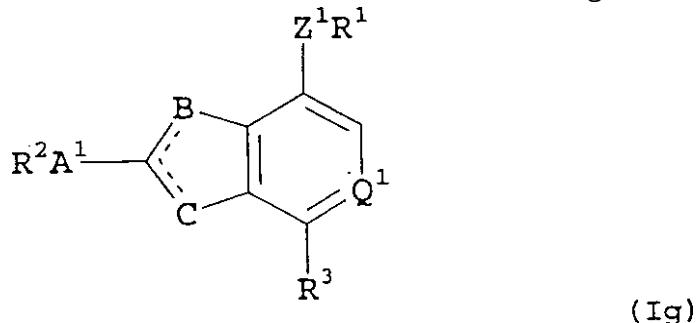
式中 A^1 が直接結合を表す式 (I f) の化合物は好ましい化合物群である。

式中 A^1 が、1 ~ 6 の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン結合（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、メチルメチレン、ブチルメチレン結合）（特にメチレン）を表す式 (I f) の化合物も好ましい化合物群である。 40

式中 Z^1 が酸素原子を表す式 (I f) の化合物は好ましい化合物群である。

本発明の好ましい化合物群は、式中、 R^1 は水素もしくはメチルであり； R^2 が C_{1-4} アルキル（例えばプロピル）、 C_{3-7} シクロアルキル（例えばシクロペンチル、シクロヘキシリル）、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルであり； R^3 が $-C(=O)-NHR^6$ 、 $-C(=O)-CH_2R^6$ 、もしくは $-O-CH_2R^6$ （式中 R^6 はジメチル-もしくはジハロ-アザヘテロアリール（例えば 3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル、または 3,5-ジメチル-もしくは 3,5-ジクロロ-ピリド-4-イル）、またはその N-オキシドである）を表し； A^1 は直接結合もしくはメチレン結合であり、そして Z^1 は酸素原子である式 (I f) の化合物、およびその N-オキシド、およびそ 50

これらのプロドラッグ、ならびに式(I f)の化合物、およびそのN-オキシド、およびそれらのプロドラッグの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物(例えば水和物)である。本発明の更に好ましい化合物群は、式(I g)：-



10

(式中

R^1 は、水素、または一つもしくは複数のハロゲン原子により場合によっては置換される1～約4の炭素原子の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す；

R^2 は、水素、アルコキシ、アルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アリール、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルスルフィニ、アリールアルキルスルホニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)C(=O)R^5$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 、 $-O(C=O)NR^4R^5$ 、もしくは $-NR^4C(=O)R^5$ (式中 R^4 と R^5 は同じであっても異なっていてもよく、各々水素原子、またはアルキル、アリーツル、ヘテロアリール、アリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルキル基を表す)を表す；

R^3 は：

(i) $-C(=Z)-N(R^a)R^6$

(ii) $-C(=Z)-CH_2R^6$

(iii) $-C(=Z)-R^6$

(iv) $-CR^7=C(R^8)(CH_2)_n-R^6$

(v) $-C(R^9)=C(R^{10})R^{11}$

(vi) $-C(R^{12})(R^9)C(R^{10})(R^{13})R^{11}$

(vii) $-C(R^7)(R^{14})CH(R^8)(CH_2)_n-R^6$

20

30

(viii)	$-R^6$	
(ix)	$-N(R^{15})C(=Z)R^6$	
(x)	$-C(CH_3)=N-OC(=O)NH_2$	
(xi)	$-C(=O)-N(CH_3)OCH_3$	
(xii)	$-C\equiv C-R^6$	
(xiii)	$-CH_2-C(=Z)-R^6$	10
(xiv)	$-C(=Z)-C(=Z)R^6$	
(xv)	$-CH_2-NHR^6$	
(xvi)	$-CH_2-ZR^6$	
(xvii)	$-CF_2-OR^6$	
(xviii)	$-NH-CH_2R^6$	20
(xix)	$-Z-CH_2R^6$	
(xx)	$-SO-CH_2R^6$	
(xxi)	$-SO_2-CH_2R^6$	
(xxii)	$-O-CF_2R^6$	
(xxiii)	$-O-C(=Z)R^6$	
(xxiv)	$-N=N-R^6$	30
(xxv)	$-NH-SO_2R^6$	
(xxvi)	$-SO_2-NHR^6$	
(xxvii)	$-CZ-CZ-NHR^6$	
(xxviii)	$-NH-CO-OR^6$	
(xxix)	$-O-CO-NHR^6$	40
(xxx)	$-NH-CO-NHR^6$	
(xxxi)	$-R^{16}$	
(xxxii)	$-CX^2=CX^3R^6$	

[式中 R^aは水素原子、またはアルキル、ヒドロキシ、もしくはアミノであり；

R⁶はアリールもしくはヘテロアリールであり；

R⁷とR⁸は同じであっても異なっていてもよく、各々が水素原子、またはアルキル、-C_{O₂}R¹⁷（式中R¹⁷は水素、またはアルキル、アリールアルキル、もしくはアリール基である）、-C（=Z）N R¹⁸R¹⁹（式中R¹⁸とR¹⁹は同じであっても異なっていてもよく

、そして各々は R¹⁷について記載されるものである)、 - C N、もしくは - C H₂ C N であり;

n はゼロ、または整数 1、2、もしくは 3 であり;

R⁹ と R¹⁰ は同じであっても異なっていてもよく、各々が基 - (C H₂)_n R⁶ であり;

R¹¹ は水素原子もしくはアルキルであり;

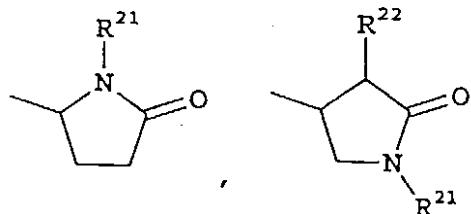
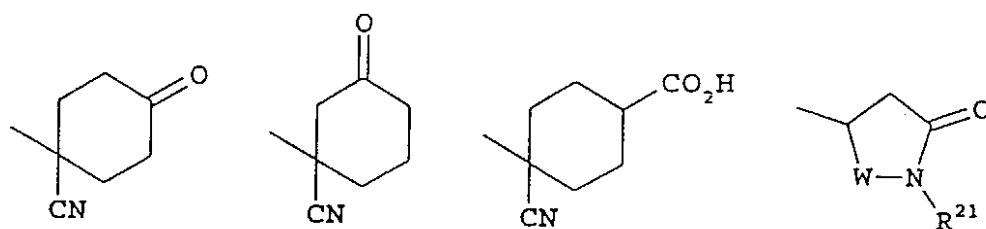
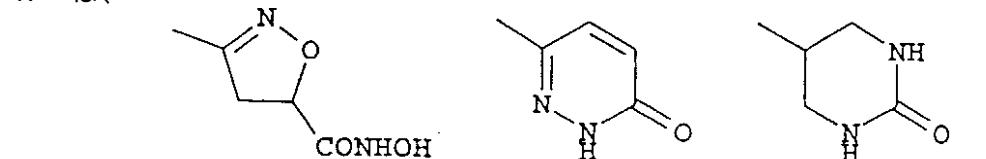
R¹² は水素もしくはハロゲン原子、または - O R²⁰ 基(式中 R²⁰ は水素原子、またはアルキル、アルケニ、アルコキシアルキル、もしくはアシリル基、またはカルボキシアミドもしくはチオカルボキシアミド基である)であり;

R¹³ は水素もしくはアルキルを表し;

R¹⁴ は水素もしくはヒドロキシルであり;

R¹⁵ は水素、アルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、もしくはヒドロキシであり;

R¹⁶ は、



(式中 W は (C H₂)_m もしくは N R²² であり;

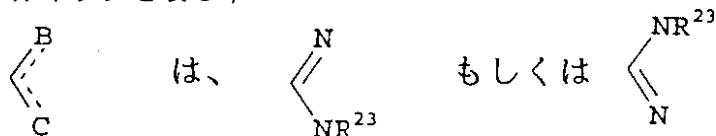
R²¹ と R²² は同じであっても異なっていてもよく、各々は水素原子、アルキル、アシリル、アリールアルキル、- C O₂ R¹⁷、ヘテロアリールアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり;

m は 1 ~ 4 であり;

X² と X³ は同じであっても異なっていてもよく、各々が水素もしくはフッ素原子であり; Z は酸素もしくは硫黄原子を表す) である]

から選択される基を表し;

A¹ は直接結合、またはヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールにより場合によって置換される直鎖もしくは分岐鎖の C_{1~6} アルキレンを表し;



(式中 R²³ は水素原子、または C_{1~4} 直鎖もしくは分岐鎖のアルキル、アリール、アリール C_{1~4} アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール C_{1~4} アルキル基を表す) を表し;

Z¹ は直接結合、または酸素もしくは硫黄原子、または N H を表し;

10

20

30

40

50

Q^1 はC HもしくはC X¹結合、または窒素原子を表し；そして
 X^1 はハロゲン原子を表す）

の化合物、およびそのN - オキシド、およびそれらのプロドラッグ、それらの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。

本発明の特別な化合物は、以下の：

- N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェネチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- 2 - ベンジル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - 2 - (シクロヘキシル - フェニル - メチル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R) - 2 - (シクロヘキシル - フェニル - メチル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (S) - 2 - (シクロヘキシル - フェニル - メチル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルプロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルプロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルプロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェノキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルブチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルブチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルブチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- 2 - (4 - プロモベンジル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド；
- (R S) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - [3 - メトキ

10

20

30

40

50

シ - 1 - フェニルプロピル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (R) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - [3 - メトキシ
 - 1 - フェニルプロピル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (S) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - [3 - メトキシ
 - 1 - フェニルプロピル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - (4 - シクロベンジル) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ
 - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - [4 - (3 - ピリジル)
 ベンジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシベンジル 10
) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (RS) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (メトキシ -
 フェニル)メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (R) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ
 - フェニル)メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 (S) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシ
 - フェニル)メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキ
 シ)メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 3 H 20
 - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベ
 んズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 H - ベンズイ
 ミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - 3 H
 - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロベンチル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H -
 ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - ベンジル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 30
 - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロベンチル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 1 - メ
 チル - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロベンチル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 - メ
 チル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2, 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾ
 ソール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H -
 ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベン 40
 ズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (2, 6 - ジブロモフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズ
 イミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズ
 イミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H
 - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズ
 イミダゾール - 4 - カルボキシアミド;
 2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジメチル - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - 50

ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ -
 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル -
 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 2 - シクロプロピル - N - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ -
 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル -
 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - プロピル - 3 H - ベンズイミダ
 ゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 8 - メトキシ - 2 - n - プロピルキノリン -
 5 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボ
 キシアミド ;
 1 - ブトキシカルボニル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - イン
 ドール - 6 - カルボキシアミド ;
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルノキシアミド ;
 1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 2 - イルメチル) - 3 - メチ
 ル - N - (4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 -
 カルボキシアミド ;
 1 - (2 - シクロヘキシル) エチル - 3 - メチル - N - (4 - ピリミジニル) - 1 H - イ
 ンドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 2 - イルメチル) - N - (3
 , 5 - ジメチル - [1 , 2 , 4] - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - ベンジル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドリ
 ン - 6 - カルボキシアミド ;
 1 - (2 - シクロベンチル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - 2
 - (4 - ピリジル) エタノン ;
 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 -
 メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - エタノン ;
 2 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - [1 - (1 - トルエン - 4 - スル
 ホニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - エタノン ;
 1 - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - 2
 - (4 - ピリジル) - エタノン ;
 1 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズミニダゾール - 4 - イル) - 2
 - (4 - ピリジル) エタノン ;
 1 , 3 - ビス - (4 - ピリジル) - 2 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベ
 ンズイミダゾール - 4 - イル) - プロパン - 2 - オル ;
 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] - 3 H - ベ
 ンズイミダゾール ;
 2 - (4 - カルボキシアミドベンジル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7
 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;
 [2 - (3 - クロロフェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - (7 - メトキシ - 2 - メトキ
 シメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - メタノン ;
 2 - シクロプロピル - 4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ
 - 3 H - ベンズイミダゾール ;
 4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル

10

20

30

40

50

- 3 H - ベンズイミダゾール；
 5 - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - ベンズイミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸エチル；
 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリノスルホニル) - 3 H - ベンズイミダゾール；
 1 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 4 - (2 - (4 - ピリジル) エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール；
 1 - シクロヘキシリメチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 1 - (2 - シクロヘキシリル) エチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 1 - [3 - (シクロヘキシリル) プロピル] - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - ヘプチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 - メトキシ) シクロベンチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 5 - [6 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 - メチル - インドール - 1 - イルメチル] - フラン - 2 - カルボン酸メチル；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル) エチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 5 - [6 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - 3 - メチル - インドール - 1 - イル] - ペンタノン酸メチル；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (4 - トリフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルベンジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イル) メチル - 3 - 50

メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (1 - ベンジル - イミダゾール - 2 - イル) メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - エチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシイソプロピル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - ホルミル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジン - 4 - イル) - 3 - ホルミル - 1 - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 1 - ベンジル - 4 - [3 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - ピロリジン - 2 - オン；
 4 - [3 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - ピロリジン - 2 - オン；
 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール；
 シス - およびトランス - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ビニル) - 1 H - インドール；
 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル) エチル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール；
 [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - フェニルメタノン；
 N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド；
 1 - ベンジル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 4 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - ベンズキサゾール - 7 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド； および対応するピリジン N - オキシド、ならびにそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）から選択される。
 本発明の好ましい化合物は：
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2, 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド；
 2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド；
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド；
 2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジメチル - 4 - イミダゾリル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
 2 - シクロプロピル - 4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール ;
 4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール ; およびそれに対応するピリジン N - オキシド、ならびにそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）を含む。

本発明の一層好ましい化合物は：

2 - シクロプロピル - 4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール ; およびそれに対応するピリジン N - オキシド、ならびにそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの薬剤学的に許容される塩および溶媒和物（例えば水和物）である。

従って有用な薬理学的活性を示す本発明の化合物は薬剤学的組成物内に取り込まれ、そして所定の医学的疾患を患う患者の治療の際に用いられる。従って本発明は更に別の態様に従うと、本発明の化合物、および治療の際の使用のための本発明の化合物を含む組成物を提供する。

本発明の範囲内に含まれる化合物は、その検査結果がヒトおよび他の哺乳類における薬理学的活性に対応すると考えられる刊行物に記載される検査に従うと、有意な薬理学的活性を示す。詳細なインビトロおよびインビボ用の方法は本明細書中これ以降に記載される。
 本発明の化合物は腫瘍壊死因子、特に TNF - アルファの阻害剤である。従って更に別の態様では本発明は、TNF、特に TNF - アルファの阻害剤の投与により緩和することができる症状を患う、もしくはそのような症状になりやすい患者の治療の際の使用のための本発明の化合物および本発明の化合物を含む組成物を提供する。例えば本発明の化合物は、関節炎、リューマチ性関節炎、ならびにリューマチ性脊椎炎および変形性関節炎のような他の関節炎性症状を初めとする関節の炎症の際に有用である。それに加え、これらの化合物は、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群、成人呼吸促迫症候群、喘息、および他の慢性肺疾患、骨吸収疾患、再灌流性外傷、移植片対宿主疾患、および癲病の治療の際に有用である。その上これらの化合物は、例えばマラリア（一例では大脳マラリア）、感染症に起因する発熱および筋肉痛、HIV、AIDS、カケクシー（一例では AIDS もしくは癌の続発性症状として）のようなウイルス感染および寄生虫感染のような感染症の治療の際に有用である。

本発明の化合物は更にはサイクリック AMP ホスホジエステラーゼ阻害剤、特に I V 型サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ阻害剤である。従って本発明の別の態様では我々は、サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ、特に I V 型のサイクリック AMP ホスホジエステラーゼの投与により改善することができる症状を患う、もしくはそのような症状になりやすい患者の治療の際の使用のための本発明の化合物および本発明の化合物を含む組成物を提供する。例えば本発明の範囲内に含まれる化合物は、一例では炎症性気道疾患、特に可逆性気道閉塞もしくは喘息の治療のため、および病理的好酸球蓄積を特徴とするもしくは病理的好酸球蓄積にかかる病を有する他の疾患および症状の治療のための、気管支拡張剤、ならびに喘息予防薬、ならびに好酸球蓄積および好酸球の機能の阻害のための作用薬として有用である。本発明の化合物のようなサイクリック AMP ホスホジエステラーゼの阻害剤の投与により改善することができる更に別の症状としては、炎症性疾患（一例ではアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、乾癬、リューマチ性関節炎）、炎症性疾患（例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病）、成人呼吸促迫症候群、および尿崩症、他の増殖性皮膚疾患（一例では角化症および多種多様の種類の皮膚炎）、脳の代謝阻害に関連する症状（一例では脳の老化、多発梗塞性痴呆、老年性痴呆（アルツハイマー病、およびパーキンソン病に関連する記憶障害）、ならびに神経保護活性により改善する症状（一例では心拍停止、卒中、および間欠性跛行）を挙げることができる。

本発明の化合物で治療してよい他の群の症状は、一例では脳の外傷、虚血、ハンチントン

10

20

30

40

50

病および遅発性ジスキネジアのような中枢神経系の疾患および障害を含む。

本発明の化合物で治療されてよい他の疾患症状は、発熱 (pyrexia)、自己免疫性疾患（例えば全身性エリテマトーデス、アレルギー性エリテマトーデス、多発性硬化症）、I型糖尿病、乾癬、ベーチェット病、アナフィラキシー性紫斑病、腎炎、慢性腎炎、および白血病を含む。

本発明の治疗方法の特別な態様は喘息の治療である。本発明の治疗方法の別の特別な態様は、関節の炎症の治療である。

本発明の更に別の特徴に従うと、一例では本明細書のこれ以前に記載される症状のような、サイクリックAMPホスホジエステラーゼもしくはTNFの阻害剤の投与により改善することができる症状を患うか、もしくはそのような症状になりやすいヒトもしくは動物の患者の治療のための方法を提供し、その方法は、本発明の化合物もしくは本発明の化合物を含む組成物の有効量の、その患者への投与を含む。「有効量」は、サイクリックAMPホスホジエステラーゼおよび/またはTNFを阻害し、そしてそのことにより所望される治療効果を生じるのに有効な本発明の化合物の量を記載することが意味される。10

本発明の他の態様に従うと、サイクリックAMPホスホジエステラーゼ、特にIV型サイクリックAMPホスホジエステラーゼの阻害剤の投与により改善することができる症状を患うか、もしくはそのような症状になりやすい患者の治療のための医療薬の製造の際の本発明の化合物の使用が提供される。

本発明の更に別の態様に従うと、TNF、特にTNF-アルファの阻害剤の投与により改善することができる症状を患うか、もしくはそのような症状になりやすい患者の治療のための医療薬の製造の際の本発明の化合物の使用が提供される。20

治療のために本明細書に取り込まれる引用文献は、予防的治療法に加え確立された症状の治療を含むことが理解されるべきである。

本発明は更には、薬剤学的に許容される担体もしくは賦形剤と会合させた少なくとも一つの本発明の化合物を含む薬剤学的組成物をその範囲内に含む。

本発明の化合物は、いずれかの適切な方法により投与されてよい。本発明の化合物は実際には一般的には非経口的、局所的、経腸的、経口的、もしくは吸引により、特に経口経路により投与されてよい。

本発明に従う組成物は通常の方法に従い、一つもしくは複数の薬剤学的に許容されるアジュバンドもしくは賦形剤を用いて調製されてよい。アジュバンドは中でも、稀釀剤、滅菌用水性溶剤、および多種多様の無毒性有機溶剤を含む。組成物は、錠剤、ピル剤、顆粒剤、粉末剤、水性水剤もしくは懸濁剤、注射用水剤、エレキシル剤、もしくはシロップ剤の形態で存在してよく、そして薬剤学的に許容される製剤を取得する目的で、甘味料、着香料、着色剤、もしくは安定剤からなる群より選択される一つもしくは複数の薬剤を含むことができる。賦形剤の選択および賦形剤中の有効物質の含有量は一般的には、活性化合物の溶解度および化学的性質、投与の特別な様式、および薬剤学的慣行において遵守されるべき条項に従って決定される。例えば、賦形剤（一例では乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二ナトリウム）、および崩壊剤（一例ではスターチ）、アルギン酸、および潤滑剤（一例ではステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルク）と組合わされた所定の複合体ケイ酸塩を錠剤の調製のために用いてよい。カプセル剤を調製するためには、乳酸および高分子量ポリエチレングリコールを用いるのが有利である。水性懸濁剤が用いられる場合には、それらは乳化剤もしくは懸濁を促進させる薬剤を含むことができる。例えばスクロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、およびクロロホルム、もしくはそれらの混合物も用いられてよい。30

非経口投与のためには、植物油（例えばゴマ油、ピーナッツ油、もしくはオリーブ油）、または水性有機溶液（例えば水およびプロピレングリコール）、注射用有機エステル（例えばオレイン酸エチル）、ならびに薬剤学的に許容される塩の滅菌水溶液中の本発明に従う生成物の乳剤、水剤、もしくは懸濁剤が用いられる。本発明に従う生成物の塩の溶液は特に、筋肉内注射もしくは皮下注射による投与にとって有用である。蒸留した純水中の40

塩の溶液も含む水溶液は、それらのpHが適切に調節されており、それらが適切に緩衝化されかつ十分量のグルコースもしくは塩酸ナトリウムで等張にされており、そしてそれが加熱、照射、もしくはミクロフィルターでの濾過により滅菌されているという前提のもとでなら静脈内注射のために用いられてよい。

局所投与のためには、本発明の化合物を含むゲル剤（水もしくはアルコールを基にするもの）、クリーム剤、または軟膏が用いられてよい。本発明の化合物は更には、経皮バリアを通しての化合物の放出を調節することを可能にさせる、パッチの際の適用法のためのゲルもしくはマトリックスベース内に取り込まれてもよい。

吸入により投与のためには、本発明の化合物を、噴霧吸入器、懸濁剤もしくは水剤用エアロゾルにおける使用のための適切な担体内に溶解もしくは懸濁してよく、あるいは乾式粉末用吸入器における使用のための適切な固形担体内もしくはそのような担体上に吸着させてよい。

経腸投与のための固形組成物は、既知の方法に従って製剤され、かつ少なくとも一つの本発明の化合物を含む座薬を含む。本発明の組成物中の有効成分のパーセンテージは変化してよく、これは適切な用量を取得するような比率を構成すべきことは必須である。ほぼ同時に幾つもの単位用量形態が投与されてよいことは明白である。用いられる用量は医師により決定されるであろうし、そして所望される治療効果、投与経路および治療の期間、そして患者の症状に依存する。成人の場合には用量は一般的には、吸入によると一日当たり約0.001～約50、好ましくは約0.001～約5mg/kg（体重）、経口投与によると一日当たり約0.01～約100、好ましくは0.1～70、一層特別には0.5～10mg/kg（体重）、そして静脈内投与によると一日当たり約0.001～約10、好ましくは0.01～1mg/kg（体重）である。各特別な場合にはこの用量は、例えば年齢、体重、健康の一般的様子、および医療用製品の効果に影響を及ぼし得る他の特徴のような、治療予定の被検体に特徴的な因子に従って決定されるであろう。

本発明に従う化合物は、所望される治療効果を得る目的で必要な頻度で投与されてよい。患者によっては高目もしくは低めの用量に迅速に応答してよく、そしてかなり弱い十分な維持用量が見いだされてよい。他の患者については、各特別な患者の生理学的要事項に従って、一日当たり1～4回用量の割合での長期治療を有する必要があつてよい。一般的には有効製品（active product）は一日当たり1～4回経口的に投与されてよい。当然のことであるが、患者によっては一日当たり1もしくは2回を上回らない回数の処方箋を書く必要があるであろう。

本発明の化合物は更に、-アゴニストおよびPG_E₂を始めとする、サイクリックAMP産生を上昇させる薬剤のような他の治療用薬剤と組み合わせて用いるように製剤されてもよい。本発明は、本発明の化合物の、既述の治療用薬剤の内の一つもしくは複数のものとの組み合わせ物を含むことが理解されるべきである。

本発明の化合物は既知の方法（このことによっては、本明細書のこれ以前の部分もしくは刊行物に記載される方法が意味される）の適用もしくは応用により製造されてよい。

特に、式中部分R³が基（iv）である本発明の化合物は、国際公開第94/20455号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分R³が基（v）である本発明の化合物は、国際公開第94/14800号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分R³が基（vi）である本発明の化合物は、国際公開第94/14742号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分R³が基（viii）である本発明の化合物は、国際公開第94/20446号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分R³が基（vii）である本発明の化合物は、国際公開第94/10118号および国際公開第95/22520号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分R³が基（ix）である本発明の化合物は、国際公開第93/25517号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

10

20

30

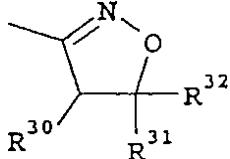
40

50

式中部分 R³が基(×)である本発明の化合物は、欧州特許出願公開第0470805号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分 R³が基(××v i i i)である本発明の化合物は、国際公開第96/36595号、国際公開第96/36596号、および国際公開第96/36611号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

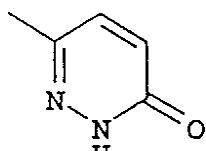
式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は



10

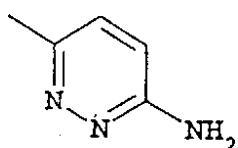
である）である本発明の化合物は、国際公開第95/14681号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は



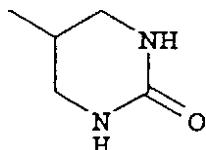
である）である本発明の化合物は、欧州特許公開出願第0523513号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は



である）である本発明の化合物は、欧州特許公開出願第0510562号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

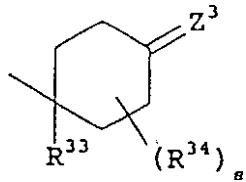
式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は



30

である）である本発明の化合物は、欧州特許公開出願第0428313号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

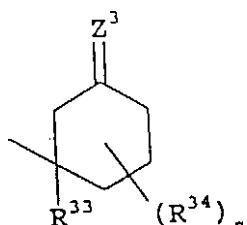
式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は



40

である）である本発明の化合物は、米国特許第5449686号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

式中部分 R³が基(×××i i i)（式中 R²³は

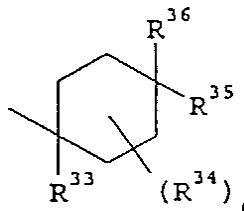


である）である本発明の化合物は、国際公開第95/09624号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

50

似する方法により製造されてよい。

式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



である)である本発明の化合物は、国際公開第 93 / 19749 号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。 10

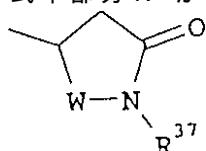
式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



もしくは

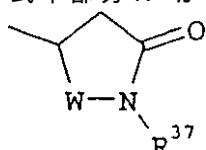
である)である本発明の化合物は、国際公開第 95 / 03794 号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。 20

式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



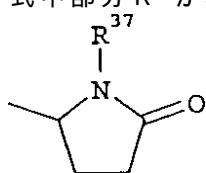
であり、この場合 W が C₂H₅ であり、かつ R³⁷ が水素である)である本発明の化合物は、米国特許第 5420154 号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。 20

式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



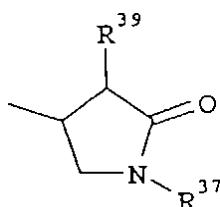
であり、この場合 W が NR³⁹ であり、かつ R³⁷ および R³⁹ が本明細書中これ以前に特定されるものある)である本発明の化合物は、欧州特許公開出願第 0511865 号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。 30

式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



であり、そして R³⁷ が水素もしくは -CO₂Me である)である本発明の化合物は、R. D. Miller および P. Goelitz, J. Org. Chem., 1981, 46, ページ 1616 - 1618、に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。 40

式中部分 R³が基 (× × × i i i) (式中 R²³は



であり、そして R^{37} および R^{39} が本明細書中これ以前に特定されるものである) である本発明の化合物は、国際公開第 95 / 08534 号に記載されるものに類似する方法により製造されてよい。

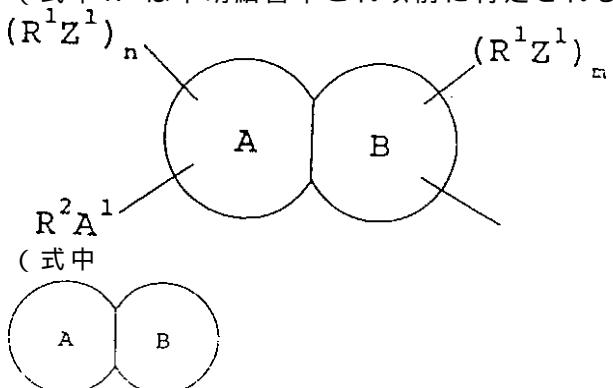
本明細書のこれ以降に記載される反応では、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、もしくはカルボキシ基のような反応性官能基はこれらが最終生成物において所望される場合には、その反応における望ましくない関与を回避するために保護する必要がある。通常の保護基を標準的慣習に従って用いてよく、例えば T. W. Green および P. G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic Chemistry」John Wiley and Sons, 1991、を参照されたい。

10

本発明の化合物は、式 (Iz) : -



(式中 R^3 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして T^1 は式 : -



20

、 R^1 、 R^2 、 A^1 、 Z^1 、 n 、 および m は本明細書中これ以前に特定されるものである) の基を表す) により表されてよい。

過程 (A) では、式中 R^3 が $-C(=O)-NHR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物を、一般式 (II) : -



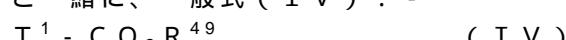
(式中 T^1 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして R^6 はアジド、 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル、もしくはアルコキシ基 (一例ではメトキシ)、またはハロゲン原子 (一例では臭素) を表す) の化合物の、一般式 (III) : -



(式中 R^6 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、ヘテロアリール基の N - オキシドを含み、そして R^{48} は水素原子もしくはアルカノイル (例えばアセチル) 基を表す) の化合物との反応により製造されてよい。この反応は、一例ではジアルキルヒドロアルミニ酸のアルカリ金属塩 (例えばジエチルヒドロアルミニ酸ナトリウム) もしくはアルカリ金属の水素化物 (例えば水素化ナトリウム) のような塩基の存在下、もしくはトリメチルアルミニウムの存在下で、場合によっては例えばハロゲン化炭化水素 (一例ではジクロロメタン)、トルエン、ジメチルホルムアミド、もしくはエーテル (一例ではジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン) から選択される不活性溶媒中もしくは不活性溶媒の混合物中で、好ましくは 0° ~ 還流温度、もしくはその反応混合物の融点で実施されてよい。ジエチルジヒドロアルミニ酸ナトリウムの使用は、式中 R^6 が少なくとも一つの窒素原子を含むヘテロアリール基を表す場合には好ましい。

40

過程 (B) における別の例としては、式中 R^3 が $-C(=O)-CH_2R^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物を、式中 R^3 が $-C(R^{13})(R^{10})C(R^{11})(R^{14})R^{12}$ 基 (式中 R^{10} および R^{11} は各々 $-CH_2)_pR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして p は 1 である) を表し、 R^{12} と R^{14} とが水素原子を表し、そして R^{13} がヒドロキシ基を表す式 (I) の化合物と一緒に、一般式 (IV) : -



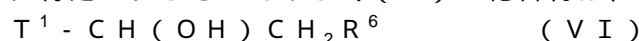
50

(式中 T¹は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして R⁴⁹は C₁₋₅アルキル基を表す)の化合物の、一般式 (V) : -



(式中 R⁶は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物との、一例ではリチウムジイソプロピルアミド(通常はブチルリチウムとジイソプロピルアミンとからインサイチューで製造される)のような強塩基の存在下、例えばエーテル(一例ではテトラヒドロフラン)のような不活性溶媒中、好ましくは -65 ~ 0 の温度での反応により製造されてよい。

別法では、式中 R³が -C(=O)-CH₂R⁶基を表し、そして R⁶が本明細書中これ以前に特定されるものである式 (I) の化合物は、一般式 (VI) : -



(式中、T¹と R⁶は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の、既知の方法の適用および応用による酸化により製造されてよい。この酸化は例えば塩化オキザリルとジメチルスルホキシドとの、例えばジクロロメタンのような溶媒中、および好ましくは -65 を下回る温度での反応により実施することができる。これらの条件は、式中 Z¹が直接結合もしくは酸素原子を表す化合物の製造のためには特に都合がよい。

他の例としては、過程 (C) では、式中 R³が -C(=O)-R⁶基を表し、そして R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されたものである式 (I) の化合物は、式中 R³が基 -C(=O)-N(CH₃)OCCH₃を表す式 (I) の化合物の、一般式 (VII) : -



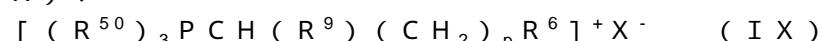
(式中 R⁶は本明細書中これ以前に特定されたものである)の化合物との、例えばエーテル(一例ではテトラヒドロフラン)のような不活性溶媒中での、好ましくは約 0 ~ およそその還流温度までの温度での反応により製造されてよい。

別法では、過程 (D) では、式中 R³が -C(=O)R⁶基を表し、そして R⁶が本明細書中先に特定されるものである式 (I) の化合物は、特に式中 X⁶が O-ベンゾトリアゾリルを表す式 (II) の化合物の、式 R⁶-Br (式中 R⁶は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物とブチルリチウムの反応から取得されるアニオンとの反応により製造されてよい。この反応は例えばエーテル(一例ではテトラヒドロフラン)のような不活性溶媒中、そして約 -70 の温度で実施される。

別の例として、式中 R³が -CR⁸=C(R⁹)(CH₂)_p-R⁶基を表し、そして R⁶、R⁸、R⁹、および p が本明細書中これ以前に特定される式 (I) の化合物は、式 (VIII) : -

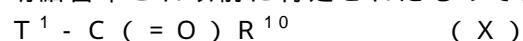


(式中 T¹および R⁸は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の、式 (IX) : -

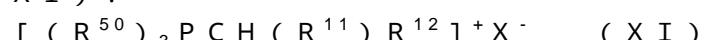


(式中 R⁹、R⁶、および p は本明細書中これ以前に特定され、R⁵⁰はアリール(例えばフェニル基)を表し、そして X はハロ、好ましくはプロモを表す)の化合物の、例えばアルカリ金属のアルコキシド(一例ではカリウムの t-ブトキシド)もしくはアルカリ金属の水素化物(例えば水素化ナトリウム)、もしくはブチルリチウムとの反応生成物との反応により製造されてよい。この反応は好ましくは例えばジメチルホルムアミドもしくはテトラヒドロフランのような溶媒中で実施される。

式中 R³は -C(R¹⁰)=C(R¹¹)R¹²基を表し、そして R¹⁰、R¹¹、および R¹²が本明細書中これ以前に特定されたものである式 (I) の化合物は、式 (X) : -



(式中 R¹および R¹⁰は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の、式 (XI) : -



(式中 R¹¹および R¹²および R⁵⁰は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の先に記載されるような塩基での処理により取得されるホスホランとの反応により類似

10

20

30

40

50

の方法で製造されてよい。

他の例としては、式中 R^3 が $-C R^8 = C(R^9)(CH_2)_p - R^6$ 基を表し、この場合 R^6 、 R^8 、 R^9 、および p は本明細書中これ以前に特定されるものである式 (I) の化合物は、式中 T^1 が本明細書中これ以前に特定される化合物、式 (XII) : -



(式中 R^6 、 R^9 、および p は本明細書中これ以前に特定され、そして R^{51} は C_{1-4} アルキル基を表す) の化合物の、例えばアルカリ金属のアルコキシド (一例ではカリウムの t -ブトキシド) もしくはアルカリ金属の水素化物 (一例では水素化ナトリウム) のような塩基との反応生成物との反応により製造されてよい。この反応は好ましくは例えばジメチルホルムアミドもしくはテトラヒドロフランのような溶媒中で実施される。式中 R^3 が $-C(R^{10}) = C(R^{11})R^{12}$ 基を表し、そして R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が本明細書中これ以前に特定されるものである式 (I) の化合物は、式中 T^1 および R^{10} が本明細書中これ以前に特定される式 (X) の化合物、および式 (XIIC) : -



(式中 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{15} は本明細書中に特定されるものである) の化合物から先に記載されるものに類似の様式で製造されてよい。

他の例として、式中 R^3 が $-C(R^{10}) = C(R^{11})R^{12}$ 基 (式中 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は更には、式 (XIV) : -



(式中 T^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は本明細書中これ以前に特定されるものである) の化合物から、例えばルイス酸 (一例では臭化チオニル) のような酸を用いる、高温 (例えば還流温度) での、場合によっては例えば 1, 8 - ジアザビシクロ - [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンのような適切な塩基の存在下での脱水により都合よく製造されてよい。

式中 R^3 が $-C(R^8) = C(R^9)(CH_2)_pR^6$ (式中 R^6 、 R^8 、 R^9 、および p は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は、式 (XV) : -



(式中 T^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、および p は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物の、例えばルイス酸 (一例では臭化チオニル) のような酸を用いる、高温 (例えば還流温度) での、場合によっては例えば 1, 8 - ジアザビシクロ - [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンのような適切な塩基の存在下での脱水により製造されてよい。別法ではこの脱水は、例えば 4 - トルエンスルホン酸のような酸触媒を用いて、例えばベンゼンのような不活性溶媒中、約 0 ~ おおよその還流温度の温度で実施されてよい。

他の例としては、式中 R^3 が $-C(R^{13})(R^{10})C(R^{11})(R^{14})R^{12}$ 基 (式中 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして R^{13} と R^{14} とは各々水素原子を表す式 (I) の化合物は、式中 R^3 が $-C(R^{10}) = C(R^{11})R^{12}$ (式中 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す一般式 (I) の化合物の水素添加により製造されてよい。この水素添加は、水素を用い、例えば炭素のような不活性担体上に場合により担持された適切な金属触媒 (例えばプラチナもしくはパラジウム) の存在下で、好ましくは例えばメタノールもしくはエタノールのような溶媒中で実施されてよい。式中 R^3 が $-C(R^8)(R^{15})CH(R^9)(CH_2)_p - R^6$ 基 (式中 R^8 、 R^9 、および p は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^{15} は水素原子を表す) を表す式 (I) の化合物は、式中 R^3 が $-C(R^8) = C(R^9)(CH_2)_pR^6$ (式中 R^8 、 R^9 、および p が本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す一般式 (I) の化合物の水素添加により先に記載される様式に類似する様式で製造されてよい。

式中 R^3 が $-C(R^8)(R^{15})CH(R^9)(CH_2)_p - R^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^8 、 R^9 、および R^{15} は水素原子を表し、そして p はゼロである) を表す式 (I) の化合物は、式中 R^3 が $-C(=O) - CH_2R^6$ (式中、 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の一般式 (I) の化合物の還

10

20

30

40

50

元により製造されてよい。この還元は、水素化ヒドラジンで、例えば水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物の存在下で、例えばジエチレングリコールのような不活性溶媒中、最高約100までの温度で実施されてよい。

別の例としては、式中R³がR⁶基を表す式(I)の化合物は、一般式(XVII)： - T¹ - B(OH)₂ (XVII)

(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一般式(XVIII)： -

R⁶ - X⁷ (XVIII)

(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そしてX⁷は例えば臭素もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、またはトリフレート基を表す)の化合物との、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のような複合体金属触媒の存在下での反応により製造されてよい。

別法では、式中R³がR⁶基を表す式(I)の化合物は、一般式(XVII)： -

T¹ - X⁷ (XVII)

(式中T¹およびX⁷は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一般式(XIX)： -

R⁶ - B(OH)₂ (XIX)

(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のような複合体金属触媒の存在下での反応により同様に製造されてよい。

式中R³がR⁶基を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁷が臭素原子である式(XVII)の化合物の、ヘキサン中のブチルリチウムの溶液との、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中の、約-70の温度での反応、およびその後のトリブチルチル中間体の、式中R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものでありそしてX⁷が臭素原子である式(XVII)の化合物との、ジメチルホルムアミド中のビス(ジベンジリデン)アセトンパラジウム(0)とトリフェニルホスフィンとの存在下での、最高約120までの温度での反応により製造されてもよい。

他の例としては、式中R³が-NHC(=O)R⁶基(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XX)： -

T¹ - NH₂ (XX)

(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、式(XXI)： -

R⁶C(=O)X⁸ (XXI)

(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁸はアジド基、または例えば臭素もしくは好ましくは塩素原子のようなハロゲン原子を表す)の化合物との、好ましくは例えば第三級アミン(一例ではトリエチルアミン)のような塩基の存在下での、好ましくは例えばジクロロメタンのような溶媒中の反応により製造されてよい。

他の例としては、式中R³が-C(CH₃)=N-O-C(=O)-NH₂基を表す式(I)の化合物は、一般式(XXII)： -

T¹ - C(=NOH)CH₃ (XXII)

(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中のシアノ酸ナトリウムとの、例えば酢酸もしくはトリフルオロ酢酸のような酸の存在下での、おおよそ周囲の温度の温度での反応により製造されてよい。

他の例としては、式中R³が-C(=O)-N(Me)OCCH₃基を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁶が例えば塩素原子のようなハロゲン原子である一般式(II)の化合物の、N-メチル-O-メチルヒドロキシルアミンとの、例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中の反応により製造されてよい。

10

20

30

40

50

他の例としては、式中 R³が - C - C - R⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、一般式（XXIII）： - T¹ - I (XXIII)

（式中 T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）の化合物の、一般式（XXIV）： -



（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）のアセチレンとの反応により製造されてよい。この反応が、例えば炭素上のパラジウムのような触媒およびヨウ化第一銅の助けを借り、好ましくは例えばトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の助けを借りて、好ましくは例えばジメチルホルムアミドのような溶媒中で実施されることが好ましい。

他の例としては、式中 R³が - CH₂ - C (= O) - R⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、一般式（XXV）： -



（式中 T¹および R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）の化合物の酸化により製造されてよい。この酸化は、例えば一例ではジクロロメタンのような溶媒中の塩化オキザリルおよびジメチルスルホキシドとの、好ましくは - 65 を下回る温度での反応により都合よく実施されてよい。別法では酸化は、三酸化クロムとの、3, 5 - デミチルピラゾールの存在下での反応により実施されてよい。

別の例としては、式中 R³が - C (= O) - C (= O) R⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、式中 R³が - C (= O) - C₂R⁶基（式中 R⁶は本明細書中これ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物の酸化により製造されてよい。この酸化は例えば、重クロム酸ピリミジウムとの、好ましくは例えばジクロロメタンのような溶媒中での反応により実施されてよい。この反応は、式中 R⁶がヘテロアリール（例えば場合によっては置換されるピリジル）基を表す化合物の製造に特に適する。

他の例としては、式中 R³が - CH₂ - NH R⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、一般式（XXVI）： -



（式中 T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）の化合物の、式中 R⁶が本明細書中のこれ以前に特定され、そして R⁴⁸が水素である式（II）の化合物との反応、およびその後のシアノ水素化ホウ素ナトリウムでの還元により製造されてよい。この反応は、式中 R⁶は場合により置換されるフェニルもしくはナフチル基を表す化合物の製造には特に適する。

別法では、式中 R³が - CH₂ - NH R⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、一般式（XXVII）： -



（式中 T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものあり、そして X⁹はハロゲン、好ましくは臭素原子を表す）の化合物の、式中 R⁶が本明細書中のこれ以前に特定され、そして R⁴⁸が水素である式（II）の化合物との反応により製造されてよい。この反応は好ましくは例えば水素化ナトリウムのような塩基の存在下で行われる。この反応は、式中 R⁶が場合によって置換されるヘテロアリール基を表す化合物の製造には特に適する。

他の例としては、式中 R³が - CH₂ - OR⁶基（式中 R⁶は本明細書中これ以前に特定されるものである）を表す式（I）の化合物は、式中 T¹と X⁹とは本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式（XXVIII）の化合物の、式（XXVIII）： -



（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）の化合物との、好ましくは例えばアルカリ金属のアルコキシド（一例ではカリウムの t - ブトキシド）のような塩基の助けを借りる反応により製造されてよい。

別法では、式中 R³が - CH₂ - OR⁶基（式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるも

10

20

30

40

50

のである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXIX)：-



(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、式中R⁶およびX⁷が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XVII)の化合物との、好ましくは例えばアルカリ金属のアルコキシド(一例ではカリウムのt-ブトキシド)のような塩基の助けを借りる反応により製造されてよい。この反応は例えばテトラヒドロフランのような溶媒中で実施されることが好ましい。

別法では、式中R³が-C H₂-OR⁶基(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXIX)の化合物の、式中R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XXVIII)の化合物との、例えばアゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸ジアルキルおよびトリフェニルホスフィンの存在下で、好ましくは例えばジエチルエーテルのような脱水エーテル性溶媒もしくはテトラヒドロフラン中、好ましくは室温もしくは室温に近い温度での反応により製造されてよい。
10

他の例としては、式中R³が-C H₂-SR⁶基(式中R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、式中T¹およびX⁹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式(XVII)の化合物の、一般式(XXX)：-



(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、好ましくは例えば炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩のような塩基の助けを借りる反応により製造されてよい。
20

別の例では、式中R³が-C F₂-OR⁶基(式中R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXI)：-



の化合物の、式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式(XVII)の化合物との、好ましくは例えば水素化ナトリウムのような塩基の助けを借りる、好ましくは例えばジメチルホルムアミドのような溶媒中での反応により製造することができる。

別の例では、式中R³が-NH-CH₂R⁶基(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式(XX)の化合物の、一般式(XXXI)：-



(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下での反応により製造されてよい。

別の例としては、式中R³が-O-CH₂R⁶基(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXII)：-



(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一般式(XXIV)：-



(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX¹⁰はヒドロキシ、もしくはハロゲン原子を表す)の化合物との反応により製造されてよい。X¹⁰がヒドロキシを表す際には、この反応は例えばアゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸ジアルキル、およびトリフェニルホスフィンの存在下で、好ましくは例えばジエチルエーテルのような脱水エーテル性溶媒、もしくはテトロヒドロフラン中、好ましくは室温もしくは室温に近い温度で都合よく実施される。X¹⁰がハロゲン原子、特に塩素原子を表す場合には、この反応は例えば炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩のような塩基の存在下で、好ましくはジメチルホルムアミドのような溶媒中、そしておおよその室温~約80℃の温度で都合よく実施される。

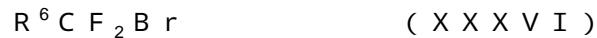
他の例としては、式中R³が-S-CH₂R⁶基(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定さ
50

れるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXV)：-



(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一般式(XX
XIV) (式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX¹⁰はハロ
ゲン原子、好ましくは臭素原子を表す)の化合物との反応により製造されてよい。この反
応は例えばナトリウムメトキシドのようなアルカリ金属のメトキシドのような塩基の存在
下で実施するのが好ましい。

式中R³が-O-CF₂R⁶基 (式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)
を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである一
般式(XXXIII)の化合物の、一般式(XXXVI)：-



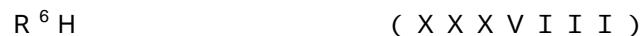
(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、好ましくは
例えば水素化ナトリウムのような塩基の助けを借りる、好ましくはジメチルホルムアミド
のような溶媒中での反応により製造されてよい。

別の例として、式中R³が-O-C(=O)R⁶基 (式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特
定されるものである)を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特
定されるものである一般式(XXXII)の化合物の、式中R⁶は本明細書中のこれ以
前で特定されるものであり、そしてX⁸はハロゲン原子 (例えば臭素、もしくは好ましく
は塩素原子)を表す一般式(XXI)の化合物との、好ましくは例えばトリエチルアミン
のような第三級アミンのような第三級アミンのような塩基の存在下での、好ましくはジク
ロロメタンのような溶媒中での反応により製造されてよい。

他の例としては、式中R³がトランスの-N=N-R⁶基 (式中R⁶は本明細書中のこれ以
前で特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXVI)：-



(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一段式(XX
XVII)：-



(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、好ましくは
例えばリチウムジイソプロピルアミドのような塩基の助けを借りる反応により製造され
てよい。

他の例としては、式中R³が-NH-SO₂R⁶基 (式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特
定されるものである)を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に特
定されるものである一般式(XX)の化合物の、一般式(XXXIX)：-



(式中R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものあり、そしてX¹¹はハロゲン、好
ましくは塩素原子を表す)の化合物との、好ましくは例えばトリエチルアミンのような第
三級アミンのような塩基の助けを借りて、好ましくは例えばテトラヒドロフランのよう
な溶媒中での反応により製造されてよい。

他の例としては、式中R³が-SO₂-NR²¹R²²基 (式中R²¹およびR²²は本明細書中の
これ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXX)：-



(式中T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、一般式(XX
XIX)：-



(式中R²¹およびR²²は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、
好ましくは例えばトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の助けを借りる、
例えばテトラヒドロフランのような溶媒中での反応により製造されてよい。

他の例としては、式中R³が-C(=O)-C(=O)-NH R⁶基 (式中R⁶は本明細書
中のこれ以前に特定されるものである)を表す式(I)の化合物は、一般式(XXXXI
I)：-

10

20

30

40

50

$T^1 - COCOOH$ (XXXXIII)

(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物の、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中の塩化チエニルとの反応、およびその後の、式中 R^6 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^{48} が水素である式 (III) の化合物との反応により製造されてよい。

他の例としては、式中 R^3 が $-NH-CO-OR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は、一般式 (XXXXIII) : -

$T^1 - NCO$ (XXXXIII)

(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物の、式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XVIII) の化合物との、好ましくは例えればトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の存在下での、好ましくはジクロロメタンのような溶媒中での反応により製造されてよい。 10

他の例としては、式中 R^3 が $-O-CO-NHR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は、式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式 (XXXIII) の化合物の、式中 R^6 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^{48} が水素である式 (III) の化合物との、ホスゲンもしくはその源、好ましくは炭酸ビス(トリクロロメチル)も加えられている、好ましくは例えればトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の助けを借りる、例えればジクロロメタンのような溶媒中での反応により製造されてよい。

他の例としては、式中 R^3 が $-NH-CO-NHR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は、式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式 (XX) の化合物の、一般式 (XXXXIV) : -

R^6NCO (XXXXIV)

(式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物との、好ましくは例えればトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の存在下での、例えればジクロロメタンのような溶媒中での反応により製造されてよい。

本発明のさらに別の態様に従うと、式中 R^3 が $-NH-CO-NHR^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表す式 (I) の化合物は、式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式 (XX) の化合物の、式中 R^6 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^{48} が水素である式 (III) の化合物との、ホスゲンもしくはその源も加えられている反応により製造されてよい。この反応は好ましくは式 (XX) の化合物をホスゲン、もしくは好ましくは炭酸ビス(トリクロロメチル)と反応させることにより、そしてその後にその反応の生成物を、式 (III) の化合物から得られるアニオンと、例えれば水素化ナトリウムのような塩基との反応により反応させることにより実施される。この反応は好ましくは例えればジクロロメタンおよびテトラヒドロフランのような適切な溶媒中で実施されてよい。 30

本発明のさらに別の態様に従うと、式中、



を表し、 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである (ただし、 A^1 が直接結合である際には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる)

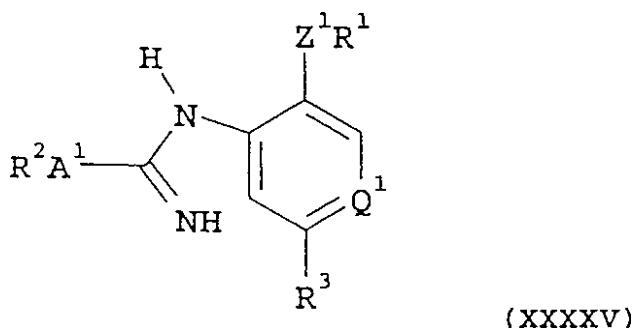
式 (Ia) の化合物は、式 (XXXXV) : -

10

20

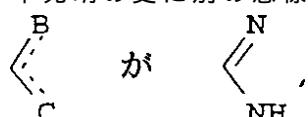
30

40

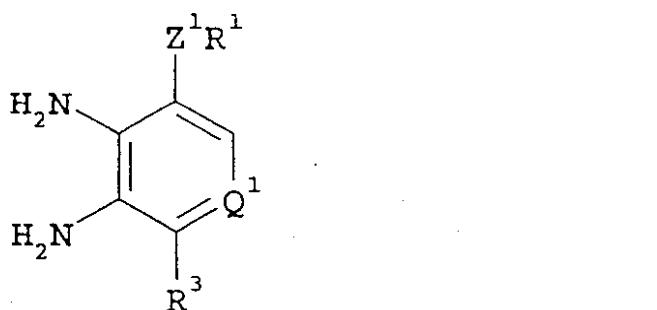


(式中 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である際には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）の化合物の、次亜塩素酸ナトリウムとの、例えばメタノールのようなアルコール中の例えは希釈された塩酸のような水性の酸の存在下での、およその周囲の温度の温度での反応、およびその後の例えは炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩でのおよその還流温度の温度での処理により製造されてよい。

本発明の更に別の態様に従うと、式中、



を表し、 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定される（ただし、 A^1 が直接結合である際には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（I a）の化合物は、式（XXXXXVI）： -

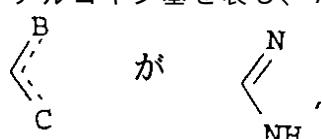


(式中 R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである）の化合物の、式（XXXXXVI）： -

$R^2A^1C (=O)X^{12}$ (XXXXXVI)

(式中 R^2 および R^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり（ただし、 A^1 が直接結合である際には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）、そして X^{12} はヒドロキシ基、もしくはハロゲン原子、好ましくは塩素原子を表す）の化合物との反応により製造されてよい。 X^{12} がヒドロキシ基を表す場合には、その反応は約 125 の温度で塩酸中で実施されることが好ましい。 X^{12} がハロゲン原子を表す場合には、その反応は例えはジクロロメタンのような不活性溶媒中、場合によってはトリエチルアミンの存在下で、約 0 ~ 様々の周囲の温度の温度で実施し、そしてその後にその生成物の酢酸との反応を、およその還流温度で実施することが好ましい。

本発明の更に別の態様に従うと、式中 R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定され、 R^2 が一つもしくは複数のフッ素原子により場合によっては置換される C_{1-5} アルコキシ基を表し、 A^1 が直接結合を表し、そして



を表す式（I a）の化合物は、式中 R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に

10

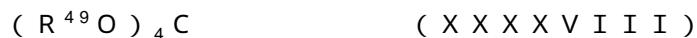
20

30

40

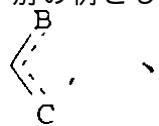
50

記載される式 (XXXVII) の化合物の、式 (XXXVIII) : -

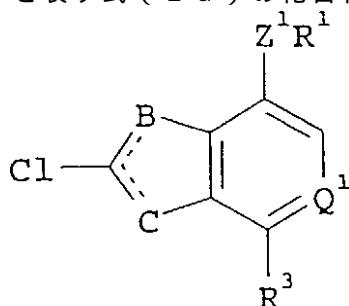


(式中 R^{49} は一つもしくは複数のフッ素原子により場合によっては置換される C_{1-5} アルコキシ基である) の化合物との反応により製造されてよい。この反応は、酢酸中、最高でおおよそ還流温度までの温度で都合よく実施されてよい。

別の例としては、式中



R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、 R^2 はアルキルチオ、アリールチオ、もしくはアリールアルキルチオであり、そして A^1 は直接結合を表す式 (Ia) の化合物は、式 (XXXIX) : -

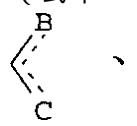


(XXXXIX)

10

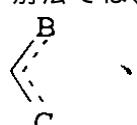
20

(式中

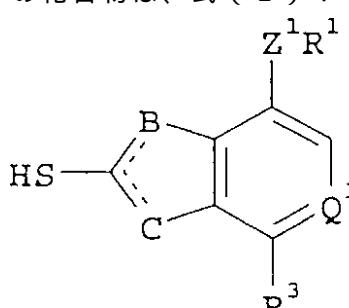


R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである) の化合物の、適切なアルキル - もしくはアリール - もしくはアリールアルキルチオとの反応により製造されてよい。この反応は、例えばメタノールもしくはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、おおよその室温～約 80 の温度で、場合によってはアルカリ金属の炭酸塩（例えば炭酸カリウム）の存在下で都合よく実施されてよい。

別法では、式中



R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、 R^2 はアルキルチオもしくはアリールアルキルチオであり、そして A^1 は直接結合を表す式 (Ia) の化合物は、式 (L) : -

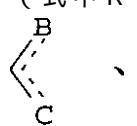


(L)

30

40

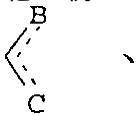
(式中 R^1 、 R^3 、



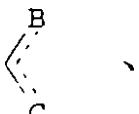
50

Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物の、適切なアルキル-もしくはアリール-もしくはアリールアルキルチオとの反応により製造されてよい。この反応は、例えばメタノールもしくはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、おおよその室温~約80°の温度で、場合によってはアルカリ金属の炭酸塩(例えば炭酸カリウム)の存在下で都合よく実施されてよい。

他の例としては、式中



R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、 R^2 は NR^4 10
 R^5 (式中 R^4 および R^5 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)を表し、そして A^1 は直接結合を表す式(Ia)の化合物は、式中

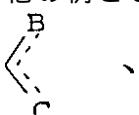


R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式(XXXXIX)の化合物の、式(II): -

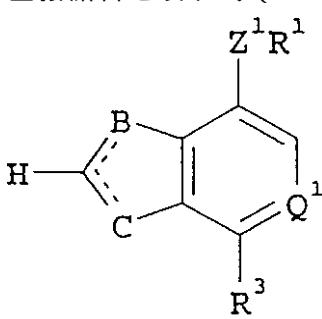
HNR^4R^5 (II)

(式中 R^4 および R^5 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物との反応により製造されてよい。この反応は、例えばイソプロパノールのような例えはアルコールのような不活性溶媒中、おおよその室温~約80°の温度で、場合によっては例えは炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩の存在下で都合よく実施されてよい。

他の例としては、式中

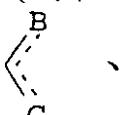


R^1 、 R^3 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、 R^2 は- $C(=O)R^5$ (式中 R^5 はアリールもしくはヘテロアリールである)であり、そして A^1 は直接結合を表す式(Ia)の化合物は、式(III): -



(III)

(式中 R^1 、 R^3 、



Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物の、式(IV): -

$R^5C(=O)X^{13}$ (IV)

(式中 R^5 はアリールもしくはヘテロアリールであり、そして X^{13} は塩素原子である)の化合物との反応により製造されてよい。この反応は、例えはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、最高約150°までの温度下、減圧下、場合によってはトリエチルアミンの存在下で都合よく実施されてよい。

他の例としては、式中 R^3 が

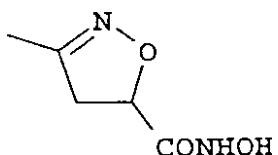
10

20

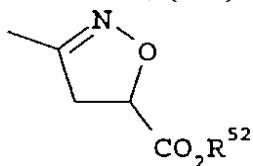
30

40

50



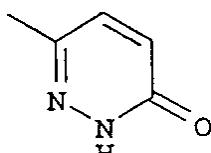
基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中R³が



10

(式中R⁵²はメチルもしくはエチル基である)を表す式(Ⅰ)の化合物の、塩酸ヒドロキシルアミンとの、ナトリウムメトキシドの存在下での、例えばメタノールのようなアルコールのような溶媒中での、およその室温での反応により製造されてよい。

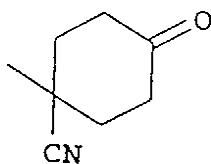
式中T¹が本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして部分R³が



基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中R⁸がメチルである式(VIII)の化合物の、グリオキシリ酸一水和物との、約100～150での反応、およびその後のヒドラジン水和物での還流下での処理により製造されてよい。

20

他の例としては、式中R³が



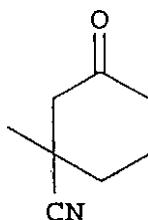
基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式(LIV)：-

T¹-C(CN)[(CH₂)₂CO₂R⁵²]₂ (LIV)

(式中T¹は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そしてR⁵²はメチルもしくはエチル基である)の化合物の、例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属の水素化物との、例えば1,2-ジメトキシエタンのような不活性溶媒中、およその還流温度の温度での反応、およびその後のその生成物の、濃厚な塩酸とエタノール中の20%硫酸との混合物の、還流温度での加熱により製造されてよい。

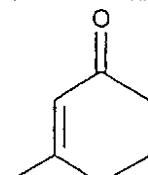
30

他の例としては、式中R³が



40

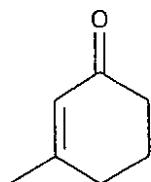
基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして部分R³が



基を表す式(Ⅰ)の化合物の、シアノ化アルミニウムジエチルとの、例えばトルエンのような不活性溶媒中の、およその室温の温度での反応により製造されてよい。

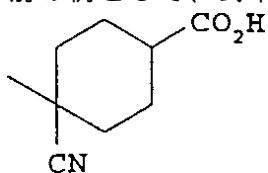
式中R³が

50

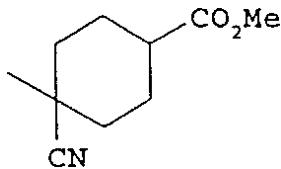


基を表す式(I)の化合物は、式中T¹が本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そしてX⁷が臭素原子である式(XVII)の化合物の、-78 での、例えばn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウムとの、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中の反応、およびその後の3-メトキシシクロヘキサ-2-エノン(A.J.Pearsonら、J.Org.Chem.、1984、49、ページ3887-3891 の方法に従って製造される)との約0 の温度での反応により製造されてよい。 10

別の例として、式中R³が



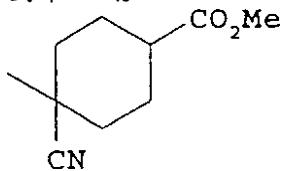
基を表す式(I)の化合物は、式中R³が



20

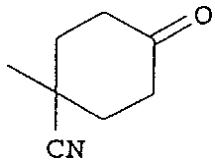
基を表す式(I)の化合物の、例えばメタノール水溶液のようなアルコール水溶液中の例えば水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物での、およその室温～およその還流温度での加水分解により製造されてよい。

式中R³が



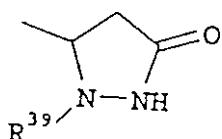
30

基を表す式(I)の化合物は、式中R³が

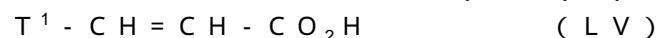


基を表す式(I)の化合物の、適切な第三級アミン塩基の存在下での無水三葉酸(triflic anhydride)との、もしくはリチウムジイソプロピルアミドとの、-78 での、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中の反応、およびその後のN-フェニルトリフルオロスルホンイミドでの処理により製造されてよい。得られる三葉酸エノール(enol triflate)をその後に、場合によってはジメチルホルムアミドと混合される例えばメタノールのようなアルコール中の一酸化炭素と、例えばトリエチルアミンのようなアミン、および例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのような適切なパラジウム触媒の存在下で、およその室温の温度下で反応させてよい。 40

式中R³が



基（式中R³⁹は水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルである）の式（I）の化合物は、式（LV）：-



（式中T¹は本明細書中のこれ以前に記載されるものである）の化合物の、式（LVII）

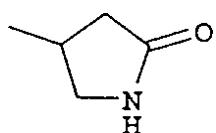
：-



10

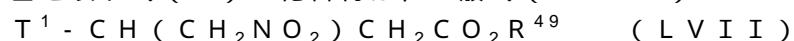
（式中R³⁹は水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルである）のヒドラジンとの反応により製造されてよい。この反応は、例えばトルエンのような不活性溶媒中、約100°の温度で実施することが好ましい。

他の例としては、式中R³が



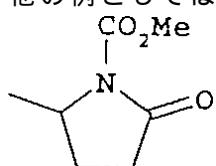
基を表す式（I）の化合物は、一般式（LVIII）：-

20



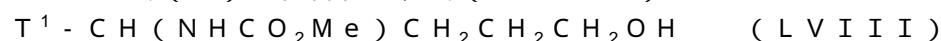
（式中T¹およびR⁴⁹は本明細書中のこれ以前に記載されるものである）の化合物の還元、およびその後の水酸化ナトリウムでの加水分解により製造されてよい。この還元は水素を用い、好ましくは例えばメタノールもしくはエタノールのような溶媒中のラネーニッケル（Raney Nickel）の存在下、およびおよその室温の温度で実施されてよい。

他の例としては、式中R³が



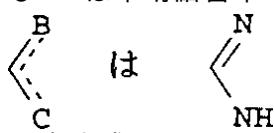
30

基を表す式（I）の化合物は、式（LVIII）：-



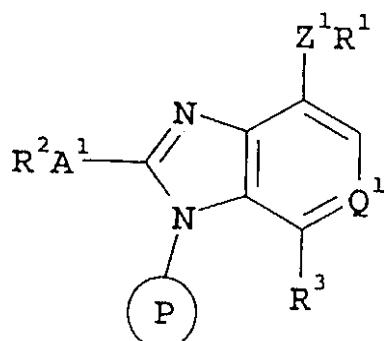
（式中T¹は本明細書中のこれ以前に記載されるものである）の化合物の、アセトン中のジョーンズ（Jones）試薬での室温での酸化により製造されてよい。

本発明の更に別の態様に従うと、過程（E）では、式中R¹、R²、R³、A¹、Q¹、およびZ¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして



を表す式（Ia）の本発明の化合物は、式（LIX）：-

40



10

(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして

(P)

は例えば 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル基のような適切な保護基である) の化合物の脱保護により製造されてよい。

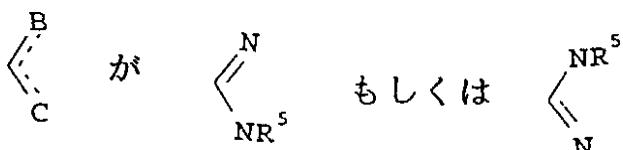
(P)

が 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル基である場合には、この脱保護反応は塩酸での、例えばエタノールのようなアルコール中、およびおおよその還流温度での温度で都合よく実施されてよい。この方法は、式中 R^3 が 基 - $O - C H_2 - R^6$ 基 (式中 R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) である式 (I a) の化合物については特に都合がよい。

20

本発明の更に別の態様に従うと、過程 (F) では本発明の化合物は、本発明の他の化合物の相互変換により製造されてよい。

例えば、一つのイミノ基を含む本発明の化合物は、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリールアルキル、もしくはハロゲン化ヘテロアリールアルキルでアルキル化されてよい。従って、式中



30

を表し、そして R^5 が C_{1-4} 直鎖もしくは分岐鎖のアルキル、アリール C_{1-4} アルキル、またはヘテロアリール C_{1-4} アルキル基を表す式 (I a) の化合物は、式中



を表す式 (I a) の化合物の、 C_{1-4} 直鎖もしくは分岐鎖のハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリール C_{1-4} アルキル、またはハロゲン化ヘテロアリール C_{1-4} アルキルとの反応により製造されてよい。このアルキル化は例えば、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド中の例えは水素化ナトリウムのようなアルカリ金属の水素化物のような塩基の存在下、約 0 ~ 約 100 の温度で実施されてよい。

40

相互変換段階の別の例としては、一つのアミノ基を含む本発明の化合物を、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アロイル、もしくはハロゲン化ヘテロアロイルでアシル化してよい。このアシル化は例えば、一例ではトリエチルアミンもしくはピリジンのような適切な塩基の存在下、場合によってはジメチルホルムアミド中で、約 0 ~ 約 100 の温度で実施されてよい。

相互変換過程の別の例として、複素環基 (ここでヘテロ原子は窒素原子である) を含む本発明の化合物はそれらに対応する N - オキシドに酸化されてよい。この相互変換は、式中 Z^1 が酸素原子を表し、かつ式中 R^2 もしくは R^3 のいずれもが例えはチオエーテルのよう

50

な酸化可能な基を含まない本発明の化合物の製造にとっては特に都合がよい。この酸化は、過酸化水素と有機酸（例えば酢酸）との混合物での、好ましくは室温もしくは室温を上回る温度（例えば約60～90）での反応により都合よく実施されてよい。別法ではこの酸化は、過酸（例えば過酢酸もしくはm-クロロペルオキシ安息香酸）との不活性溶媒（例えばクロロホルムもしくはジクロロメタン）中での、およその室温～還流温度の温度、好ましくは高温での反応により実施されてよい。この酸化は別法では、過酸化水素での、タングステン酸ナトリウムの存在下での、室温と約60との間の温度での反応により実施されてよい。

相互変換過程の別の例としては、式(I)の化合物中のN-オキシドは窒素原子に還元されてよい。一層特別には、式中Q¹が酸化された形態をとる窒素原子を表し、そしてR²および/またはR³は酸化された状態をとる一つもしくは複数の窒素環原子を含むヘテロアリール基を表す式(I)の化合物内の一つもしくは複数のN-オキシドは窒素原子に還元されてよい。N-オキシド基の還元は四ヨウ化ニリンでの、不活性溶媒（例えばジクロロメタン）中の、好ましくは室温もしくは室温に近い温度での反応か、またはクロロトリアルキルシラン、好ましくはクロロトリメチルシランとの、亜鉛およびアルカリ金属のヨウ化物（例えばヨウ化カリウム）の存在下での、不活性溶媒（例えばアセトニトリル）中の、約0とおよその室温との間、好ましくは室温を下回る温度での反応により実施されてよい。

相互変換の更に別の例に従うと、ヒドロキシ部分を含む本発明の化合物は、エステル化の既知の方法の応用もしくは適用により、例えば酸塩化物（適切な酸の塩化チエニルもしくは塩化オキザリルでの処理により製造される）での、好ましくは塩基（例えば一例ではトリエチルアミンのような第三級アミン）の存在下での反応によりエステルに変換されてよい。別法ではヒドロキシ部分を含む本発明の化合物は、適切な酸と、例えばアゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸ジアルキル、およびトリフェニルホスフィンの存在下、好ましくは脱水エーテル性溶媒（例えばジエチルエーテル）もしくはテトラヒドロフラン中、好ましくは室温もしくは室温に近い温度で反応させてよい。

相互変換過程の別の例としては、ヒドロキシ部分を含む本発明の化合物は、本発明の対応するエステルの加水分解により製造されてよい。この加水分解は、塩基（例えばアルカリ金属の水酸化物もしくは炭酸塩）を用いる、水性/有機性溶媒混合物の存在下、有機溶媒（例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、もしくはメタノール）を用いて、およその周囲の温度～およその還流温度の温度でのアルカリ性加水分解により都合よく実施されてよい。エステルの加水分解は更には、無機酸（例えば塩酸）を使う、水性/不活性有機溶媒混合物の存在下での、有機溶媒（例えばジオキサンもしくはテトラヒドロフラン）を用いる、約50～約80の温度での酸水解により実施されてもよい。

相互変換過程の別の例としては、式中R³が、ホルミル基により置換されるR⁶を含む基を表す式(I)の化合物は、R³がヒドロキシメチル基により置換されるR⁶を含む基を表す式(I)の対応する化合物を、例えば塩化オキザリルおよびジメチルスルホキシドで、不活性溶媒（例えばジクロロメタン）中、そして好ましくは約-65を下回る温度で酸化することによるか、または好ましくは三酸化硫黄のアミン（例えばピリジン）との複合体との、好ましくはアミン（例えばトリエチルアミン）の存在下での、好ましくはおよその室温での反応により製造されてよい。

相互変換の別の例としては、式中R³が、アミノ基により置換されるR⁶を含む基を表す式(I)の化合物は、式中R³がニトロ基により置換されるR⁶を含む基を表す式(I)の対応する化合物を、好ましくは酸性条件下（例えば酢酸中）にある鉄で、好ましくは室温もしくはそれを上回る温度、一層特別には還流温度で還元することにより製造されてよい。別法ではこの還元は、ヒドラジン水和物との、塩化第二鉄および活性炭素の存在下での、都合よくは例えばメタノールのような溶媒中、約25～約80の温度での反応により実施されてよい。

相互変換の別の例としては、式中R³が、アシルアミノもしくはアロイルアミノ基により置換されるR⁶を含む基を表す式(I)の化合物は、式中R³が、アミノ基により置換され

10

20

30

40

50

る R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物から、好ましくは適切な酸ハロゲン化物もしくは酸無水物での、第三級塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下での、場合によっては不活性溶媒中の、そして好ましくは約0℃から還流温度までの温度での反応により製造されてよい。

相互変換の別の例としては、式中 R³が、カルボキシアミド基により置換される R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中 R³が、シアノ基により置換される R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物から、ジメチルスルホキシド中の過酸化水素と炭酸カリウムとの反応により製造されてよい。

式中 R³が、シアノ基により置換される R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中 R³が、臭素原子により置換される R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物から、シアノ化亜鉛での、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下での、不活性溶媒(例えばジメチルホルムアミド)中での、約100℃の温度での反応により製造されてよい。

相互変換の別の例としては、式中 R¹が、炭素原子(そのアルファーは硫黄としての Z¹への R¹の連結部である)上でフッ素により置換される式(Ⅰ)の化合物は、キセノンを前記アルファー炭素原子が前記フッ素原子の代わりに水素原子を保持する式(Ⅰ)の対応する化合物で反応させることにより製造されてよい。この反応は、例えばジクロロメタンのような溶媒中、分子ふるいの存在下、不活性雰囲気下で、例えば約0℃の低温で都合よく実施される。

相互変換の別の例としては、式中 R¹がジフルオロメチルであり、そして Z¹が酸素もしくは硫黄原子である式(Ⅰ)の化合物は、式中 R¹が水素原子であり、そして Z¹が酸素もしくは硫黄原子である式(Ⅰ)の化合物を、HCBrF₂と、強酸の存在下で、不活性溶媒中で反応させることにより製造されてよい。

他の例としては、式中 R³が、一つもしくは複数の窒素環原子を含むが、ただしハロゲン置換基はもたないヘテロアリール基である R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物は、式中 R³が、一つもしくは複数のハロ(例えばクロロのような)置換基はもたない R⁶を含む基を表す式(Ⅰ)の対応する化合物の、例えばパラジウム触媒の存在下でのギ酸アンモニウムによる還元により製造されてよい。

他の例としては、式中部分 R³がシスのアルケニル基を含む式(Ⅰ)の化合物は、そのトランス-異性体への紫外線照射の作用により製造されてよい。

相互変換過程の別の例としては、式中 R³がシスの -N=N- 結合を含む式(Ⅰ)の化合物は、そのトランス-異性体への紫外線照射の作用により製造されてよい。

相互変換過程の別の例としては、スルホキシド結合を含む式(Ⅰ)の化合物が、-S-結合を含む対応する化合物の酸化により製造されてよい。例えばこの酸化はペルオキシ酸(例えば3-クロロ過安息香酸)での、好ましくは不活性溶媒(例えばジクロロメタン)中の、好ましくは室温もしくは室温付近の温度での反応によるか、あるいは別法では約pH5に緩衝されたメタノール水溶液のようなメデオウム中のペルオキソ硫酸水素カリウムにより、約0℃と室温との間の温度で都合よく実施されてよい。この後者の方法は酸に対して不安定な基を含む化合物にとっては好ましい。

相互変換過程の別の例としては、スルホン結合を含む式(Ⅰ)の化合物が、-S-もしくはスルホキシド結合を含む対応の化合物の酸化により製造されてよい。例えば、この酸化はペルオキソ酸(例えば3-クロロ過安息香酸)での、好ましくは不活性溶媒(例えばジクロロメタン)中の、好ましくは室温もしくは室温付近の温度での反応により都合よく実施されてよい。

相互変換過程の別の例としては、式中 R³が -CSCH₂- 結合を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物は、R³が -COCH₂- 結合を含む基を表す式(Ⅰ)の化合物から、五硫化リンもしくは2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィドでの、好ましくは例えばピリジンもしくはトルエンのような溶媒中、そして好ましくは0℃から還流温度までの温度での反応により製造されてよい。

相互変換過程の別の例としては、ヒドロキシメチル基を含む式(Ⅰ)の化合物は、アリー

10

20

30

40

50

ルオキシカルボニル、もしくは特にアルコキシカルボニル基を含む式(Ⅰ)の対応化合物の、好ましくはアルカリ金属の水素化ホウ素物での、好ましくは不活性溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中の、そして好ましくは室温もしくは室温付近の温度での反応による還元により製造されてよい。

相互変換過程の別の例としては、式中R²が水素であり、そしてA¹が直接結合である式(Ⅰb)の化合物は、式中基R²がブチルオキシカルボニル基であり、そしてA¹が直接結合である式(Ⅰb)の化合物を加熱することにより製造されてよい。

本発明の更に別の態様に従うと、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基の、適切な酸での、既知の方法の適用もしくは応用による反応により製造されてよい。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基を適切な酸を含む水もしくはアルコール水溶液または他の適切な溶媒中に溶解し、そしてその溶液を蒸発させることにより塩を単離することによるか、あるいは遊離塩基および酸を有機溶媒中で反応させることによるか(この場合には塩は直接分離されるか、もしくはその溶液の濃縮により取得することができる)のいずれかにより製造されてよい。

本発明の化合物の酸付加塩は、既知の方法の適用もしくは応用によりその塩から再生することができる。例えば本発明の親化合物は、それらの酸付加塩から、アルカリ(例えば重炭酸ナトリウム水溶液もしくはアンモニア水溶液)での処理により再生することができる。

本発明の更に別の態様に従うと、本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸の適切な塩基との、既知の方法の応用もしくは適用による反応により製造されてよい。例えば本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸を適切な塩基を含む水もしくはアルコール水溶液または他の適切な溶媒中に溶解し、そしてその溶液を蒸発させることにより塩を単離することによるか、あるいは遊離酸および塩基を有機溶媒中で反応させることによるか(この場合には塩は直接分離されるか、もしくはその溶液の濃縮により取得することができる)のいずれかにより製造されてよい。

本発明の化合物はそれらの塩基付加塩から、既知の方法の適用もしくは応用により再生され得る。例えば、本発明の親化合物はそれらの塩基付加塩から、例えば塩酸のような酸での処理により再生され得る。

本発明の化合物は都合よく、溶媒和物(例えば水和物)として本発明の過程中に製造もしくは形成されてよい。本発明の化合物の水和物は、水からの再結晶により都合よく製造されてよい。

出発物質および中間体は、既知の方法、例えば「参考用実施例(Reference Example)」に記載される例示的方法もしくはそれらの明白な化学的等価物の適用もしくは応用により製造されてよい。

式中T¹が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁶がO-ベンゾトリアゾール-1-イルである式(Ⅱ)、T¹-C(=O)X⁶)の中間体は、式(1)：-T¹-CO₂H
(1)

(式中T¹は本明細書のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-ビス(テトラメチレン)ウロニウムでの、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中の、およそその周囲の温度の温度での反応により製造されてよい。

式中T¹が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁶がアジド基を表す式(Ⅱ)、T¹-C(=O)X⁶)の中間体は、式中T¹が本明細書のこれ以前に特定されるものである式(1)の化合物から、カルボン酸からの酸アジ化物の製造のための既知の方法の応用もしくは適用により製造されてよい。例えばこの反応は、ジメチルホルムアミド中のトリエチルアミンの存在下でのジフェニルホスホリルアジドにより実施されてよい。

式中T¹が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁶がハロゲン原子を表す式(Ⅱ)、T¹-C(=O)X⁶)の中間体は、式中T¹が本明細書のこれ以前に特定されるものである式(1)の化合物から、カルボン酸からの酸ハロゲン化物の製造のための既知の方法の応用もしくは適用により製造されてよい。例えばX⁶が塩素原子を表す場合に

10

20

30

40

50

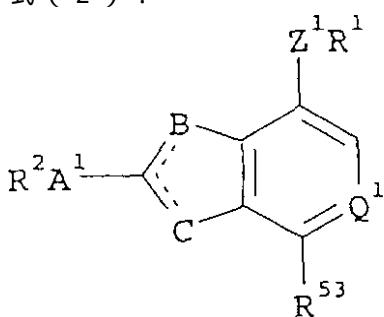
は、この反応は塩化チエニル、もしくは好ましくは塩化オキザリルにより、場合によっては少量のジメチルホルムアミドの存在下で実施されてよい。

式中 T^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである式 (1、 $T^1 - CO_2H$) の化合物は、式中 T^1 および R^{49} が本明細書のこれ以前に特定されるものである式 (IV、 $T^1 - CO_2R^{49}$) の化合物の加水分解により製造されてよい。この加水分解は例えば、一例ではアルカリ金属の水酸化物（例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化リチウム）か、またはアルカリ金属の炭酸塩（例えば炭酸カリウム）のような塩基との、水の存在下での、例えばメタノールのようなアルコール中の、およその周囲の温度～およその還流温度の温度での反応、およびその後の例えば稀釀した塩酸のような酸との反応により実施されてよい。

10

式中 R^6 が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、かつヘテロアリール基の N -オキシドを含み、そして R^{48} が例えばアセチル基のようなアルカノイル基を表す式 (III、 $R^6NH R^{48}$) の中間体は例えば、芳香族性アミンのアシリル化のための既知の方法の適用もしくは応用により製造されてよい。

式 (2) : -



(2)

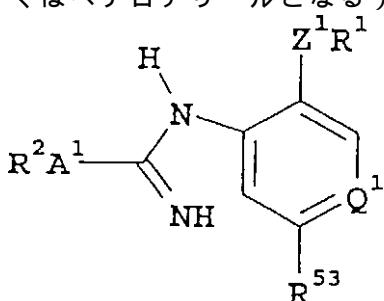
20

(式中



を表し、 R^{53} が CO_2R^{49} (式中 R^{49} は本明細書のこれ以前に特定されるものである) を表し、そして R^1 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式 (IV) の中間体は、式 (3) : -

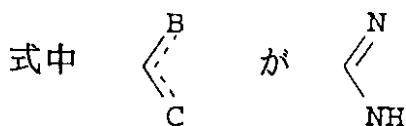
30



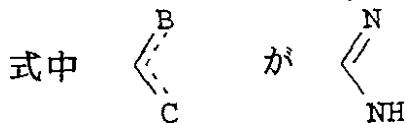
(3)

40

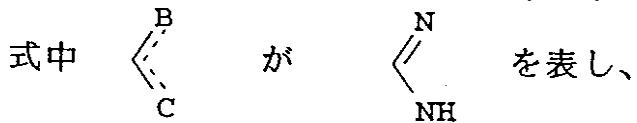
(式中 R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものあり（ただし、 A^1 が直接結合である場合には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）、そして R^{53} が $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書のこれ以前に特定されるものである) を表す) の化合物の、次亜塩素酸ナトリウムでの、例えば希釀された塩酸のような酸水溶液の存在下での、例えばメタノールのようなアルコール中の、およその周囲の温度の温度での反応、およびその後の、得られるクロロイミンの例えば炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩の、およその還流温度の温度での処理により製造されてよい。



を表し、 R^{53} が $-C(=O)-R^8$ （式中 R^8 は場合によっては置換されるアルキルである）を表し、そして R^1 、 R^2 、および A^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものであり、 Q^1 は CH であり、そして Z^1 は酸素原子である（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（2）により表される式（VII）の中間体は、式中 R^1 、 R^2 、 A^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、 R^{53} が基 $-C(=O)-R^8$ （式中 R^8 は場合によっては置換されるアルキルである）であり、 Q^1 が CH 結合であり、そして Z^1 が酸素原子である（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物から同様に製造されてよい。10

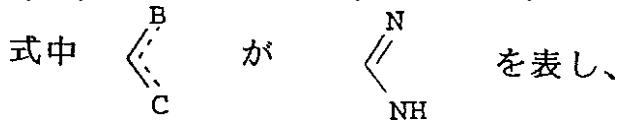


を表し； R^{53} が $-C(=O)-R^{10}$ （式中 R^{10} は基 $-(CH_2)_p R^6$ であり、この式中 R^6 および n は本明細書中これ以前に特定されるものである）を表し； R^1 、 R^2 、および A^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものであり； Q^1 は CH であり、そして Z^1 は酸素原子である（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（2）により表される式（X）の中間体は、式中 R^1 、 R^2 、および A^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、 R^{53} が基 $-C(=O)-R^{10}$ （式中 R^{10} は基 $-(CH_2)_p R^6$ であり、この式中 R^6 および n は本明細書中これ以前に特定されるものである）であり、 Q^1 が CH 結合であり、そして Z^1 が酸素原子である（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物から同様に製造されてよい。20



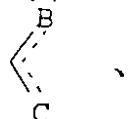
R^{53} がハロゲン原子を表し、 Q^1 は CH 結合であり、 Z^1 は酸素原子であり、そして R^1 、 R^2 、および A^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式30

（2）により表される式（XVII）の中間体は、



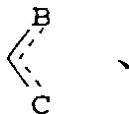
R^{53} がハロゲン原子であり、 Q^1 が CH 結合であり、 Z^1 が酸素原子であり、そして R^1 、 R^2 、および A^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物から同様に製造されてよい。40

式中 R^{53} がニトロ基であり、そして



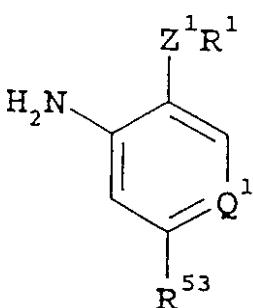
R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（2）により表される式（18）の化合物は、式中 R^{53} がニトロ基であり、そして R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物から同様に製造されてよい50

式中 R^{53} がメチル基であり、そして



R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（2）により表される式（19）の化合物は、式中 R^{53} がメチル基であり、そして R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物から同様に製造されてよい。
10

式中 R^1 、 R^2 、 R^{53} 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（3）の化合物は、式（4）： -

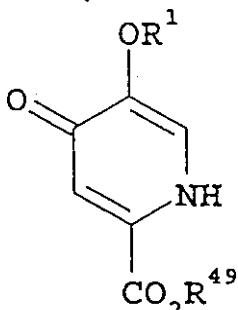


(4)

（式中 R^1 、 R^{53} 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものである）の化合物の、式中 R^2 および A^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式 $R^2 A^1 C - N$ の化合物との、例えば 4 - トルエンスルホン酸のような酸触媒の存在下、最高 180 までの温度での反応により製造されてよい。

式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式（XXXXV）の中間体は、式中 R^1 、 Q^1 、および Z^1 が本明細書のこれ以前に特定されるものであり、そして R^{53} は基 - R^3 である式（4）の化合物の、式中 R^2 および A^1 は本明細書のこれ以前に特定されるものである（ただし、 A^1 が直接結合である場合には、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる）式 $R^2 A^1 C - N$ の化合物との、例えば 4 - トルエンスルホン酸のような酸触媒の存在下、最高約 180 までの温度での反応により同様に製造されてよい。
30

式中 R^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、 R^{53} は基 - $CO_2 R^{49}$ （式中 R^{49} は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）であり、 Z^1 は酸素原子を表し、そして Q^1 は窒素原子を表す式（4）の化合物は、式（5）： -

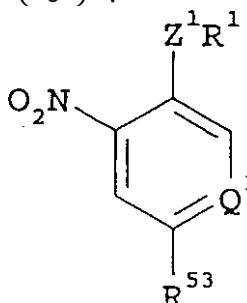


(5)

（式中 R^1 および R^{49} は本明細書中のこれ以前に特定されるものである）の化合物の、水
50

酸化アンモニウムとの、二酸化硫黄の存在下での、H. King, J. Chem. Soc., 1946、ページ523、の方法に従う反応により製造されてよい。

式中 R¹およびR⁵³は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、Z¹は酸素原子もしくは直接結合を表し、そしてQ¹はCHもしくはCF結合を表す式(4)の化合物は、式(6)：-

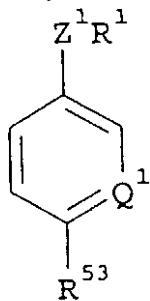


(6)

10

(式中 R¹およびR⁵³は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、Z¹は酸素原子もしくは直接結合を表し、そしてQ¹はCHもしくはCF結合を表す)の化合物の還元により製造されてよい。この還元は、水素を用い、場合によっては例えば炭素のような不活性担体上に担持されている例えばプラチナもしくはパラジウムのような適切な金属触媒の存在下、好ましくは例えばメタノールもしくはエタノールのような溶媒中で都合よく実施されてよい。別法では、還元は塩化アンモニウムおよび鉄を用い、例えばメタノール水溶液のような水性/有機性溶媒混合物中、おおよその還流温度で都合よく実施されてよい。

式中 R¹およびR⁵³が本明細書中これ以前に特定されるものであり、Z¹が酸素原子もしくは直接結合を表し、そしてQ¹はCHもしくはCF結合を表す式(6)の化合物は、式(7)：-



(7)

20

(式中 R¹およびR⁵³は本明細書中これ以前に特定されるものであり、Z¹が酸素原子もしくは直接結合を表し、そしてQ¹はCHもしくはCF結合を表す)の化合物の、発煙硝酸での、おおよその周囲の温度～約60°の温度でのニトロ化、および必要とされるニトロ異性体(6)の分離により製造されてよい。

式中 R¹はC₁₋₄アルキルであり、R⁵³は臭素原子であり、Q¹はCH結合を表し、そしてZ¹は酸素原子を表す式(6)の化合物は、S. Kajigae shiら、J. C. S. Perkin Trans. I, 1990、ページ897、の方法に従う適切な2-(C₁₋₄アルコキシ)ニトロベンゼンの臭素化により製造されてよい。

式中 R¹はC₁₋₄アルキルであり、R⁵³はヨウ素原子であり、Q¹はCH結合を表し、そしてZ¹は酸素原子を表す式(6)の化合物は、適切な2-(C₁₋₄アルコキシ)-ニトロベンゼンの、トリフルオロ酢酸タリウムでのトリフルオロ酢酸中のタリウム付加、およびその後のA. McKillopら、Tetrahedron Letters, 1969、ページ2427、の方法に従うヨウ化カリウム水溶液でのヨウ化により製造されてよい。

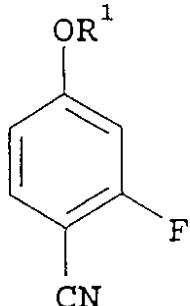
式中 R¹は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そしてR⁵³は基-SO₂NR²¹R²²(式中 R²¹およびR²²は本明細書中これ以前に特定されるものである)であり、Q¹はCH結合であり、そしてZ¹は酸素原子である式(4)の化合物は、塩化3-アセトアミド-4-メトキシベンゼンスルホニル(B. M. Culbertson, J. Chem. Soc., 1968、ページ992)の、式中 R²¹およびR²²は本明細書中これ以前に特

40

50

定されるものである式 $R^{21}R^{22}NH$ のアミンとの反応、およびその後の水酸化ナトリウムでの処理により製造されてよい。

式中 R^1 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、 R^{53} は $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表し、 Z^1 は酸素原子を表し、そして Q^1 は C_F 結合を表す式(7)の化合物は、式(8)：-



(8)

10

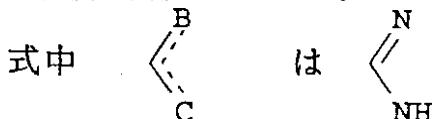
(式中 R^1 は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の、適切な C_{1-5} アルキルアルコールとの、塩化水素の存在下での、最高おおよその還流温度までの温度での反応により製造されてよい。

式中 R^1 は本明細書中これ以前に特定されるものである式(8)の化合物は、4-ヒドロキシ-2-フルオロベンゾニトリルの、式(9)：-

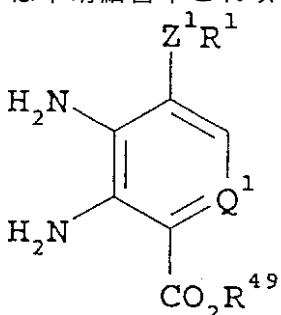


20

(式中 R^1 は本明細書中これ以前に特定されるものであり、そして X^{12} は臭素もしくは塩素原子、またはトリフレート (triflate) 基である)の化合物との反応により製造されてよい。この反応は、例えば炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩の存在下、例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、そしておおよその室温～約80の温度で実施されてよい。



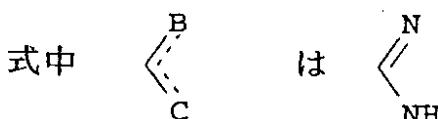
を表し、 R^{53} は $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである)を表し、 A^1 は直接結合であり、 R^2 はアルコキシ基であり、そして R^1 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中これ以前に特定されるものである式(2)の中間体は、式(10)：-



(10)

30

(式中 R^1 、 R^{49} 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の、式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである式(XXXXVIII)の化合物との反応により製造されてよい。この反応は酢酸中、最高おおよその還流温度までの温度で実施される。



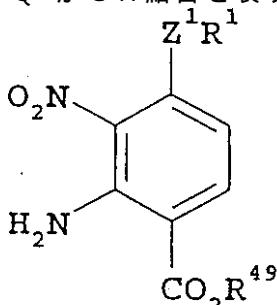
を表し、 R^{53} は $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである)を表し、そして R^1 、 A^1 、 Q^1 、および Z^1 は本明細書中これ以前に特定されるものである (ただし、 A^1 が直接結合である場合には R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール、も

40

50

しくはヘテロアリールとなる)式(2)の中間体は、式中R¹、R⁴⁹、Q¹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものである式(10)の化合物の、式中R²およびA¹が本明細書中これ以前に特定されるものであり(ただし、A¹が直接結合である場合にはR²はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる)、そしてX¹⁰がヒドロキシ基もしくはハロゲン原子、好ましくは塩素原子を表す式(X X X X V I I、R²A¹C(=O)X¹⁰)の化合物との反応により製造されてよい。X¹⁰がヒドロキシ基を表す場合には、この反応は塩酸中、約125°の温度で実施されることが好ましい。X¹⁰が塩素原子を表す場合には、この反応は例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、場合によってはトリエチルアミンの存在下、そして約0°～おおよその周囲の温度の温度で実施され、そしてその後にはその生成物の酢酸とのおおよその還流温度の温度での反応が行われることが好ましい。

式中R¹、R⁴⁹、Q¹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものであり、そしてQ¹がC-H結合を表す式(10)の化合物は、式(11)：-



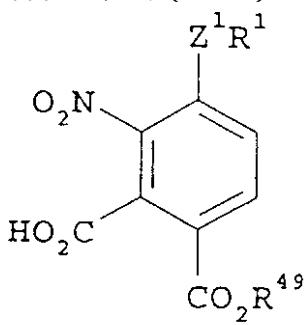
(11)

10

20

(式中R¹、R⁴⁹、Q¹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物の還元により製造されてよい。この還元は水素を用い、場合によっては例えば炭素のような不活性担体上に担持される例えばプラチナもしくはパラジウムのような適切な金属触媒の存在下、好ましくは例えばメタノールもしくはエタノールのような溶媒中で実施されてよい。

式中R¹、R⁴⁹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものである式(11)の化合物は、式(12)：-



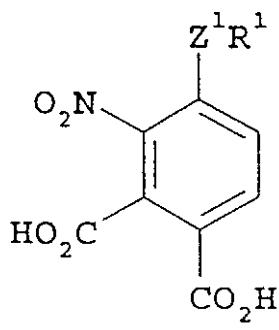
(12)

30

(式中R¹、R⁴⁹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものである)の化合物中のカルボキシ基の、アミノ基への転化により製造されてよい。この過程は塩化チエニルでの、例えばトルエンのような不活性溶媒中の、ジメチルホルムアミドの存在下、およびおおよその還流温度の温度での、対応する酸塩化物を形成するための初期反応を必要とする。その後にこの酸塩化物をアジ化ナトリウムと、アセトン水溶液中、約0°～おおよその周囲の温度の温度で反応させて対応する酸アジ化物を形成し、これを水性アルコール(例えばt-ブタノール)中、おおよその還流温度の温度で加熱する。

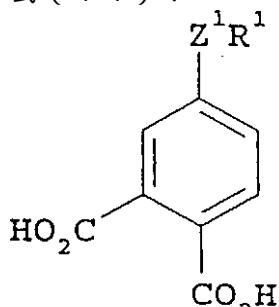
式中R¹、R⁴⁹、およびZ¹が本明細書中これ以前に特定されるものである式(12)の化合物は、式(13)：-

40



(式中 R¹ および Z¹ は本明細書中これ以前に特定されるものである) の対応するフタル酸の、適切な C₁₋₅ アルキルアルコールでのエステル化により製造されてよい。 10

式中 R¹ および Z¹ は本明細書中これ以前に特定されるものである式 (13) の化合物は、式 (14) : -



(式中 R¹ および Z¹ は本明細書中これ以前に特定されるものである) の対応するフタル酸の、発煙硝酸での、おおよその周囲の温度～約 60 の温度でのニトロ化により製造されてよい。 20

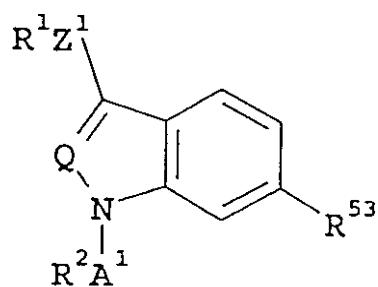
式中 が もしくは

(式中 R⁵ は C₁₋₄ 直鎖もしくは分岐鎖のアルキル、アリール C₁₋₄ アルキル、またはヘテロアリール C₁₋₄ アルキル基を表す) を表し、R⁵³ が - CO₂R⁴⁹ (式中 R⁴⁹ は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表し、そして R¹、R²、A¹、Q¹、および Z¹ が本明細書中これ以前に特定されるものである式 (2) の中間体は、 30

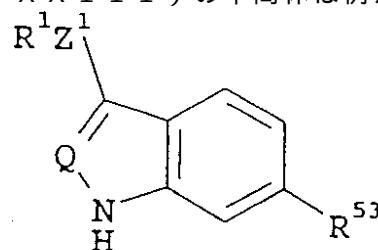
式中 が を表し、

R⁵³ が - CO₂R⁴⁹ (式中 R⁴⁹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) を表し、そして R¹、R²、A¹、Q¹、および Z¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (2) の化合物の、各々 C₁₋₄ 直鎖もしくは分岐鎖 - アルキルハロゲン化物、またはアリール C₁₋₄ アルキルハロゲン化物、またはヘテロアリール C₁₋₄ アルキルハロゲン化物との反応により製造されてよい。このアルキル化は例えば、一例では水素化ナトリウムのようなアルカリ金属の水素化物のような塩基の存在下、ジ、エチルホルンムアミド中、約 0 ～おおよその周囲の温度の温度で実施されてよい。 40

式 (15) : -

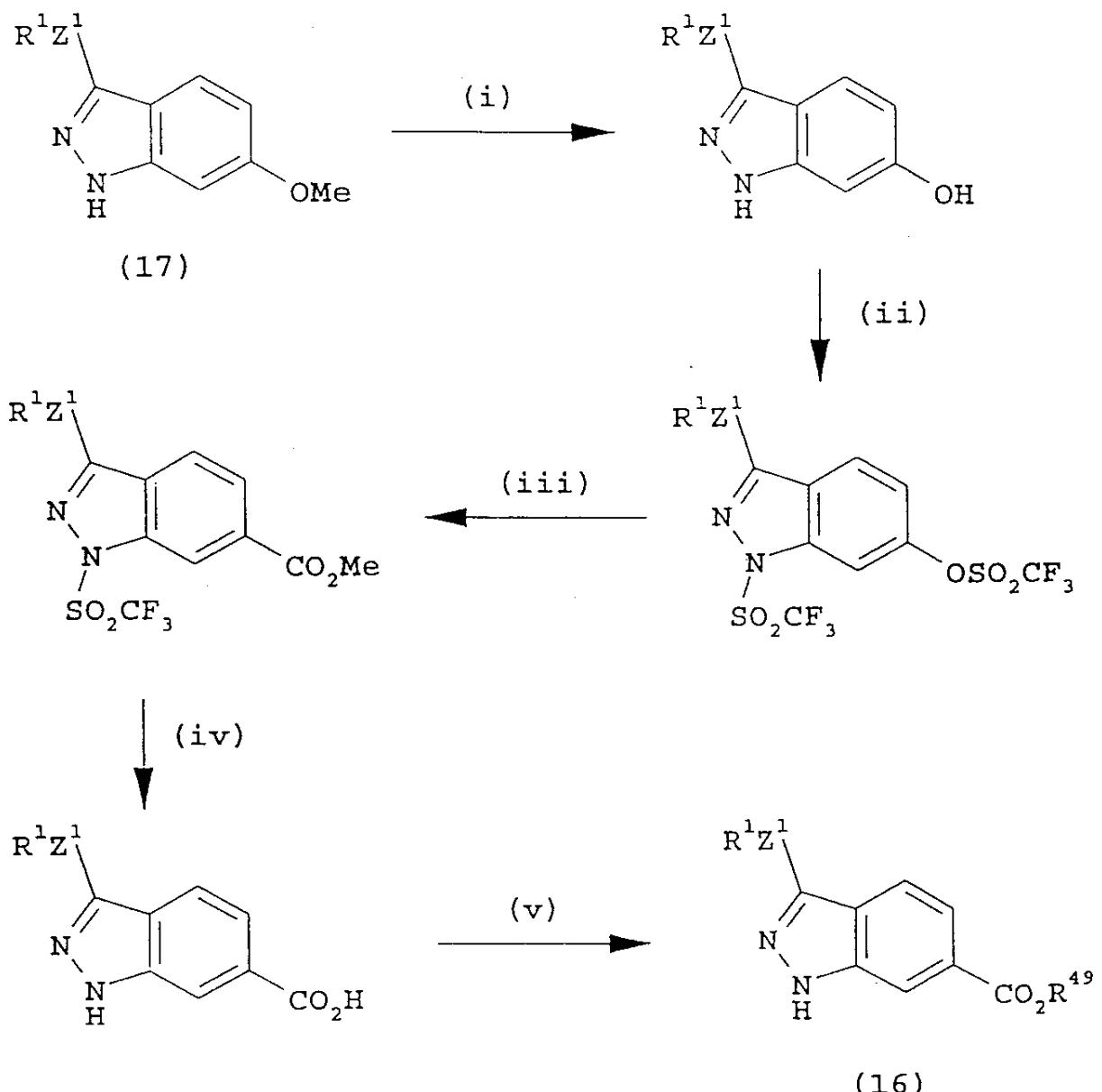


(式中 R^1 、 R^2 、 A^1 、 Q 1、および Z^1 が本明細書中これ以前に特定されるものであり、 R^{53} が $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである) もしくは OH を表し、そして Q が CH もしくは N である) により表される式 (IV) もしくは (XXXIII) の中間体は例えば、一般式 (16) : -



(式中 R^1 および Z^1 は先に特定されるものであり、 R^{53} は $-CO_2R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表し、そして Q は CH もしくは N である) のインドールもしくはインダジン内のイミノ (NH) 基の置換のための既知の方法の応用もしくは適用により製造されてよい。

式中 R^1 および Z^1 は既に特定されるものであり、 R^{53} が CO_2R^{49} (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである) を表し、そして Q は N である式 (16) の中間体は、式中 R^1 および Z^1 が本明細書中これ以前に特定されるものである一般式 (17) の化合物から、スキーム (I) :



に示される要領で製造されてよい。

スキーム (I)

反応条件 :

(i) 例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、約 0 ~ おおよその還流温度の温度での三臭化ホウ素での処理。

(ii) 例えば水素化ナトリウムのような適切な塩基の存在下での、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中の、約 50 の温度での N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドでの処理。

(iii) 酢酸パラジウム、ジフェニルホスフィン フェロセン、トリエチルアミン、およびメタノールの存在下での一酸化炭素での処理。

(iv) 例えばアルカリ金属の炭酸塩 (一例では炭酸カリウム) のような適切な塩基での、一例ではメタノールのようなアルコールと水との混合物の、最高ではおおよその還流温度までの温度での処理。

(v) 適切なアルコール $\text{R}^{49}\text{-OH}$ での、塩化水素の存在下での、室温での処理。

式中 R^1 がメチルであり、そして Z^1 が直接結合である一般式 (17) の化合物は、2 - フルオロ - 4 - メトキシアセトフェノンの、ヒドラジンでの、最高おおよそ還流温度までの温度での処理により製造されてよい。

式中 R^1 および Z^1 が先に特定されるものであり、 R^{53} が OH を表し、そして Q が N である式 (16) の化合物は、スキーム (I) の最初の段階に示されるように、式中 R^1 および

Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(17)の化合物から製造されてよい。

式中 T^1 および R^6 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(VI)の中間体は、式中 T^1 が本明細書中のこれ以前に特定される式(XXVI)の化合物の、式中 R^6 が本明細書中のこれ以前に特定される一般式(V)の化合物との、例えばリチウムジイソプロピルアミンのような強塩基の存在下、例えばエーテル(一例ではテトラヒドロフラン)のような不活性溶媒中、-65 ~ 0 の温度での反応により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^8 は水素である式(VII)の中間体[すなわち、 $T^1 - C(=O)H$ 、式(XXVII)の化合物]は、式(XXIX)の化合物の、二酸化マグネシウムでの、例えばジクロロメタンもしくはトルエン(もしくは両者の混合物)中、およびおおよその室温~約85 の温度での酸化により製造されてよい。

式中 T^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XIV)の中間体は、式中 T^1 および R^{10} が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(X)の化合物の、有機金属試薬 R^{11} (R^{12})CHM [式中Mは金属原子(例えばリチウム原子)である]との、例えばエーテル(一例ではテトラヒドロフラン)のような溶媒中、例えば約-78 ~ おおよその周囲の温度のような低温での反応により製造されてよい。試薬 R^{11} (R^{12})CHM は既知の化合物であるか、もしくは先の過程の最中に好ましくはインサイチューで、化合物 $A1kCH_2M$ もしくは $[A1k]_2NM$ [式中 $A1k$ は例えば n -プロピルもしくは i -プロピルのようなアルキル基である]の、化合物 $R^{11}C$ H_2R^{12} との、先に記載した条件を用いる反応により製造されてよいかのいずれかである。式中 T^1 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XV、 $T^1 - C(R^8)(OH)CH(R^9)(CH_2)_pR^6$)の中間体は、式中 T^1 および R^8 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(VIII)の化合物の、有機金属試薬 $R^6(CH_2)_p(R^9)CHM$ [式中Mは金属原子(例えばリチウム原子)である]との反応により同様に製造されてよい。

式中 T^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XVII、 $T^1 - B(OH)_2$)の中間体は、式中 T^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XXVII)の化合物の、 n -ブチルリチウムとの、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、約-78 の温度での反応、およびその後の例えばトリエチルボーレートのようなトリアルキルボーレートとの反応、およびその後の例えば塩酸のような希釈された鉛酸での加水分解により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XX、 $T^1 - NH_2$)の中間体は、式(18)：-



(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の水素添加により製造されてよい。この水素添加は例えば炭素のような不活性担体上に場合によっては担持された例えばパラジウムのような適切な金属触媒の存在下で、好ましくは例えばメタノールもしくはエタノールのような溶媒中、水素を用いて実施されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XXII、 $T^1 - C(=NOH)CH_3$)の中間体は、式中 T^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R^8 がメチルである式(VIII)の化合物の、塩酸ヒドロキシアミンとの、ピリジンの存在下、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、おおよその室温のような温度の温度での反応により製造されてよい。

式中 T^1 および R^6 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(XXV、 $T^1 - CH_2CH(OH)R^6$)の中間体は、式(19)：-



(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物の、例えばリチウムジイソプロピルアミドのような強塩基との、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、おおよそ-78 の温度での反応、およびその後の式中 R^6 は本明細書中のこれ

10

20

30

40

50

以前に記載されるものである式 (XXXII, R⁶CHO) の化合物との反応により製造されてよい。

式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして X⁷ が臭素原子である式 (XXVII, T¹-CH₂X⁷) の中間体は、式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (19) の化合物の、N-プロモスクシンイミドでの、場合によっては例えば過酸化ベンゾイルのような触媒の存在下、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、おおよその室温の温度での臭素化により製造されてよい。

別法では、式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして X⁷ が臭素原子である式 (XXVII, T¹-CH₂X⁷) の中間体は、式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (XXIX, T¹-CH₂OH) の化合物の、N-プロモスクシンイミドとの、場合によっては例えば過酸化ベンゾイルのような触媒の存在下、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、そしておおよその室温の温度での反応により製造されてよい。

式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (XXIX, T¹-CH₂OH) の中間体は、式中 T¹ および R⁴⁹ が本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (IV, T¹-CO₂R⁴⁹) の化合物の還元により製造されてよい。この還元は水素化ジイソブチルアルミニウムを用い、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、約 -78

～おおよその室温までの温度で実施されてよい。この還元は、水素化リチウムアルミニウムを用いて、例えばエーテル（一例ではジエチルエーテル）のような不活性溶媒中、おおよその室温～おおよその還流温度までの温度で実施されてもよい。

式中 T¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXI) の中間体は、一般式 (20) : -



(式中 T¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物から、四塩化炭素中の臭素での反応および紫外線照射により、おおよその室温～おおよその還流温度の温度で製造されてよい。

式中 T¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (20) の化合物は、式中 T¹ が本明細書中これ以前に特定されるものである式 (XXV) の化合物についての四フッ化硫黄および塩酸の、おおよその室温～約 125 の温度での作用によるか、あるいは別法では三フッ化ジエチルアミノ硫黄の、好ましくは例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中の、好ましくは約 0 ～おおよその室温までの温度での作用により製造されてよい。

式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXVI - T¹-N₂⁺B-F₄⁻) の中間体は、式 (X) の化合物の、硝酸ナトリウムでの、塩酸の存在下でのジアゾ化 (diazotisation)、およびその後のテトラフルオロホウ酸ナトリウムでの処理により製造されてよい。

式中 T¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXX, T¹-SO₂C₁) の中間体は、式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして T⁷ が臭素原子である式 (XVIII, T¹-T⁷) の化合物の、テトラヒドロフラン中のブチルリチウムでの、約 -70 の温度での反応、およびその後の二酸化硫黄での、おおよそ同じ温度での処理、およびその後の、得られるリチウムの亜硫酸塩の、塩化スルフリルとの、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中の、約 0 の温度での反応により製造されてよい。

式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXIX, T¹-C(=O)CO₂H) の中間体は、式 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして R⁸ はメチルである式 (VIII, T¹-C(=O)R⁸) の化合物の、二酸化セレンイウムでの、ピリジンの存在下での、例えばエタノールのような溶媒中のような緩和な条件を用い、室温もしくは室温を下回る温度での酸化により製造されてよい。

式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである一般式 (XXXXII) の中間体は、式中 T¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (X) の化合物の、

10

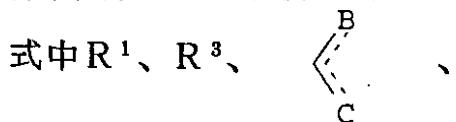
20

30

40

50

等価なホスゲン ($C_1C(=O)OCCL_3$)との、例えばジオキサンのような不活性溶媒中、約60 の温度での処理により製造されてよい。



Q^1 、および Z^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXXIX)、(L)、および (LII) の中間体は、Comprehensive Heterocyclic Chemistry Chemistry、ページ470に記載されるo-アリーレンジアミンの反応のため方法の適応もしくは応用により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (LIV、 $T^1 - CH(CN)[(CH_2)_2CO_2R^{52}]_2$) の中間体は、式 (21) : -



(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物の、メタノール中のアクリル酸メチル(もしくはエチル)との、例えば Triton-B のような適切な触媒の存在下、および還流温度での反応により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (21) の化合物は、式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして X^7 は塩素原子を表す式 (XXVII) の化合物の、ジメチルホルムアミド中のシアノ化ナトリウムとの反応により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである一般式 (LV、 $T^1 - CH = CH - CO_2H$) の中間体は、式 (XXVI、 $T^1 - CHO$) の化合物の、マロン酸での、ピペリジンの存在下、例えばピリジンのような溶媒中の、およその還流温度の温度での反応により製造されてよい。

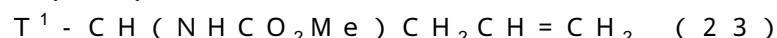
式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである一般式 (LVII) の中間体は、式 (22) : -



(式中 T^1 および R^{49} は本明細書中のこれ以前に記載されるものである化合物の、ニトロメタンとの、テトラメチルグアニジンの存在下、約65 の温度での反応により製造されてよい。

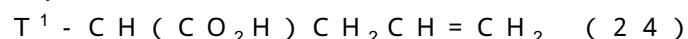
式中 T^1 および R^{49} は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (22) の化合物は、式 (XXVII) の化合物の、例えばカルボメトキシメチレントリフェニルホスホランのようなカルボアルコキシメチレントリフェニルホスホランでの、例えばトルエンのような不活性溶媒中、およその室温~約80 の温度での反応により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (LVIII) の中間体は、式 (23) : -



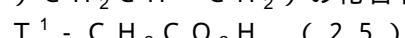
(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物から、テトラヒドロフラン中の例えばジイソアミルボランでの二重結合のO でのヒドロホウ素化、およびその後の水酸化ナトリウムおよび過酸化水素とのO の処理により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (23) の化合物は、式 (24) : -



(式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物の、塩化チエニルでの、室温での反応、およびその後、得られる酸塩化物の、アセトン中のアジ化ナトリウムでの、0 ~ 室温での反応、およびその後の、例えばベンゼンのような不活性溶媒中のイソシアネート(これはメタノール中の還流により、必要とされるウレタンに転化することができる)を取得するために還元することによる加熱分解により製造されてよい。

式中 T^1 は本明細書中のこれ以前に記載されるものである式 (24、 $T^1 - CH(CO_2H)CH_2CH = CH_2$) の化合物は、式 (25) : -



10

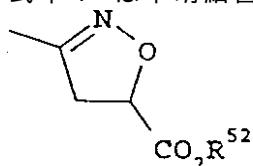
20

40

50

(式中 T¹は本明細書中のこれ以前に記載されるものである)の化合物から得られる酸ジアニオン(テトラヒドロフラン中の二等量のリチウムジイソプロピルアミンとのその後の処理により取得される)の、臭化アリルでのアルキル化により製造されてよい。

式中 T¹は本明細書中のこれ以前に記載されるものであり、そして部分 R³が



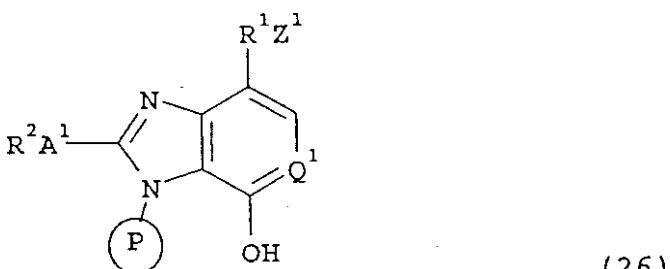
(式中 R⁵²はメチルもしくはエチル基である)を表す式(Iz)の中間体は、式(XXXV I)の化合物から、ピリジンの存在下での塩酸ヒドロキシアミンでの反応、およびその後の、そのように形成されたオキシムのN-クロロスクシンイミドおよびピリジンとの、不活性溶媒(例えばジクロロメタン)中の処理、およびその後のクロロアミドキシムの、アクリル酸メチルもしくはエチルとの、トリエチルアミンの存在下での反応により製造されてよい。

式中 R¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、R³は-O-CH₂-R⁶基(式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)を表し、そして

(P)

10

が適切な保護基(例えば2-トリメチルシラニル-エトキシメチル基)である式(LIX)の中間体は、式(26)：-



(26)

(式中 R¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして

(P)

20

が適切な保護基(例えば2-トリメチルシラニル-エトキシメチル基)である)の化合物の、式(27)：-

R⁶CH₂OH (27)

(式中 R⁶は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物での、アゾジカルボン酸ジアルキル(例えばアゾジカルボン酸ジエチル)およびトリフェニルホスフィンの存在下での、好ましくは例えばジエチルエーテルのような脱水エーテル性溶媒もしくはテトラヒドロフラン中、好ましくは室温もしくは室温付近の温度での反応により製造されてよい。

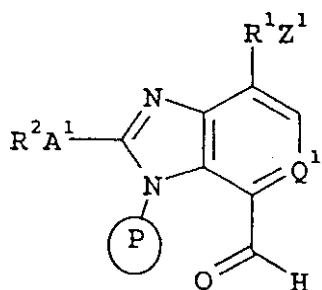
式中 R¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、

(P)

30

は適切な保護基(例えば、2-トリメチルシラニル-エトキシメチル基)である式(26)の化合物は、式(28)：-

40



(28)

(式中 R¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり

、

(P)

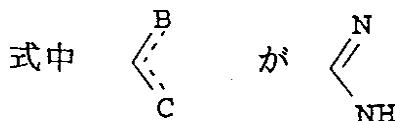
は適切な保護基（例えば、2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル基）である）の化合物の、m - クロロ過安息香酸との、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、および約0 ~ おおよその室温の温度での反応、およびその後の炭酸水素ナトリウムでの処理により製造されてよい。

式中 T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXIII) の中間体は、式中 T¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXVI) の化合物の、m - クロロ過安息香酸との反応により同様に製造されてよい。

式中 R¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そして

(P)

が2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル基である式 (28) の化合物は、



を表し、R⁵³がホルミル基を表し、そしてR¹、R²、A¹、Q¹、およびZ¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (2) の化合物の、塩化2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルでの、水素化ナトリウムの存在下での、例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中の、そしておおよその室温の温度での反応により製造されてよい。

式中 R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、そしてX⁸がヒドロキシである式 (XXXIV) の化合物は、式中 R⁶が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (XXXII) の化合物の還元により製造されてよい。この還元は水素化ホウ素ナトリウムを用い、例えばエタノールのようなアルコール中、おおよそ室温の温度で都合よく実施されてよい。

式中 R⁶が例えば置換されたピリジルのようなヘテロアリール（例えば3, 5 - ジメチルピリジル）である式 (XXXII) の化合物は、式 (29) : - R⁶B r (29)

(式中 R⁶が例えば置換されたピリジルのようなヘテロアリール（例えば3, 5 - ジメチルピリジル）である）の化合物の、ブチルリチウムでの、例えばジエチルエーテルのような不活性溶媒中、-78 での反応、およびその後の、得られるアニオンのジメチルホルムアミドでの処理により製造されてよい。

式中 R⁶が3, 5 - ジメチルピリジルである式 (29) の化合物は、4 - ニトロ - 3, 5 - ジメチルピリジン - N - オキシドの、三臭化リンでの、J. Chem. Soc., 1956、ページ771、に記載される方法に類似する様式での反応により製造されてよい。

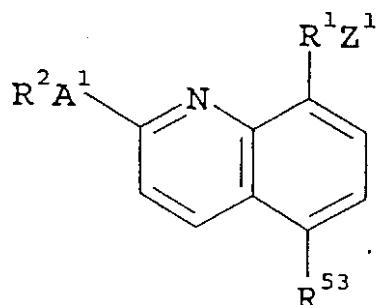
式 (30) : -

10

20

30

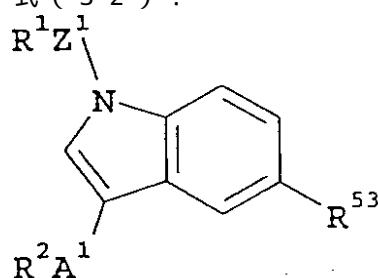
40



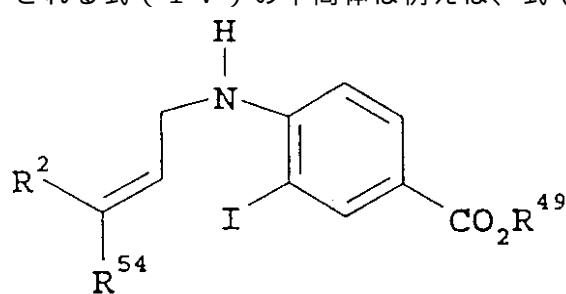
(式中 R^1 、 R^2 、 A^1 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、 R^{53} 10
が $C O_2 R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるものである) である) により
表される式 (IV) の中間体は例えば、式中 R^1 および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定
されるものであり、 R^{53} が $C O_2 R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中これ以前に特定されるもの
である) である) であり、そして Q は CH である式 (4) の化合物の、式 (31) : -
 $R^2 A^1 - C H = C H - C H O$ (31)

(式中 R^1 および Z^1 は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物との、p
- クロラニルの存在下、例えばブタノールのようなアルコール中の、そしておおよその還
流温度の温度での反応により製造されてよい。

式 (32) : -

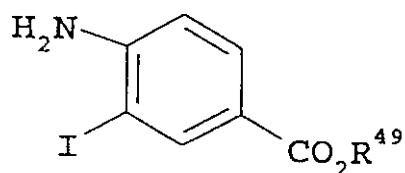


(式中 R^1 は水素であり、 R^2 はアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、 R^{53} 30
は $C O_2 R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) であり、 Z^1
は直接結合であり、そして A^1 は $- C H_2 -$ もしくは $- C H (C H_3) -$ である) により表
される式 (IV) の中間体は例えば、式 (33) : -



(式中 R^{49} は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、 R^2 はアルキル、アリール
、もしくはヘテロアリールであり、そして R^{54} は水素もしくはメチルである) の化合物の、
酢酸パラジウムとの、トリエチルアミンの存在下での、例えばアセトニトリルのような
不活性溶媒中、ボンベ中に密封された状態での、そして最高約 110 までの温度での反
応により製造されてよい。

式中 R^2 、 R^{53} 、および A^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (33) の
化合物は、式 (34) : -



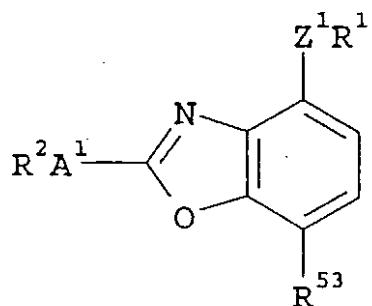
(式中 R⁵³ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物の、式 (35) :

R² (R⁵⁴) C = C - C H B r (35)

(式中 R² および R⁵⁴ は先に特定されるものである) の臭化アリルとの、リチウムジイソプロピルアミドの存在下での、例えばエーテル (一例ではテトラヒドロフラン) のような不活性溶媒中、約 -78 ~ おおよその室温の温度での反応により製造されてよい。 10

式 (34) の化合物は、Hill、Tetrahedron, 1990, 46, ページ 4587、の方法に従って製造されてよい。

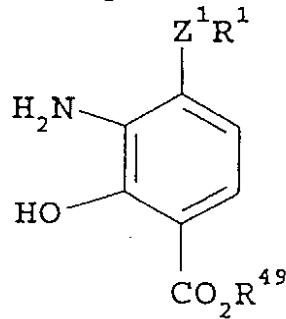
式 (36) : -



(36)

20

(式中 R¹、R²、A¹、および Z¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、R⁵³ が CO₂R⁴⁹ である) により表される式 (IV) の中間体は例えば、式 (37) : -

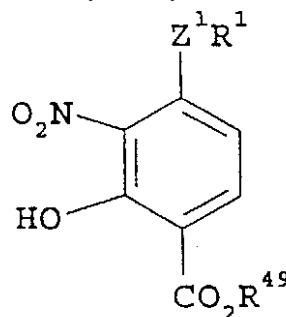


(37)

30

(式中 R¹、R⁴⁹、および Z¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである) の化合物の、式中 R² および R¹ は本明細書中のこれ以前に特定されるものである (ただし、A¹ が直接結合である場合には、R² はアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールとなる) 式 R²A¹C-N の化合物との、酸性触媒 (例えば 4-トルエンスルホン酸) の存在下、最高約 180 までの温度での反応により製造されてよい。

式中 R¹ および Z¹ が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (37) の化合物は、式 (38) : - 40



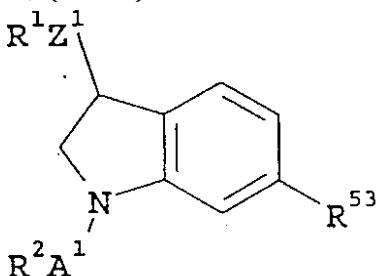
(38)

50

(式中 R¹、R⁴⁹、および Z¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の還元により製造されてよい。この還元は、場合によっては不活性担体(例えば木炭)上に担持された適切な金属触媒(例えばプラチナもしくはパラジウム)の存在下、好ましくは例え酢酸エチルのような溶媒中、水素を用いて実施されてよい。

式中 R⁴⁹は本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、R¹がメチルであり、そして Z¹が酸素原子である式(38)の化合物は、4-メトキシシリチル酸メチルのニトロ化、およびその後の、必要とされるニトロ異性体の分離により製造されてよい。このニトロ化は、酢酸中の濃厚な硝酸を用い、およその室温の温度で都合よく実施されてよい。

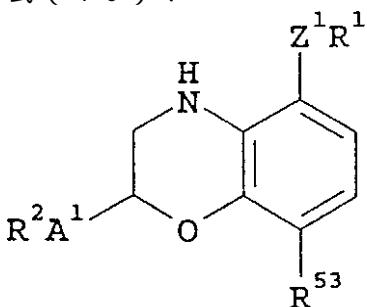
式(39)：-



(39)

(式中 R¹がアルキルであり、R²がアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、R⁵³がC O₂ R⁴⁹(式中 R⁴⁹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)であり、Z¹は直接結合であり、そしてA¹は本明細書のこれ以前に特定されるものである)により表される式(IV)の中間体は例えば、式中 R¹はアルキルであり、R²はアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、R⁵³はC O₂ R⁴⁹(式中 R⁴⁹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)であり、QはCHであり、Z¹は直接結合であり、そしてA¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(15)の化合物の、テトラヒドロフラン中のボラン-テトラヒドロフラン複合体の溶液を用いる還元により製造されてよい。この反応はトリフルオロ酢酸中、約0°の温度で都合よく実施されてよい。

式(40)：-



(40)

(式中 R¹、R²、A¹、および Z¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、R⁵³がC O₂ R⁴⁹(式中 R⁴⁹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)である)により表される式(IV)の中間体は例えば、式中 R¹、R⁴⁹、および Z¹が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式(37)の化合物の、式(41)：-

R²A¹CH(C1)C(=O)C1 (41)

(式中 R¹および A¹は本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物との、例えばジクロロメタンのような不活性溶媒中、例えば炭酸水素ナトリウムのような塩基の存在下、約0°～およその室温の温度での反応、およびその後の、その中間体の、ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムとの100°での加熱、およびその後のテトラヒドロフラン中のボラン-ジメチルスルホキシド複合体との室温での還元により製造されてよい。

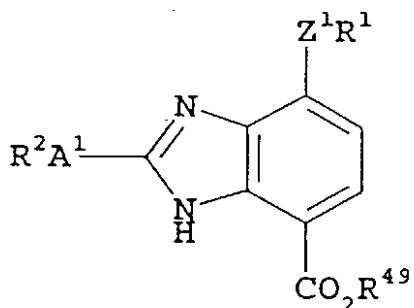
式(41)：-

10

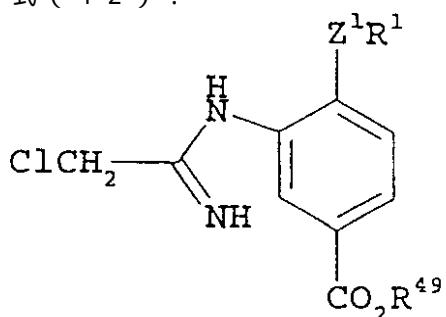
20

30

40



(式中 R^1 、 R^{49} 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、 R^2 はアルコキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、もしくはヒドロキシであり、そして A^1 がメチレンである)により表される式 (IV) の中間体は例えば、式 (42) : -



(式中 R^1 、 R^{49} 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである)の化合物の、次亜塩素酸ナトリウムでの、例えば希釈された塩酸のような酸水溶液の存在下、例えばメタノールのようなアルコール中、おおよその還流温度での反応、およびその後の、得られるクロロイミンの、水、もしくは式 $R^2 - OH$ (式中 R^2 はこの直前に特定されるものである)のアルコールでの、アルカリ金属の炭酸塩(例えば炭酸カリウム)の存在下、おおよその還流温度の温度での処理により製造されてよい。

式中 R^1 、 R^{49} 、および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものである式 (42) の化合物は、式中 R^1 および Z^1 が本明細書中のこれ以前に特定されるものであり、 R^{53} が $C O_2 R^{49}$ (式中 R^{49} は本明細書中のこれ以前に特定されるものである) であり、そして Q^1 が CH である式 (4) の化合物の、クロロアセトニトリル(chloroacetonitrile)での、例えば 4-トルエンスルホン酸のような酸性触媒の存在下、そして約 180 の温度での反応により製造されてよい。

式 (II)、(IV)、(VI)、(VII)、(X)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXV)、(XXX)、(XXVI)、(XXVII)、(XXXIX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXXX)、(XXXXII)、(XXXXIII)、(XXXXIV)、(XXXXV)、(XXXXVI)、(XXXXVII)、(XXXXVIII)、(XXXXIX)、(L)、(LI)、(LV)、(LVII)、(LIX)、および (LIX) の中間体は新規の化合物であり、それらの中間体およびそれらの製造法について本明細書中に記載される方法それ自体は本明細書の更に別の態様を構成する。

本発明は、これ以降の説明的な実施例 (Example) および参考用実施例 (Reference Example) により更に詳細に例示されるが、それらの実施例により限定されることはない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) においては化学シフトはテトラメチルシランに対する相対的 ppm として表示される。略称は以下の意味を有する: s = シングレット; d = ダブルレット; t = トリプレット; m = マルチプレット; dd = ダブルレットのダブルレット; b = プロード。

(a) N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン(100ml)中4-アミノ-3, 5-ジクロロピリジン(24.3g)の溶液を、トルエン(150ml)で希釈し、そして混合液を、トルエン中ジエチルアルミニ酸ナトリウム(36ml; 2M, 発火剤、注意)溶液を滴下して処理した。その混合液を、外界温度において30分間攪拌し、次いで、攪拌しながらさらに30分間、還流下で加熱した。得られる溶液を、室温に冷却し、次いで、テトラヒドロフラン(40ml)中7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸1'-ベンゾトリアゾリル[引用実施例1(a)]の溶液と処理した。得られる混合液を、2時間還流し、次いで、外界温度まで冷却し、次いで、クロロホルムで希釈し、そして酒石酸ナトリウムの希薄溶液、次に食塩水で洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。固体残渣を、酢酸エチルで一夜粉碎し、そして不溶物質を、メタノールとトルエンの混合液から再結晶化して、白色固体、m.p. 230~231の表題化合物(6.06g)を得た。[元素分析: -C, 50.0; H, 3.60; N, 14.4%。計算値: -C, 50.4; H, 3.70; N, 14.7%]。

(b) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(b)を用いて、白色固体、m.p. 344~345 のN - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 57.9; H, 3.40; N, 13.2%。計算値: -C, 58.1; H, 3.41; N, 13.6%]。

(c) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(c)を用いて、白色固体、m.p. 211 のN - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - フェネチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 60.0; H, 4.20; N, 12.5%。計算値: -C, 59.9; H, 4.11; N, 12.7%]。

(d) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(d)を用いて、白色固体、m.p. 200~201 の2 - ベンジル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 59.4; H, 3.80; N, 12.8%。計算値: -C, 59.0; H, 3.77; N, 13.1%]。

(e) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(e)を用いて、白色固体、m.p. 220~222 の(RS) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 60.3; H, 4.10; N, 12.4%。計算値: -C, 59.9; H, 4.11; N, 12.7%]。

¹³C NMR(CDCl₃): 1.90(d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.97(s, 3H), 4.41(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80(d, J = 8 Hz, 1H), 7.4(m, 5H), 8.19(d, J = 8 Hz, 1H), 8.8(s, 2H), 9.05(bs, 1H)。

(f) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(f)を用いて、白色固体、m.p. 225~226 のN - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 57.6; H, 3.90; N, 12.2%。計算値: -C, 57.8; H, 3.97; N, 12.3%]。¹³C NMR(CDCl₃): 3.8(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.28(s, 2H), 6.79(d, J = 8 Hz, 1H), 6.92(d, J = 8 Hz, 2H), 7.26(d, J = 8 Hz, 2H), 8.17(d, J = 8 Hz, 1H), 8.55(s, 2H), 9.4(bs, 1H)。

(g) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(g)を用いて、白色固体、分解を伴うm.p. 281 の(RS) - 2 - (シクロヘキシリル - フェニル - メチル) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾ

10

20

30

40

50

一ル - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 63.5 ; H , 5.30 ; N , 10.9% . 計算値：- C , 63.7 ; H , 5.14 ; N , 11.0%]。

(h) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (h) を用いて、白色固体、m . p . 225~226 の (RS)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-2-(1,2-ジフェニルエチル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 64.2 ; H , 4.40 ; N , 10.5 ; H₂O , 2.0% . C₂₈H₂₂C₁₂N₄O₂ · 0.5H₂Oについての計算値：- C , 63.8 ; H , 4.37 ; N , 10.6 ; H₂O , 1.7%]。

(i) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (i) を用いて、白色固体、m . p . 103~105 の (RS)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(2-フェニルプロピル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 60.3 ; H , 4.50 ; N , 12.0% . 計算値：- C , 60.1 ; H , 4.43 ; N , 12.3%]。

(j) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (j) を用いて、白色固体、m . p . 185~186 の N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 55.2 ; H , 3.90 ; N , 11.4% . 計算値：- C , 55.8 ; H , 3.83 ; N , 11.8%]。

(k) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (k) を用いて、白色固体、m . p . 223~224 の (RS)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(1フェニルブチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 61.0 ; H , 4.70 ; N , 11.7% . 計算値：- C , 61.4 ; H , 4.72 ; N , 11.9%]。

(l) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (l) を用いて、黄色固体、m . p . 273~275 の 2-(4-プロモベンジル)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 49.8 ; H , 2.90 ; N , 10.6% . 計算値：- C , 49.8 ; H , 2.99 ; N , 11.1%] . NMR { (CD₃)₂SO } : 4.00 (s , 3H) , 4.25 (s , 2H) , 7.00 (d , 1H) , 7.35 (d , 2H) , 7.50 (d , 2H) 7.90 (d , 1H) , 8.74 (s , 1H) , 12.95 (s , 1H) , 13.40 (s , 1H) .

(m) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (m) を用いて、白色固体、m . p . 167~169 の (RS)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-[3-メトキシ-1-フェニルプロピル]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 59.1 ; H , 4.60 ; N , 11.3% . 計算値：- C , 59.3 ; H , 4.57 ; N , 11.5%] . NMR (CDCl₃) : 2.33 (m , 1H) , 2.75 (m , 1H) , 3.31 (m , 1H) , 3.33 (s , 3H) , 3.45 (m , 1H) , 4.00 (s , 3H) , 4.50 (t , J = 8 Hz , 1H) , 6.82 (d , J = 8 Hz , 1H) , 7.35 (m , 5H) , 8.18 (d , J = 8 Hz , 1H) , 8.60 (s , 2H) , 9.63 (bs , 1H) .

(n) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (n) を用いて、白色固体、m . p . 225~227 の 2-(4-シアノベンジル)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 58.4 ; H , 3.60 ; N , 14.8% . 計算値：- C , 58.4 ; H , 3.34 ; N , 15.5%] . NMR { (CD₃)₂SO } : 4.05 (s , 3H) , 4.35 (s , 2H) , 7.00 (d , 1H) , 7.60 (d , 2H) , 7.75 (d , 2H) 7.90 (d , 1H) , 8.70 (s , 2H) , 11.90 (s , 1H) , 13.45 (s , 1H) .

(o) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (o) を用いて、黄褐色固体、分解を伴う m . p . 255 の N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-

メトキシ-2-[4-(3-ピリジル)ベンジル]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 61.3; H, 4.10; N, 13.2; H₂O, 0.90%。C₂₆H₁₉C₁₂N₅O₂・0.25H₂Oについての計算値：-C, 60.8; H, 3.70; N, 13.6; H₂O, 0.88%]。NMR{(^{CD₃})₂SO}：4.10(s, 3H), 4.35(s, 2H), 7.00(d, 1H), 7.50(m, 3H), 7.70(d, 2H), 7.90(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.70(s, 1H), 8.85(d, 1H), 12.00(s, 1H), 13.40(s, 1H)。

(p) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(p)を用いて、白色固体、m.p. 211～212 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(2-メトキシベンジル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.7; H, 3.70; N, 12.0%。計算値：-C, 57.8; H, 3.97; N, 12.3%]。

(q) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(q)を用いて、白色固体、m.p. 227～229 の(RS)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(メトキシフェニル-メチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.8; H, 3.50; N, 12.0%。計算値：-C, 57.8; H, 3.97; N, 12.3%]。

(r) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(r)を用いて、白色固体、m.p. 222～223 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(2-メトキシフェノキシ)メチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。NMR(^{CDC₁₃})：4.0(s, 3H), 4.07(s, 3H), 5.5(s, 2H), 6.86(d, J=8Hz, 1H), 6.97(m, 2H), 7.09(m, 2H), 8.2(d, J=8Hz, 1H), 8.59(s, 2H)。

(s) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(s)を用いて、オフホワイト固体、m.p. 315 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-(3-ピリジル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 54.4; H, 3.30; N, 16.3; H₂O, 1.10%。C₁₉H₁₃C₁₂N₅O₂・0.25H₂Oについての計算値：-C, 54.5; H, 3.25; N, 16.7; H₂O, 1.07%]。

(t) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(t)を用いて、白色固体、m.p. 266 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-イソプロピル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 53.7; H, 4.40; N, 14.5%。計算値：-C, 53.8; H, 4.25; N, 14.8%]。

(u) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(u)を用いて、白色固体、m.p. 235 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 51.3; H, 3.40; N, 15.8%。計算値：-C, 51.3; H, 3.44; N, 16.0%]。

(v) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(v)を用いて、白色固体、分解を伴うm.p. 215～219 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-フェノキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 56.4; H, 3.90; N, 12.4%。計算値：-C, 56.9; H, 3.64; N, 12.6%]。NMR{(^{CD₃})₂SO}：(主な互変異性体/回転異性体(rotomer)) 4.06(s, 3H), 5.40(s, 2H), 6.95(m, 1H), 7.1(m, 3H), 7.32(m, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.75(s, 2H), 11.75(bs, 1H)。

(w) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例1(w)を用いて、白色固体、m.p. > 250 の2-シクロペンチル-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジ

ル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 56.4 ; H , 4.40 ; N , 13.5% . 計算値: - C , 56.3 ; H , 4.48 ; N , 13.8%]。

(x) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (x) を用いて、白色固体、m . p . 162 の2 - ベンジル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 60.5 ; H , 3.80 ; N , 13.9% . 計算値: - C , 60.5 ; H , 3.55 ; N , 14.1%]。

(y) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (y) を用いて、白色固体、m . p . 212 の2 - シクロペンチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 57.2 ; H , 4.80 ; N , 13.2% . 計算値: - C , 57.3 ; H , 4.81 ; N , 13.4%]。

(z) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (z) を用いて、白色固体、m . p . 180 の2 - シクロペンチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 57.2 ; H , 4.80 ; N , 13.3% . 計算値: - C , 57.3 ; H , 4.81 ; N , 13.4%]。

(aa) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (aa) を用いて、白色固体、m . p . 238 ~ 239 のN - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 2 , 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 48.8 ; H , 3.20 ; N , 15.1% . 計算値: - C , 49.1 ; H , 3.29 ; N , 15.3%]。

(ab) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (ab) を用いて、白色固体、m . p . 253 ~ 254 の2 - シクロプロビル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 54.13 ; H , 3.74 ; N , 14.85% . 計算値: - C , 54.07 ; H , 3.71 ; N , 14.85%]。

(ac) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、2 , 6 - ジフルオロアニリンと引用実施例 1 (ab) を用いて、白色固体、m . p . 133 ~ 135 の2 - シクロプロビル - N - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 62.81 ; H , 4.71 ; N , 10.42% ; F , 11.55% . C₁₈H₁₅F₂N₃O₂ · 0.25CH₃OHについての計算値: - C , 62.39 ; H , 4.59 ; N , 10.82% ; F , 11.96%]。

(ad) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、2 , 6 - ジブロモアニリンと引用実施例 1 (ab) を用いて、白色固体、m . p . 258 ~ 260 の2 - シクロプロビル - N - (2 , 6 - ジブロモフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 45.71 ; H , 3.75 ; N , 9.33% . C₁₈H₁₅Br₂N₃O₂ · CH₃OHについての計算値: - C , 45.90 ; H , 3.85 ; N , 8.45%]。

(ae) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、2 , 6 - ジメチルアニリンと引用実施例 1 (ab) を用いて、白色固体、m . p . 247 ~ 249 の2 - シクロプロビル - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 71.51 ; H , 6.54 ; N , 12.33% . 計算値: - C , 71.62 ; H , 6.31 ; N , 12.53%]。

(af) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、2 , 4 , 6 - トリフルオロアニリンと引用実施例 1 (ab) を用いて、白色固体、m . p . 161 ~ 163 の2 - シクロプロビル - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C , 59.79 ; H , 3.65 ; N , 11.52% ; F , 11.52% . 計算値: - C , 59.83 ; H , 3.91

10

20

30

40

50

; N , 11 . 63 % ; F , 11 . 63 %] .

(a g) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、2 , 6 - ジクロロアニリンと引用実施例 1 (a b) を用いて、白色固体、m . p . 225 ~ 227 の2 - シクロプロピル - N - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 57 . 35 ; H , 4 . 04 ; N , 11 . 10 % ; C1 , 18 . 78 % . 計算値：- C , 57 . 46 ; H , 4 . 02 ; N , 11 . 17 % ; C1 , 18 . 85 %] .

(a h) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 . 5 - ジメチルビリジンと引用実施例 1 (a b) を用いて、白色固体、m . p . 268 ~ 270 の2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジン) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 65 . 31 ; H , 5 . 80 ; N , 15 . 88 % . C₁₉H₂₀N₄O₂ · 0 . 2CH₂Cl₂についての計算値：- C , 65 . 26 ; H , 5 . 82 ; N , 15 . 86 %] .

(a i) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 . 5 - ジメチルイソオキサゾールと引用実施例 1 (a b) を用いて、白色固体、m . p . 232 ~ 234 の2 - シクロプロピル - N - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 62 . 32 ; H , 5 . 85 ; N , 17 . 08 % . 計算値：- C , 62 . 56 ; H , 5 . 56 ; N , 17 . 17 %] .

(a j) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 . 5 - ジメチルイソオキサゾールを用いて、白色固体、m . p . 232 ~ 234 のN - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 58 . 69 ; H , 5 . 50 ; N , 16 . 81 % . 計算値：- C , 58 . 17 ; H , 5 . 49 ; N , 16 . 96 %] .

(a k) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 . 5 - ジメチルビリジンと引用実施例 1 (a b) を用いて、白色固体、m . p . 190 ~ 192 の2 - シクロプロピル - N - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 62 . 26 ; H , 5 . 74 ; N , 10 . 21 % . C₂₁H₂₁N₃O₄ · 1 . 5H₂Oについての計算値：- C , 62 . 06 ; H , 5 . 95 ; N , 10 . 33 %] .

(a l) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルアニリンを用いて、白色固体、m . p . 251 ~ 253 のN - (4 - カルボキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 61 . 73 ; H , 5 . 57 ; N , 10 . 59 % . C₂₀H₂₁N₃O₅ · 0 . 25H₂Oについての計算値：- C , 61 . 92 ; H , 5 . 59 ; N , 10 . 83 %] .

(a m) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 - クロロピリジンと引用実施例 1 (a x) を用いて、緑色固体、m . p . 272 ~ 274 のN - (3 - クロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 2 - n - プロピル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 59 . 04 ; H , 4 . 99 ; N , 15 . 99 % . 計算値：- C , 59 . 22 ; H , 4 . 97 ; N , 16 . 24 %] .

(a n) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (a s) を用いて、白色固体、m . p . 227 ~ 230 のN - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 8 - メトキシ - 2 - n - プロピルキノリン - 5 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 58 . 43 ; H , 4 . 12 % . C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂についての計算値：- C , 58 . 47 ; H , 4 . 39 %] .

(a o) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジンN - オキシドと引用実施例 1 (a c) を用いて、白色固体、m . p . 226 ~ 228 の1 - シクロヘキシルメチル - 3 - メチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析

： - C , 61.06 ; H , 5.23 ; N , 9.59% . C₂₂H₂₃C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 61.12 ; H , 5.36 ; N , 9.72%] .

(a p) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (ad) を用いて、白色固体、m.p. 165~170 の 1-シクロヘキシリ-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 60.95 ; H , 5.85 ; N , 9.20% . C₂₁H₂₁C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 60.30 ; H , 5.06 ; N , 10.04%] .

(a q) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (ae) を用いて、オフホワイト固体、m.p. 125~140 の 1-(2-シクロヘキシリ)エチル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 60.95 ; H , 5.85 ; N , 9.20% . C₂₃H₂₅C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 61.87 ; H , 5.65 ; N , 9.41%] .

(a r) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (af) を用いて、白色固体、m.p. 178 の 1-(3-シクロヘキシリ)プロピル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 62.63 ; H , 5.99 ; N , 8.87% . C₂₄H₂₇C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 62.61 ; H , 5.91 ; N , 9.13%] .

(a s) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (ag) を用いて、白色固体、m.p. 170 の 1-ヘプチル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 60.72 ; H , 5.83 ; N , 9.51% . C₂₂H₂₅C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 60.83 ; H , 5.80 ; N , 9.67%] .

(a t) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (ah) を用いて、黄色固体、m.p. 185 の 1-シクロヘプチルメチル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 61.89 ; H , 5.65 ; N , 9.41% . C₂₃H₂₅C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 61.6 ; H , 5.40 ; N , 9.70%] .

(a u) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (ai) を用いて、オフホワイト固体、m.p. 125~140 の 1-(6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1.]ヘプト-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 62.37 ; H , 5.78 ; N , 8.51% . C₂₃H₂₅C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 63.50 ; H , 5.76 ; N , 8.89%] . NMR (CDCl₃) : 0.65 (s, 3H) ,

1.20 (s, 3H) , 1.30-1.40 (m, 1H) , 1.40-1.50 (m, 1H) , 1.65-1.70 (m, 1H) , 1.75-1.85 (m, 2H) , 1.90-1.95 (m, 1H) , 2.10-2.20 (m, 1H) , 2.50-2.60 (m, 1H) , 3.90-4.00 (m, 2H) , 7.00 (s, 1H) , 7.50-7.70 (m, 2H) , 7.80 (s, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 8.30 (s, 2H) .

(a v) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシドと引用実施例 1 (aj) を用いて、白色固体、m.p. 179 の 1-(3-フェニル)ブチル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析： - C , 64.24 ; H , 5.12 ; N , 8.99% . C₂₅H₂₃C₁₂N₃O₂についての計算値： - C , 64.11 ; H , 4.95 ; N , 8.97%] .

10

20

30

40

50

(a w) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a k) を用いて、白色固体、m . p . 135 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (4 - ト リフルオロメチルベンジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 55.08 ; H , 3.37 ; N , 8.32% . C₂₃H₁₆C₁₂F₃N₃O₂ · 0.5H₂Oについての計算値：- C , 54.86 ; H , 3.41 ; N , 8.35%] . NMR { (CD₃)₂SO } : 2.30 (s , 3H) , 5.52 (s , 1H) , 7.20 - 7.30 (m , 2H) , 7.52 (s , 1H) , 7.70 - 7.80 (m , 4H) , 8.12 (s , 1H) , 8.72 (s , 2H) , 10.30 (s , 1H) .

(a x) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a l) を用いて、黄色固体、m . p . 157 ~ 160 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルスルホニルベンジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 54.72 ; H , 4.27 ; N , 8.65% . C₂₃H₁₉C₁₂N₃O₄Sについての計算値：- C , 54.77 ; H , 3.80 ; N , 8.33%] .

(a y) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a m) を用いて、白色固体、m . p . > 245 の 1 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) メチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 58.53 ; H , 3.77 ; N , 8.69% . C₂₃H₁₇C₁₂N₃O₄についての計算値：- C , 58.74 ; H , 3.64 ; N , 8.93%] .

(a z) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a n) を用いて、白色固体、m . p . > 230 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 NMR { (CD₃)₂SO } : 2.30 (s , 3H) , 5.60 (s , 2H) , 7.35 - 7.40 , 7.45 - 7.55 , 7.60 - 7.80 および 7.80 - 7.90 (m , 10H) , 8.20 (s , 1H) , 8.70 (s , 2H) , 10.30 (s , 1H) .

(b a) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a o) を用いて、ベージュ色固体、分解を伴う m . p . > 150 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 57.60 ; H , 5.30 ; N , 10.00% . C₂₁H₂₁C₁₂N₃O₃についての計算値：- C , 58.08 ; H , 4.87 ; N , 9.67%] .

(b b) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a p) を用いて、黄色固体、分解を伴う m . p . 136 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフルフリル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 55.08 ; H , 3.37 ; N , 8.32% . C₂₃H₁₆C₁₂F₃N₃O₂ · 0.425H₂Oについての計算値：- C , 55.89 ; H , 3.26 ; N , 8.50%] . M⁺ 419 .

(b c) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a q) を用いて、明褐色固体、分解を伴う m . p . > 127 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (4 - トルエンスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。 [元素分析：- C , 53.90 ; H , 3.60 ; N , 8.40% . C₂₂H₁₇C₁₂N₃O₄についての計算値：- C , 53.89 ; H , 3.49 ; N , 8.57%] .

(b d) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (a r) を用いて、ベージュ色固体、分解を伴う m

10

20

30

40

50

. p . > 135 の N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。 [元素分析： - C , 56.00 ; H , 4.60 ; N , 9.80 % . C₁₉H₁₇C₁₂N₃O₃についての計算値： - C , 56.17 ; H , 4.22 ; N , 10.34 %]

.

(b e) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (at) を用いて、白色固体、m.p. 223~225 の N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。 [元素分析： - C , 56.00 ; H , 3.50 ; N , 12.90 % . C₁₅H₁₁C₁₂N₃O についての計算値： - C , 56.27 ; H , 3.46 ; N , 13.12 %] .

10

(b f) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロ - ピリジン N - オキシドと引用実施例 1 (au) を用いて、白色固体の 1 - ブチルオキシカルボニル - N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 1.60 (s), 2.30 (s), 7.60 - 7.70 (m), 7.80 - 7.90 (s), 8.70 (s), 10.50 (s) .

(b g) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (aw) を用いて、白色固体の N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。

(b h) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 1 (av) を用いて、黄色固体、m.p. 223 - 225 の 1 - ベンジル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。 [元素分析： - C , 63.56 ; H , 4.94 ; N , 9.53 % . C₂₂H₁₉C₁₂N₃O についての計算値： - C , 64.09 ; H , 4.69 ; N , 10.19 %] . NMR (CDCl₃) : 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 4.20 - 4.30 および 4.40 - 4.50 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 7H), 7.70 (s, 1H), 8.60 (s, 2H) .

20

(b i) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノピリジンと引用実施例 1 (ai) を用いて、白色固体の 1 - (6, 6 - ジメチル - ビシクロ [3.1.1.] ヘプト - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - N - (4 - ピリジル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。 [元素分析： - C , 76.08 ; H , 7.47 ; N , 10.50 % . C₂₅H₂₉N₃O · 5H₂O についての計算値： - C , 75.66 ; H , 7.63 ; N , 10.60 %] . NMR (CDCl₃) : 0.75 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.3 - 1.4 (m, 1H), 1.4 - 1.5 (m, 1H), 1.6 - 1.8 (m, 4H), 1.8 - 1.9 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 3.8 - 3.9 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.55 - 7.60, 7.6 - 7.65 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (m, 2H) .

30

(b j) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - ヒドロキシアニリンと引用実施例 1 (av) を用いて、白色固体、m.p. 230 - 231 の 1 - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド を製造した。 [元素分析： - C , 75.46 ; H , 6.17 ; N , 7.05 % . C₂₃H₂₀N₂O₂ · 0.6H₂O についての計算値： - C , 75.16 ; H , 5.82 ; N , 7.63 %] . NMR [(CD₃)₂CO] : 2.2 (s, 3H), 5.5 (s, 2H), 6.8 - 6.85 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 5H), 7.55 - 7.6 (m, 3H), 7.7 - 7.75 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.4 (s, 1H) .

40

(b k) 実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、4 - アミノピリミジンと引用実施例 1 (ae) を用いて、白色固体、m.p. 192 - 194 の 1 - (2 - シクロヘキシ

50

ル) エチル - 3 - メチル - N - (4 - ピリミジニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 73.22 ; H , 7.24 ; N , 15.18 % . C₂₂H₂₆N₄Oについての計算値：- C , 72.90 ; H , 7.23 ; N , 15.46 %] . NMR [(CD₃)₂CO] : 0.9 - 1.1 , 1.1 - 1.3 (m , 6H) , 1.6 - 1.9 (m , 7H) , 2.3 (s , 3H) , 4.3 - 4.4 (m , 2H) , 7.3 (s , 1H) , 7.6 - 7.65 , 7.8 - 7.85 (m , 2H) , 8.3 - 8.4 (m , 2H) , 8.6 - 8.7 (m , 1H) , 8.9 (s , 1H) , 9.8 (m , 1H) . (b1) 実施例1(a)と同様の方法で進行させるが、4 - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - [1 , 2 , 4] - トリアゾールと引用実施例1(ai)を用いて、白色固体、m.p. 135 ~ 140 の1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3.1.1.] ヘプト - 2 - イルメチル) - N - (3 , 5 - ジメチル - [1 , 2 , 4] - トリアゾル - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 69.61 ; H , 7.64 ; N , 17.71 % . C₂₄H₃₁N₅Oについての計算値：- C , 71.13 ; H , 7.71 ; N , 17.28 %] . NMR (CDCl₃) : 0.7 (s , 3H) , 1.19 (s , 3H) , 1.25 - 1.4 , 1.4 - 1.45 , 1.45 - 1.6 , 1.6 - 1.7 , 1.7 - 1.8 , 1.8 - 1.9 (m , 7H) , 2.0 - 2.1 (s , 1H) , 2.3 (s , 3H) , 2.35 (s , 3H) , 2.4 - 2.55 (m , 1H) , 3. - 4.1 (m , 2H) , 7.0 (s , 1H) , 7.65 - 7.7 , 7.9 - 7.95 (m , 2H) , 8.35 (s , 1H) .

実施例2

(a) (RS) - 2 - (シクロヘキシリル - フェニル) メチル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

クロロホルム(15ml)中(RS) - 2 - (シクロヘキシリル - フェニル - メチル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド[0.545g、実施例1(g)]の溶液を、メタークロロ過安息香酸(1.6g, 70%)と処理した。反応混合液を、外界温度で15時間攪拌し、次いで、クロロホルムで希釈した。その混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次に水、次に食塩水で洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(2:1, v/v)の混合液で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、黄褐色固体、m.p. 310 - 312 の表題化合物(0.12g)を得た。[元素分析：- C , 61.0 ; H , 5.00 ; N , 10.2 ; H₂O , 1.70 % . C₂₇H₂₆C₁₂N₄O₃ · 0.5H₂Oについての計算値：- C , 60.6 ; H , 5.09 ; N , 10.5 , H₂O , 1.07 %]。

(b) 実施例2(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(i)を用いて、黄色固体、m.p. 256 - 258 の(RS) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - フェニル) プロピル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 57.4 ; H , 4.40 ; N , 11.4 % . C₂₃H₂₀C₁₂N₄O₃ · 0.5H₂Oについての計算値：- C , 57.1 ; H , 4.41 ; N , 11.7 %]。

(c) 実施例2(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(l)を用いて、淡黄色固体、m.p. 248 の2 - (4 - プロモベンジル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 48.1 ; H , 3.10 ; N , 10.0 % . C₂₁H₁₅B_rC₁₂N₄O₃ · 0.5H₂Oについての計算値：- C , 57.1 ; H , 4.41 ; N , 11.7 %]。

(d) 実施例2(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(n)を用いて、白色固体、分解を伴うm.p. 253 の2 - (4 - シアノベンジル) - N - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 53.9 ; H , 3.50 ; N , 13.8 ;

10

20

30

40

50

H_2O , 4.60% . $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: - C, 53.8; H, 3.59; N, 14.3, H_2O , 4.59%]。

(e) 実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (a) を用いて、白色固体、m.p. 244-247 の N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C, 48.5; H, 3.60; N, 13.9% . 計算値: - C, 48.4; H, 3.55; N, 14.1%]。

(f) 実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (e) を用いて、オフホワイト固体の (RS)-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-7-メトキシ-2-(1-フェニルエチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造した。[元素分析: - C, 57.1; H, 3.90; N, 12.0% . $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: - C, 57.2; H, 4.04; N, 12.1%]。NMR { $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ } : 1.75 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.46 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.88 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 2H).

実施例 3

(a) 1-(2-シクロペンチル-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-イル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- 10 に冷却された、テトラヒドロフラン (6m1) 中ジイソプロピルアミン (0.47m1) 溶液に、ヘキサン中ブチルリチウム (1.2m1, 2.5M) 溶液を滴下して処理した。得られる溶液を、10分間攪拌し、次いで、-78 に冷却し、次いで、テトラヒドロフラン (1m1) 中4-ピコリン (0.29m1) 溶液を滴下して処理した。この溶液を、30分間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン (2m1) 中2-シクロペンチル-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル [0.275g、引用実施例 3 (t)] の溶液を滴下して処理した。冷浴を除去し、そして反応混合液を、外界温度で15分間攪拌した。その混合液を水で反応を止め、次に酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、次いで、食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、メタノールとジクロロメタン (8:92, v/v) の混合液で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物 (0.126g)を得た。[元素分析: - C, 71.7; H, 6.40; N, 12.5% . 計算値: - C, 71.6; H, 6.31; N, 12.5%]。NMR (CDCl_3) : 1.63-2.05 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8.6 (m, 2H) .

(b) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、3,5-ジクロロ-4-メチルピリジンと引用実施例 3 (1) を用いて、白色固体、m.p. 165-167 の 2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-[1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル]-エタノンを製造した。[元素分析: - C, 65.60; H, 4.80; N, 6.20% . $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についての計算値: - C, 65.61; H, 4.59; N, 6.38%]。

(c) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、3,5-ジクロロ-4-メチルピリジンと引用実施例 3 (s) を用いて、黄色固体、m.p. 193-198 の 2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジン-4-イル)-1-[1-(1-トルエン-4-スルホニル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル]-エタノンを製造した。[元素分析: - C, 57.90; H, 3.90; N, 5.80% . $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ についての計算値: - C, 58.36; H, 3.83; N, 5.92%]。

(d) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (1) を用いて、黄色固体、m.p. 109-110 の 1-[1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル]-2-(4-ピリジル)-エタノンを製造した。[元素

10

20

30

30

40

40

50

分析： - C , 77.20 ; H , 6.30 ; N , 7.40% . $C_{24}H_{22}N_2O_2 \cdot 0.25H_2O$ についての計算値： - C , 76.86 ; H , 6.05 ; N , 7.48%]。NMR (CDCl₃) : 2.30 (s, 3H) , 3.80 (s, 3H) , 4.30 (s, 2H) , 5.20 (s, 2H) , 6.80 (s, 2H) , 7.00 - 7.05 (m, 3H) , 7.15 - 7.20 (m, 2H) , 7.55 - 7.60 (m, 1H) , 7.70 - 7.75 (m, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 8.45 - 8.50 (m, 2H) .

実施例4および5

1 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - 2 - (4 - ピリジル) エタノン , および

1 , 3 - ビス - (4 - ピリジル) - 2 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - プロパン - 2 - オール

窒素下 - 10 に冷却された、テトラヒドロフラン (15ml) 中ジイソプロピルアミン (1.51g) 溶液を、ヘキサン中ブチルリチウム (6ml, 2.5M) 溶液を用いて処理した。その溶液を、-78 に冷却し、次いで、テトラヒドロフラン (10ml) 中4 - ピコリン (1.40g) 溶液を滴下して処理し、続いて、テトラヒドロフラン (15ml) 中7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [1.25g、引用実施例3(a)] の溶液によって処理した。褐色溶液を室温まで暖め、そして得られる黄色懸濁液を濾過した。不溶物を少量のテトラヒドロフランで洗浄し、次いで、風乾した。黄色固体物 (2.3g) を水 (75ml) に溶解し、そして溶液を、ジクロロメタン (25ml) で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。得られる黄色固体 (1.53g) を、最初に、メタノールとジクロロメタン (5:95, v/v) の混合液で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、黄色固体、分解を伴うm.p. 218 - 220 の、トルエンから再結された1 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - 2 - (4 - ピリジル) エタノン (0.39g)を得た。[元素分析： - C , 66.58 ; H , 5.53 ; N , 13.76% . 計算値： - C , 66.45 ; H , 5.50 ; N , 13.5%]；次に、メタノールとジクロロメタン (1:9, v/v) の混合液で溶出して、白色固体、分解を伴うm.p. 210 の、メタノールから再結された1 , 3 - ビス - (4 - ピリジル) - 2 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - プロパン - 2 - オール (0.4g)を得た。[元素分析： - C , 68.40 ; H , 5.94 ; N , 13.85% . 計算値： - C , 68.30 ; H , 5.98 ; N , 14.00%]。

実施例6

7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] - 3H - ベンズイミダゾール

ジエチレングリコール (10ml) 中1 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - 2 - (4 - ピリジル) エタノン (0.92g, 実施例4) 、ヒドラジン水和物 (0.8ml, 98%) および水酸化カリウム (1.6g) の混合液を、100 で5分間加熱した。得られる澄明液を、時々、付属のエアーコンデンサーから水を除去しながら、160 で1時間加熱し、次いで、180 で2時間加熱した。その赤色溶液を、室温まで冷却し、次いで、水 (200ml) 中に注いだ。その混合液を、ジクロロメタン (100ml) で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、メタノールとジクロロメタン (5:95, v/v) の混合液で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけた。目的の生成物を含有する画分を合わせ、そして蒸発した。得られる固体を、1 - (7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾル - 4 - イル) - 2 - (4 - ピリジル) エタノン 0.47g から同様に製造された物質と合体し、ジクロロメタン (50ml) に溶解した。その溶液を水 (100ml) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣の白色固体 (1.03g) を、トルエンから再結して、白色固体、m.p. 154 - 156 の、表題の化合物 (0.95g)を得た。[元素分析： - C , 6

10

20

30

50

40

50

8.09; H, 6.43; N, 13.87%. 計算値: - C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13%]。

実施例 7

2-(4-カルボキサミドベンジル)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

ジメチルスルホキシド(0.3ml)中2-(4-シアノベンジル)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド[0.1g, 実施例1(n)]溶液を、炭酸カリウム(6mg)および過酸化水素(0.05ml, 30%)により処理した。反応混合液を、外界温度で12時間攪拌し、次いで、水(50ml)で処理した。得られる固体を濾過し、そして風乾して、白色固体、m.p. 292-293 の表題化合物(77%)を得た。[元素分析: - C, 55.2; H, 3.70; N, 13.9; H₂O, 1.90%. C₂₂H₁₇C₁₂N₅O₃·0.5H₂Oについての計算値: - C, 55.1; H, 3.79; N, 13.9; H₂O, 1.88%]。NMR{(¹³CD₃)₂SO}: 4.00(s, 3H), 4.35(s, 2H), 5.75(s, 2H), 7.00(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.80(d, 2H), 7.90(d, 1H), 8.70(s, 2H), 11.90(s, 1H), 13.45(s, 1H).

実施例 8

[2-(3-クロロフェノキシ)-ピリジン-3-イル]- (7-メトキシ-2-メトキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-4-イル)-メタノン

乾燥テトラヒドロフラン(6ml)中3-ブロモ-2-(3-クロロフェノキシ)ピリジン(0.43g, 引用実施例16)の溶液を、-70において、ヘキサン中ブチルリチウム(0.64ml, 2.5M)とともに処理した。次いで、混合液を、-70で45分間攪拌し、次いで、乾燥テトラヒドロフラン(2ml)中7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸1-ベンゾトリアゾリルの溶液[0.177g, 引用実施例1(a)]と処理し、そして攪拌を、-70で10分間継続した。反応混合液を、室温まで暖め、次いで、この温度で2時間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム水溶液と処理し、次いで、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機抽出液を乾燥、濃縮して、褐色シロップを得て、これを、最初に、ジエチルエーテルとペンタン(1:1, v/v)混合液で、次に、ジエチルエーテルとペンタン(7:3, v/v)混合液により溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、白色固体、m.p. 181-183 の表題化合物(0.04g)を得た。[元素分析: - C, 62.17; H, 4.32; N, 10.15%. 計算値: - C, 62.35; H, 4.28; N, 9.91%]。NMR(¹³CDCl₃): 3.52(s, 3H), 4.13(s, 3H), 4.85(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.00(m, 1H), 7.12(t, J=2Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 7.2(dd, J=7Hz, J=5Hz, 1H), 7.28(t, J=8Hz, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 1H), 7.85(dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 8.83(dd, J=4Hz, J=1Hz, 1H).

実施例 9

(a) N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

ジクロロメタン(325ml)中N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド[17.9g, 実施例1(a)]の懸濁液を、過酢酸(140ml, 酢酸中37%)と処理して、淡黄色溶液を得て、これを、外界温度で48時間攪拌した。その溶液を、外界温度で減圧濃縮して揮発性溶媒を除去し、そして残る溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)を徐々に添加して中性にした。沈殿した固体を濾過によって回収し、次いで、水で洗浄し、次いで、エタノールから再結して、白色固体の表題化合物(12.7g)を得た。

10

20

30

40

50

(b) 実施例 9 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (t) を用いて、エタノールから再結された、白色結晶性固体、m.p. 255 - 258 の N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 51.14；H, 4.13；N, 13.95%。計算値：-C, 51.60；H, 4.05；N, 14.17%]。

(c) 実施例 9 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (aa) を用いて、クリーム色固体、m.p. 247 以上で分解する N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 2, 7 - ジメトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 45.90；H, 3.06；N, 14.28%。計算値：-C, 46.97；H, 3.13；N, 14.62%]。

実施例 10

2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド

2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド [0.45g, 実施例 1 (ab)] を、過酢酸 (3ml, 酢酸中 32%) と処理し、そして混合液を、60 度で 2.25 時間加熱し、次いで、室温で 18 時間放置した。反応混合液を、ジエチルエーテル (60ml) で希釈し、次いで、冷却し、そして濾過した。黄色固体を、エタノール (40ml) とともに加熱し、次いで、濾過して少量の不溶固体物を除去した。濾液を、約 25ml 容に濃縮し、そして外界温度で静置した。得られる黄色結晶を濾過し、そして 2 - シクロプロピル - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 0.40g から同様にして合成された別バッチと合体した。合体した材料を、メタノール (50ml) とともに加熱し、次いで、濾過して少量の不溶固体物を除去した。濾液を、約 25ml 容に濃縮し、そして外界温度で静置した。得られる黄色結晶を濾過し、メタノール、次にジエチルエーテルで洗浄して、クリーム色結晶、m.p. 271 - 274 の表題化合物 (0.185g) を得た。[元素分析：-C, 51.91；H, 3.59；N, 14.24%。計算値：-C, 52.12；H, 3.53；N, 14.26%]。

実施例 11

(a) 2 - シクロプロピル - 4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール

変性アルコール (50ml) 中 2 - シクロプロピル - 7 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 4 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H (または 3H) - ベンズイミダゾール (3.49mMol, 引用実施例 17) の攪拌溶液を、塩酸 (50ml, 5M) と処理し、次いで、混合液を、還流下で 5 時間加熱した。得られる溶液を室温まで冷却し、次いで、蒸発した。その残渣を、水 (10ml) と酢酸エチル (50ml) 間に分配した。冷却しながら、水相の pH を 8 に調節し、得られる白色固体物を、水で洗浄し、次いで、酢酸エチルで洗浄し、70 度乾燥して、クリーム色固体、m.p. 152 - 155 の表題化合物 (0.47g) を得た。[元素分析：-C, 62.60；H, 6.65；N, 11.52%。計算値：-C, 70.57；H, 6.55；N, 12.99%]。

(b) 実施例 11 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 18 を用いて、クリーム色固体、m.p. 196 - 198 の 4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3H - ベンズイミダゾールを製造した。[元素分析：-C, 65.74；H, 6.63；N, 12.77%。計算値：-C, 66.04；H, 6.47；N, 12.83%]。

(c) 実施例 11 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 36 を用いて、クリーム色固体、m.p. 126 - 128 の 5 - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - ベンズイミダゾール - 4 - イル) ピリジン) - 2 - カルボン酸エチルを製造した。

10

20

30

40

50

(d) 実施例 11 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 34 を用いて、白色固体、m.p. 294 - 295 の 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリノスルホニル) - 3 H - ベンズイミダゾールを製造した。

実施例 12

(a) 1 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 4 - (2 - (4 - ピリジル)エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール塩酸塩・二水和物

7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] - 3 H - ベンズイミダゾール (0 . 35 g , 実施例 6) およびジメチルホルムアミド (10 ml) の溶液を、アルゴン下で水素化ナトリウム (0 . 06 g , 鉛油中 60 % 分散液) により処理した。室温で攪拌後、混合液を、臭化ベンジル (0 . 15 ml) と処理し、そして攪拌を 16 時間継続した。反応混合液を蒸発し、そして残渣を、塩酸溶液 (20 ml , 1M) と処理し、次いで、酢酸エチル (20 ml) の 3 分量で洗浄した。水相の pH を、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) の添加によって 12 に調節した。得られる固形物を、濾過し、次いで、乾燥し、そしてイソプロパノール (2 ml) に溶解し、次いで、濃塩酸数滴で処理した。混合液を、16 時間室温に静置し、生成した固体を濾過し、次いで、イソプロパノールで洗浄し、次いで、90 °C で真空乾燥して、白色固体、m.p. 193 - 196 (分解) の 表題化合物 (0 . 2 g) を得た。[元素分析 : - C , 61 . 3 ; H , 6 . 1 ; N , 9 . 2 % . 計算値 : - C , 62 . 6 ; H , 6 . 3 ; N , 9 . 1 %]。

(b) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) とクロロメチルシクロヘキサンを用いて、黄色固体、m.p. 147 - 151 の 1 - シクロヘキシリメチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析 : - C , 62 . 97 ; H , 5 . 83 ; N , 9 . 52 % . C₂₂H₂₃C₁₂N₃O · 0 . 3H₂O についての計算値 : - C , 62 . 63 ; H , 5 . 64 ; N , 9 . 97 %]。

(c) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と (2 - クロロエチル) - シクロヘキサンを用いて、白色固体、m.p. 163 - 165 の 1 - (2 - シクロヘキシリル) エチル - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析 : - C , 63 . 00 ; H , 5 . 79 ; N , 9 . 71 % . C₂₃H₂₅C₁₂N₃O · 0 . 25H₂O についての計算値 : - C , 63 . 50 ; H , 5 . 91 ; N , 9 . 97 %]。

(d) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 3 - シクロヘキシリル - クロロプロパンを用いて、白色固体、m.p. 174 - 176 の 1 - [3 - (シクロヘキシリル) プロピル] - N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析 : - C , 64 . 69 ; H , 5 . 98 ; N , 9 . 43 % . C₂₄H₂₇C₁₂N₃O についての計算値 : - C , 64 . 89 ; H , 6 . 12 ; N , 9 . 46 %]。

(e) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 1 - クロロヘプタンを用いて、白色固体、m.p. 151 - 152 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - ヘプチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析 : - C , 62 . 94 ; H , 5 . 80 ; N , 9 . 84 % . C₂₂H₂₅C₁₂N₃O についての計算値 : - C , 63 . 16 ; H , 6 . 02 ; N , 10 . 04 %]。

(i) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 2 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピランを用いて、白色固体、m.p. 159 - 161 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析 : - C , 60 . 20 ; H , 5 . 30 ; N , 9 . 80 % . C₂₁H₂₁C₁₂N₃O₂ についての計算値 : - C , 60 . 30 ; H , 5 . 06 ; N , 10 . 04 %]。

(j) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 2 - (クロロメチル) - テトラヒドロフランを用いて、黄色固体、m.p. 189 - 191 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル

10

20

30

40

50

) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 59 . 40 ; H , 4 . 90 ; N , 10 . 00 % . C₂₀H₁₉C₁₂N₃O₂についての計算値：- C , 59 . 42 ; H , 4 . 74 ; N , 10 . 39 %]。

(k) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と塩化 4 - トルエンスルホニルを用いて、白色固体、m . p . 186 - 190 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 55 . 48 ; H , 3 . 95 ; N , 8 . 43 % . C₂₂H₁₇C₁₂N₃O₃S についての計算値：- C , 55 . 70 ; H , 3 . 61 ; N , 8 . 86 %]。

(l) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 3 - クロロテトラヒドロフランを用いて、ベージュ色固体、m . p . 184 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 58 . 30 ; H , 4 . 60 ; N , 10 . 30 % . C₁₉H₁₇C₁₂N₃O₂についての計算値：- C , 58 . 48 ; H , 4 . 39 ; N , 10 . 77 %]。

(m) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 3 - メトキシ - クロロシクロペンタンを用いて、ベージュ色固体、分解を伴う m . p . 100 - 120 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 - メトキシ) シクロペンチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 59 . 90 ; H , 5 . 10 ; N , 9 . 80 % . C₂₁H₂₁C₁₂N₃O₂についての計算値：- C , 60 . 30 ; H , 5 . 06 ; N , 10 . 04 %]。

(n) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 5 - クロロ - 2 - クロロメチル - チオフェンを用いて、黄色固体、分解を伴う m . p . > 165 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 52 . 84 ; H , 2 . 98 ; N , 9 . 04 % . C₂₀H₁₄C₁₃N₃O についての計算値：- C , 53 . 29 ; H , 3 . 13 ; N , 9 . 32 %]。

(o) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 4 - (クロロメチル) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾールを用いて、白色固体、m . p . 243 - 246 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 58 . 62 ; H , 4 . 43 ; N , 12 . 72 % . C₂₁H₁₈C₁₂N₄O₂についての計算値：- C , 58 . 75 ; H , 4 . 23 ; N , 13 . 05 %]。

(p) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド [実施例 1 (b e)] と 4 - クロロメチル - 2 - メチル - チアゾールを用いて、白色固体、m . p . 217 - 219 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - メチル - チアゾル - 4 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：- C , 55 . 22 ; H , 3 . 63 ; N , 12 . 74 % . C₂₀H₁₆C₁₂N₄O₂ についての計算値：- C , 55 . 10 ; H , 3 . 82 ; N , 12 . 86 %]。

(q) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 2 - クロロメチルフラン - 2 - カルボン酸メチルを用いて、白色固体、m . p . 217 の 5 - [6 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - イルカルバモイル) - 3 - メチル - インドル - 1 - イルメチル] - フラン - 2 - カルボン酸メチルを製造した。[元素分析：- C , 57 . 03 ; H , 3 . 50 ; N , 8 . 88 % . C₂₂H₁₇C₁₂N₃O₄ についての計算値：- C , 57 . 05 ; H , 3 . 81 ; N , 9 . 08 %]。

(r) 実施例 12 (a) と同様の方法で進行させるが、実施例 1 (b e) と 3 - クロロメチル - 5 - フェニル - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾールを用いて、白色固体、m . p . 225 - 227 の N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - (5 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾル - 3 - イル) メチル - 1 H - インドール - 6 -

10

20

30

40

50

カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 59.24; H, 3.73; N, 14.09% . C₂₄H₁₇C₁₂N₅O₂·0.5H₂Oについての計算値：-C, 59.13; H, 3.72; N, 14.38%]。

(s) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と4-(2-クロロエチル)-モルホリンを用いて、黄色固体、m.p.172 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-3-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル)エチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.78; H, 5.07; N, 12.76% . C₂₁H₂₂C₁₂N₄O₂についての計算値：-C, 58.21; H, 5.12; N, 12.93%]。

(t) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と5-クロロ-10-ペンタン酸メチルを用いて、白色固体、m.p.134 の5-[6-(3,5-ジクロロ-4-ピリジン-4-イルカルバモイル)-3-メチル-1-インドール-1-イル]-ペンタン酸メチルを製造した。[元素分析：-C, 58.09; H, 5.05; N, 9.50% . C₂₁H₂₁C₁₂N₃O₃についての計算値：-C, 58.07; H, 4.87; N, 9.67%]。

(u) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と塩化4-トリフルオロメチルベンジルを用いて、白色固体、m.p.221-222 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.63; H, 3.39; N, 8.81% . C₂₃H₁₆C₁₂F₃N₃Oについての計算値：-C, 57.76; H, 3.37; N, 8.79%]。

(v) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と塩化4-メチルスルホニルベンジルを用いて、白色固体、m.p.125-140 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-3-メチル-1-(4-メチルスルホニルベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。NMR(CDC₁₃)：2.3(s, 3H), 3.2(s, 3H), 5.6(s, 2H), 7.3-7.4(m, 2H), 7.5(s, 1H), 7.6-7.75(m, 2H), 7.9(m, 2H), 8.1(s, 1H), 8.7(s, 2H)。

(w) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と塩化4-メトキシカルボニルベンジルを用いて、白色固体、m.p.172-174 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 61.10; H, 4.02; N, 8.81% . C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₃についての計算値：-C, 61.55; H, 4.09; N, 8.97%]。

(x) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と塩化3-ニトロベンジルを用いて、黄色固体、m.p.239-240 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-3-メチル-1-(3-ニトロベンジル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.63; H, 3.75; N, 11.80% . C₂₃H₁₆C₁₂N₄O₃·0.25H₂Oについての計算値：-C, 57.45; H, 3.62; N, 12.19%]。

(y) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と2-クロロメチルナフタレンを用いて、白色固体、m.p.241-243 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-(ナフタレン-2-イル)メチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 67.32; H, 4.02; N, 9.06% . C₂₆H₁₉C₁₂N₃O·0.25H₂Oについての計算値：-C, 67.15; H, 4.23; N, 9.05%]。

(z) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と2-クロロメチル-4-ビフェニルを用いて、白色固体、m.p.229-230 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-(ビフェニル-4-イル)メチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 68.63; H, 4.

10

20

30

40

50

63 ; N, 8.26%. C₂₈H₂₁C₁₂N₃O · 0.25H₂Oについての計算値： - C, 68.48; H, 4.42; N, 8.57%]。

(a a) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、実施例1(b e)と1-ベンジル-2-(クロロメチル)-イミダゾールを用いて、黄色固体、m.p.92-94のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-3-メチル-1-(1-ベンジル-イミダゾル-2-イル)メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。

実施例13

(a) 1-シクロヘキシリメチル-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミド

ジメチルスルホキシド(5ml)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合液中N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド(0.25g, 実施例14)の溶液を、0においてジメチルスルホキシド(2ml)とテトラヒドロフラン(2ml)の混合液中水素化ナトリウム(0.045g)の懸濁液に添加した。混合液を、15分間攪拌し、次いで、ジメチルスルホキシド(3ml)とテトラヒドロフラン(3ml)の混合液中臭化シクロヘキシリ(0.142g)により処理した。この混合液を、0で10分間攪拌し、次いで、室温まで暖めた。反応混合液を、氷水により反応停止し、次いで、水で希釈し、次いで、ジクロロメタン(15ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、水(25ml)で3回、次に食塩水(15ml)で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。その残渣を、酢酸エチルとヘキサン(濃度勾配溶出、4:1~4:0, v/v)の混合液で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m.p.127の表題化合物(0.19g)を得た。

(b) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、臭化4-メトキシカルボニルベンジルを用いて、白色固体、m.p.169-172の1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 57.43; H, 4.26; N, 8.15%. C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₄·H₂Oについての計算値：-C, 57.36; H, 4.22; N, 8.37%]。NMR {(¹³CD₃)₂CO}：2.30(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.60(s, 2H), 7.20-7.30(s, 2H), 7.40(s, 1H), 7.60-7.65(m, 1H), 7.75-7.80(m, 1H), 7.85-7.90(m, 2H), 8.29(s, 1H), 8.35(s, 2H), 9.50(bs, 1H).

(c) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、臭化4-カルボキシベンジルを用いて、白色固体、分解を伴うm.p.255-257の1-(4-カルボキシベンジル)-3-メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 58.05; H, 3.84; N, 8.66%. C₂₃H₁₇C₁₂N₃O₄についての計算値：-C, 58.74; H, 3.64; N, 8.93%]。

(d) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、臭化(5-クロロチオフェン-2-イル)メチルを用いて、ベージュ色固体、分解を伴うm.p.140-142の1-(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 50.95; H, 3.13; N, 8.38%. C₂₀H₁₄C₁₃N₃O₂S·0.4H₂Oについての計算値：-C, 50.65; H, 3.152; N, 8.87%]。NMR {(¹³CD₃)₂CO}：2.30(s, 3H), 5.50(s, 2H), 7.00(s, 2H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.60-7.65および7.70-7.75(m, 2H), 8.20(s, 1H), 8.70(s, 2H), 10.30(bs, 1H).

(e) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、1-ベンジル-2-(クロロメチル)イミダゾールを用いて、白色固体、分解を伴うm.p.>112の1-(1-ベン

10

20

30

40

50

ジル - イミダゾル - 2 - イル) メチル - N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。NMR {
 $(CD_3)_2CO$ } : 2.20 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 3H), 7.50 - 7.55 および 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 9.60 (bs, 1H).

(f) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、4-(クロロメチル)-2-メチルチアゾールを用いて、黄色固体、分解を伴うm.p. 125-127 の1-(2-メチルチアゾル-4-イル)メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 53.25; H, 3.65; N, 12.25%。 $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_2$ についての計算値：-C, 53.70; H, 3.61; N, 12.52%]。

(g) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、5-(プロモメチル)-フラン-2-カルボン酸メチルを用いて、白色固体、m.p. 196-198 の5-[6-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)カルバモイル-3-メチル-インドール-1-イルメチル]-フラン-2-カルボン酸メチルを製造した。[元素分析：-C, 57.20; H, 4.80; N, 9.70%。 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_4$ についての計算値：-C, 57.16; H, 4.56; N, 10.00%]。

(h) 実施例13(a)と同様の方法で進行させるが、4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールを用いて、黄色固体、m.p. 145-148 の1-(3,5-ジメチルイソオキサゾル-4-イル)メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 55.16; H, 4.02; N, 12.10%。 $C_{21}H_{18}Cl_2N_3O_3$ についての計算値：-C, 56.64; H, 4.07; N, 12.58%]。

(i) 実施例12(a)と同様の方法で進行させるが、4-(クロロメチル)-2-メチルチアゾールを用いて、黄色固体、分解を伴うm.p. 125-127 の1-(2-メチルチアゾル-4-イル)メチル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 53.25; H, 3.65; N, 12.25%。 $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_2$ についての計算値：-C, 53.70; H, 3.61; N, 12.52%]。

実施例14

N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド

1-ブチルオキシカルボニル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ) - 3 - メチル - インドール - 6 - カルボキサミド (0.2g, 実施例1(bf))を、170-180 で10分間加熱して、さらなる精製なしに使用される、白色固体の表題化合物を得た。

NMR { $(CD_3)_2CO$ } : 2.30 (s), 7.30 (s), 7.50 - 7.60 (m), 8.00 (s), 8.70 (s), 10.30 (s), 11.20 (s)。

実施例15

(a) N-(3,5-ジクロロ-4-イル) - 3 - エチル - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド
 ジクロロメタン (2ml) 中N-(3,5-ジクロロ-4-イル) - 3 - (1-ヒドロキシエチル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド [0.06g、実施例16(a)]の攪拌溶液を、窒素下、0 において、トリエチルシラン (0.028g) および三フッ化ホウ素ジエーテラート (diethylether) (0.015ml) と処理した。混合液を、室温まで暖め、次いで、この温度で3時間攪拌した。その溶液を、酢酸エチル (15ml) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (15ml) 間に分配した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (濃度勾配溶出、1:3~2:1, v/v) の混合液で溶

10

20

30

40

50

出するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m.p. 147 - 149 の表題化合物 (22 mg) を得た。[元素分析：-C, 56.69; H, 4.04; N, 8.15% . C₂₃H₁₉C₁₂N₃O₃Sについての計算値：-C, 56.56; H, 3.92; N, 8.60%]。

(b) 実施例 15 (a) と同様の方法で進行させるが、N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、実施例 16 (b) を用いて、白色固体、m.p. 104 - 108 のN-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-(2-メチル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析：-C, 58.84; H, 4.67; N, 7.80% . C₂₅H₂₃C₁₂N₃O₃Sについての計算値：-C, 58.14; H, 4.49; N, 8.14%]。

実施例 16

(a) N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

テトラヒドロフラン (3 ml) 中 N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-ホルミル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド (0.1 g、実施例 17) の搅拌溶液を、0 において、ジエチルエーテル中臭化メチルマグネシウム (0.11 ml, 3 M) 溶液と処理した。混合液を、室温まで暖め、次いで、2 時間搅拌した。反応混合液を、水 (15 ml) により反応停止し、次いで、酢酸エチル (15 ml) で抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (2:1, v/v) の混合液で溶出するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m.p. 206 - 211 の表題化合物 (68 mg) を得た。[元素分析：-C, 55.07; H, 4.00; N, 7.92% . C₂₃H₁₉C₁₂N₃O₄Sについての計算値：-C, 54.77; H, 3.80; N, 8.33%]。

(b) 実施例 16 (a) と同様の方法で進行させるが、塩化イソプロピルマグネシウムを用いて、N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを製造した。

実施例 17

N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-ホルミル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

ジメチルホルムアミド中 N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボキサミド (0.518 g、実施例 18) の搅拌溶液を、0 において、水素化ナトリウム (0.136 g) と処理した。混合液を、15 分間搅拌し、次いで、-40 まで冷却し、そして塩化4-トルエンスルホニル (0.325 g) と処理した。反応混合液を、90 分間かけて、徐々に、-20 まで暖め、次いで、水 (20 ml) により反応停止し、次いで、酢酸エチル (25 ml) で3回抽出した。合せた抽出液を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発して、さらなる精製なしに使用される、白色固体、m.p. 245 の表題化合物 (800 mg) を得た。[元素分析：-C, 53.91; H, 3.34; N, 8.30% . C₂₂H₁₅C₁₂N₃O₄Sについての計算値：-C, 54.11; H, 3.10; N, 8.60%]。

実施例 18

N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボキサミド

ジメチルホルムアミド (10 ml) の搅拌溶液を、窒素下、0 において、オキシ塩化リン (0.6 ml) と処理した。0 で30 分間搅拌後、混合液を、ジメチルホルムアミド (5 ml) 中 N-(3,5-ジクロロ-4-イソブチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド [1.55 g、実施例 1 (b g)] の溶液と処理した。次いで、その混合

10

20

30

40

50

液を、40において45分間加熱し、次いで、室温まで冷却し、そして、酢酸エチル(25ml)と飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50ml)間で分配した。有機相を、水(75ml)で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:2, v/v)の混合液で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物(0.53g)を得た。[元素分析:-C, 53.83; H, 2.99; N, 12.31%. C₁₅H₉C₁₂N₃O₂についての計算値:-C, 53.92; H, 2.71; N, 12.57%]。

実施例19

1 - ベンジル - 4 - [3 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - ピロリジン - 2 - オン

10

テトラヒドロフラン中水素化ナトリウム(0.013g)溶液を、アルゴン下で、乾燥テトラヒドロフラン中4-[3-メチル-1-(3-フェニル-プロピル)-1H-インドール-6-イル]-ピロリジン-2-オン(0.184g, 実施例20)と臭化ベンジル(0.094g)の溶液と処理した。混合液を、室温まで暖め、次いで、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(0.05g)と処理した。室温で一夜攪拌した後、溶液を、酢酸エチル(15ml)と1N塩酸(15ml)間で分配した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、溶出液として酢酸エチルとヘキサン(3:7, v/v)の混合液を用いるシリカの調製用レーキクロマトグラフィーにかけて、オイル状の表題化合物(0.18g)を得た。[元素分析:-C, 79.16; H, 6.98; N, 6.14%. C₂₉H₃₀N₂O·H₂Oについての計算値:-C, 79.04; H, 7.33; N, 6.36%]。

20

実施例20

4 - [3 - メチル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - ピロリジン - 2 - オン

メタノール(100ml)中3-(3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-イル)-3-ニトロメチル-プロピオン酸メチル(0.296g, 引用実施例38)溶液を、アルゴン下で、過剰のRaney^Rニッケルで処理した。アルゴン雰囲気を、1気圧における水素によって置換し、次いで、混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を、セライトを通して濾過した。濾液を蒸発し、そして残渣の粗3-(3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-イル)-3-アミノメチル-プロピオン酸メチルを、水酸化ナトリウム溶液(15ml, 1N)中に溶解した。室温で1時間攪拌後、反応混合液を、酢酸エチル(15ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、溶出液として酢酸エチルとヘキサン(1:1, v/v)の混合液を用いるシリカの調製用レーキクロマトグラフィーにかけて、オイル状の表題化合物(0.198g)を得た。NMR(CDCl₃): 2.05-2.15(m); 2.30(s); 2.55-2.60(m); 2.65-2.70(m); 2.85-2.95(m); 3.30-3.40(m); 3.60-3.70(m); 3.90-4.00(m); 4.40-4.60(m); 6.80-7.40(m). M⁺ 332.1941.

30

実施例21

1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール

40

テトラヒドロフランとメタノールの混合液(20ml, 1:1, v/v)中シス-およびトランス-[1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-6-(1-フェニル-2-ピリジン-4-イル-ビニル)-1H-インドール(70mg, 実施例22)溶液を、活性炭担持の6%パラジウム存在下、水素雰囲気下で、45-50で加熱し、次いで、一夜、室温で攪拌した。混合液を、セライトを通して濾過し、次いで、蒸発した。残渣を、hydroperosilic acidカラム(250×20ml, 8ミクロン)を用い、そして0.1%水酸化アンモニウムで溶出する高速液体クロマトグラフィーにかけて、オイル状の表題化合物(13mg)を得た。NMR(CDCl₃): 2.30(s, 3H), 3.50

. 3 . 0 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 4 . 3 0 - 4 . 4 0 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 6 . 8 0 - 7 . 5 0 (m , 1 3 H) , 8 . 3 0 - 8 . 3 5 (m , 2 H) , 8 . 5 0 (b s , 2 H) .

実施例 2 2

シス - およびトランス - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ビニル) - 1 H - インドール

ベンゼン (1 . 5 m l) 中 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル) エチル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール (5 0 m g , 実施例 2 3) の攪拌溶液を、 0 °C において 4 - トルエンスルホン酸 (4 2 m g) と処理した。 0 °C で 2 0 分間攪拌後、反応混合液を、酢酸エチル (1 0 m l) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1 0 m l) 間に分配した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発して、黄色固体の表題化合物 (4 5 m g) を得た。 [元素分析 : - C , 8 2 . 4 2 % ; H , 6 . 2 0 % ; N , 6 . 3 0 % . C₃₀H₂₆N₂O · 0 . 5 H₂O についての計算値 : - C , 8 1 . 9 6 % ; H , 6 . 2 0 % ; N , 6 . 3 8 %]。

N M R (C D C l₃) : [3 : 1 , トランス : シス異性体] 2 . 3 0 と 2 . 3 2 (s , 3 H) ; 3 . 7 8 と 3 . 7 9 (s , 3 H) ; 5 . 0 5 と 5 . 0 7 (s , 2 H) ; 6 . 7 0 - 6 . 9 5 , 6 . 9 5 - 7 . 0 5 , 7 . 1 0 - 7 . 2 5 および 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (m , 1 1 H) ; 8 . 3 5 (b s , 2 H) .

実施例 2 3

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル) エチル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール

テトラヒドロフラン (3 m l) 中 4 - メチルピリジン (6 0 m g) の攪拌溶液を、窒素下、 - 7 8 °C で、ヘキサン中 n - プチルリチウム溶液 (0 . 3 8 5 m l) を滴下して処理した。 3 0 分後、テトラヒドロフラン (3 m l) 中 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - 1 - フェニルメタノン (2 0 0 m g , 実施例 2 4) 溶液を添加し、そして混合液を、 - 7 8 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで暖め、次いで、一夜攪拌した。反応混合液を、水 (1 5 m l) により反応停止し、次いで、酢酸エチル (1 5 m l) で 3 回抽出した。合わせた抽出液を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (濃度勾配 , 1 : 3 ~ 3 : 1 , v / v) の混合液で溶出するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物 (1 1 5 m g) を得た。 [元素分析 : - C , 7 9 . 5 % ; H , 6 . 3 0 % ; N , 6 . 1 0 % . C₃₀H₂₈N₂O₂ · 0 . 2 5 H₂O についての計算値 : - C , 7 9 . 5 % ; H , 6 . 3 4 % ; N , 6 . 1 8 %]。 N M R (C D C l₃) : 2 . 3 0 (s , 3 H) ; 3 . 5 - 3 . 7 (m , 2 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) ; 5 . 0 5 (s , 2 H) ; 6 . 7 5 - 7 . 5 5 (m) , 8 . 1 5 - 8 . 2 0 (m , 2 H) .

実施例 2 4

[1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - フェニルメタノン

テトラヒドロフラン (5 5 m l) 中 N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド (2 . 2 1 5 g , 実施例 2 5) の攪拌溶液を、テトラヒドロフラン中塩化フェニルマグネシウム (9 . 8 3 m l , 2 M) 溶液と処理した。溶液を、 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで、氷と 1 N 塩酸の混合液 (1 0 m l) に注入し、次いで、酢酸エチル (5 0 m l) と水 (5 0 m l) 間に分配した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (1 : 2 , v / v) の混合液で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、黄色固体、m . p . 1 4 6 - 1 4 7 °C の表題化合物 (2 . 0 5 g) を得た。 [元素分析 : - C , 8 0 . 8 0 % ; H , 6 . 0 0 % ; N , 3 . 8 0 % . C₂₄H₂₁N O₂ についての計算値 : - C , 8 1 . 1 0 % ; H , 5 . 9 6 % ; N , 3 . 9 4 %]。

実施例 2 5

N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - N - メチル - 1 H - インド

10

20

30

40

50

一ル - 6 - カルボキサミド

クロロホルム(90ml)中、塩化1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボニル[2.8g, 引用実施例42(b)]の搅拌溶液を、0において、N,O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(0.982g)およびピリジン(1.55ml)と処理した。溶液を、室温で1時間搅拌し、次いで、蒸発した、残渣を、ジクロロメタン(100ml)と食塩水(50ml)間に分配した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:2, v/v)の混合液で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(2.8g)を得た。

実施例26

10

(a) 1-ベンジル-N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

トルエンとテトラヒドロフランの混合液(20ml, 1:1, v/v)中、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジン-N-オキシド(0.501g, 国際特許出願公開No.WO 92/12961明細書に記載のように調製された)の溶液を、トリメチルアルミニウム(2.8ml)と処理した。外界温度で1時間搅拌後、混合液を、乾燥テトラヒドロフラン(25ml)中塩化1-ベンジル-3-メチル-1H-インダゾールカルボニル(0.16g, 引用実施例42(a))の溶液を滴下して処理した。搅拌を、外界温度で2時間継続し、次いで、混合液を、90で12時間加熱した。反応混合液を、室温まで冷却し、次いで、水(15ml)中に注入し、次いで、酢酸エチル(45ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、溶出液として酢酸エチルとヘキサン(2:1, v/v)の混合液を用いるシリカの調製用レーキロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物(0.071g)を得た。[元素分析: -C, 58.03; H, 3.78; N, 12.60%. C₂₁H₁₆C₁₂N₄O₂·0.5H₂Oについての計算値: -C, 57.79; H, 3.93; N, 12.85%]。

(b) 実施例26(a)と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンと引用実施例42(e)を用いて、白色固体、m.p. 213-214のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミドを製造した。[元素分析: -C, 59.47; H, 4.21; N, 12.24%. C₂₂H₁₈C₁₂N₄O₂·0.25H₂Oについての計算値: -C, 59.25; H, 4.18; N, 12.57%]。NMR(CDCl₃): 2.60(s, 3H); 3.70(s, 3H); 5.50(s, 2H); 6.70-6.80および7.10-7.20(m, 4H); 7.60-7.65, 7.70-7.75および8.00-8.05(m, 3H); 8.50(bs, 2H).

実施例27

30

(a) N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニオ)-4-メトキシ-2-メトキシメチル-ベンズオキサゾール-6-カルボキサミド

乾燥ジメチルホルムアミド(40ml)中、4-アセチルアミノ-3,5-ジクロロ-ピリジンN-オキシド(0.64g)の搅拌溶液に、窒素下、室温で、水素化ナトリウム(2.15g, 鉛油中60%分散液)を滴下して処理した。1.5時間搅拌後、淡黄色溶液を、乾燥ジメチルホルムアミド(15ml)中塩化4-メトキシ-2-メトキシメチル-ベンズオキサゾール-6-カルボニル[引用実施例42(c), 4-メトキシ-2-メトキシメチル-ベンズオキサゾール-6-カルボン酸0.68gから調製]の溶液と、反応温度を約10に維持しながら処理した。反応混合液を、室温まで暖め、次いで、室温で18時間放置し、次いで、ピペリジン(1ml)と処理し、次いで、室温で24時間放置した。混合液を蒸発し、そして残渣の暗褐色オイルを、酢酸エチルと処理し、次いで、濾過した。濾液を、シリカ(1g)で処理し、次いで、蒸発した。残渣を、最初にジクロロメタンで溶出し、次いで、ジクロロメタンとメタノール混合液(49:1, v/v)で溶出し、次いで、ジクロロメタンとメタノール混合液(25:1, v/v)で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにかけた。所望の生成物を含有する画分を合体し、そ

40

50

して蒸発し、次いで、得られる白色固体をジエチルエーテルで洗浄して、白色固体、m.p. 199 - 202 の表題化合物 (0.44 g) を得た。[元素分析：-C, 48.26；H, 3.43；N, 10.83%。計算値：-C, 48.22；H, 3.29；N, 10.55%]。

(b) 実施例 27 (a) と同様の方法で進行させるが、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンと引用実施例 42 (d) を用いて、トルエンから再結した無色固体、m.p. 186 - 189 のN-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-カルボキサミドを製造した。

引用実施例 1

(a) 7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリル 10

ジクロロメタン (120 ml) とジイソプロピルエチルアミン (12.5 ml) の混合液中、7-メトキシ-2-メトキシメチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 [10.6 g, 引用実施例 2 (a)] の攪拌溶液を、テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾル-1-イル-N,N,N',N'-ビス(テトラメチレン)ウロニウム (uronium) (15.4 g) と処理した。2時間攪拌後、反応混合液を蒸発した。残渣をトルエンと処理し、そして真空濃縮して、さらなる精製なしに使用される表題化合物を得た。

(b) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (b) を用いて、7-メトキシ-2-フェニル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。 20

(c) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (c) を用いて、7-メトキシ-2-フェネチル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(d) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (d) を用いて、2-ベンジル-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(e) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (e) を用いて、7-メトキシ-2-(1-フェニルエチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (RS)-1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(f) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (f) を用いて、7-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。 30

(g) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (g) を用いて、2-(シクロヘキシル-フェニルメチル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (RS)-1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(h) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (h) を用いて、2-(1,2-ジフェニルエチル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (RS)-1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(i) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (i) を用いて、7-メトキシ-2-(2-フェニルプロピル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (RS)-1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。 40

(j) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (j) を用いて、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(k) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (k) を用いて、7-メトキシ-2-(1-フェニルブチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 (RS)-1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。

(l) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (l) を用いて、2-(4-ブロモベンジル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸 1'-ベンゾトリアゾリルを製造した。 50

(m) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (m) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 1 - フェニル - プロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 (R S) - 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(n) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (n) を用いて、
2 - (4 - シアノベンジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(o) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (o) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (4 - { 3 - ピリジル } ベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(p) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (p) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(q) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (q) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (メトキシ - フェニル - メチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 (R S) - 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(r) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (r) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(s) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (s) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(t) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (t) を用いて、
2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(u) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (u) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(v) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (v) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(w) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (w) を用いて、
2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(x) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (x) を用いて、
2 - ベンジル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(y) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (y) を用いて、
2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(z) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (z) を用いて、
2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(aa) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (aa) を用いて、
2 , 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(ab) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (ab) を用いて、
2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(ac) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (ac) を用いて、
1 - シクロヘキシリメチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' -

10

20

30

40

50

ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a d) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 1 (b) を用いて、1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a e) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (c) を用いて、1 - (2 - シクロヘキシル)エチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a f) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (d) を用いて、1 - (3 - シクロヘキシル)プロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a g) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (e) を用いて、1 - ヘプチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a h) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 1 (d) を用いて、1 - シクロヘプチルメチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a i) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 1 (a) を用いて、1 - (6, 6 - ジメチル - ビシクロ [3.1.1.]ヘプト - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a j) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (f) を用いて、1 - (3 - フェニル)ブチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a k) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (g) を用いて、1 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a l) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (h) を用いて、1 - (4 - メチルスルホニルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a m) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (i) を用いて、1 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル)メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a n) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (j) を用いて、3 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル)メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a o) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (k) を用いて、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a p) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (l) を用いて、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフルフリル)メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a q) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (m) を用いて、3 - メチル - 1 - (4 - トルエンスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a r) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (n) を用いて、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a s) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 6 (a) を用いて、8 - メトキシ - 2 - n - プロピルキノリン - 5 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a t) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 8 (b) を用い

10

20

30

40

50

て、3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a u) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 2 を用いて、1 - プチルオキシカルボニル - 3 - メチル - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a v) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 7 を用いて、1 - ベンジル - 3 - メチル - 1 H - インドリン - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

(a w) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、1 H - インドール - 6 - カルボン酸を用いて、1 H - インドール - 6 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。 10

(a x) 引用実施例 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 (a c) を用いて、7 - メトキシ - 2 - n - プロピル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 1' - ベンゾトリアゾリルを製造した。

引用実施例 2

(a) 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メタノール (100 ml) 中 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [12.12 g, 引用実施例 3 (a)] 溶液を、2 M 水酸化ナトリウム (48 ml) と処理した。得られる混合液を、50℃に加熱し、次いで、この温度で 6 時間攪拌した。反応混合液を、その最初の容量の半分まで濃縮し、次いで、1 M 塩酸 (98 ml) と処理した。その溶液を氷浴中で冷却し、そして得られる固体を濾過し、次いで、一夜、高真空中で乾燥して、固体の表題化合物 (11.0 g)を得た。M⁺ 236. この材料は、さらなる精製なしに使用された。 20

(b) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (b) を用いて、白色固体の 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 268.

(c) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (c) を用いて、白色固体の 7 - メトキシ - 2 - フェネチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR {(¹³CD₃)₂SO} : 3.10 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H). 30

(d) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (d) を用いて、固体の 2 - ベンジル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR {(¹³CD₃)₂SO} : 4.00 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H).

(e) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (e) を用いて、(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルエチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 296. 40

(f) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (f) を用いて、7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 312.

(g) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (g) を用いて、黄褐色固体の (RS) - 2 - (シクロヘキシル - フェニル - メチル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

(h) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (h) を用いて、(RS) - 2 - (1, 2 - デジフェニルエチル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 372.

(i) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (i) を用いて、(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルプロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 50

4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 1.20 (d, 3H), 3.50 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 4H), 7.69 (d, 1H)、12.10 (bs, 1H) .

(j) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (j) を用いて、7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェノキシメチル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 328 .

(k) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (k) を用いて、(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルブチル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 324 .

(l) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (l) を用いて、2 - (4 - ブロモベンジル) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 3.90 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.75 (d, 1H) .

(m) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (m) を用いて、(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 1 - フェニル - プロピル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 340 .

(n) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 14 を用いて、2 - (4 - シアノベンジル) - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 4.00 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.75 (d, 1H) .

(o) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 15 を用いて、2 - メトキシ - 2 - (4 - {3 - ピリジル} ベンジル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 3.95 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.45 (d, 3H), 7.70 (d, 3H), 8.05 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H)、8.85 (d, 1H) .

(p) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (n) を用いて、7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシベンジル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 312 .

(q) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (o) または引用実施例 12 を用いて、(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (メトキシ - フェニル - メチル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 312 .

(r) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (p) を用いて、7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) メチル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

(s) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 13 を用いて、7 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

(t) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (q) を用いて、固体の2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 1.36 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.50 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H) .

(u) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (r) を用いて、白色固体の7 - メトキシ - 2 - メチル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 206 .

(v) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (s) を用いて、固体の7 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン

酸を製造した。M⁺ 2 9 8 .

(w) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (t) を用いて、固体の2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H).

(x) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (u) を用いて、2 - ベンジル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 2 5 2 .

(y) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 5 を用いて、2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 2 7 4 .

(z) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 6 を用いて、2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

(a a) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 7 を用いて、2 , 7 - ジメトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。M⁺ 2 2 2 .

(a b) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (v) を用いて、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。[元素分析：- C, 62.06；H, 5.21；N, 12.05%。計算値：- C, 62.07；H, 5.17；N, 12.07%]。

(a c) 引用実施例 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (x) を用いて、7 - メトキシ - 2 - n - プロピル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸を製造した。

引用実施例 3

(a) 7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

メタノール (150 ml) 中 3 - (1 - イミノ - 2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル [15.7 g, 引用実施例 4 (a)] 溶液を、1 M 塩酸 (62.6 ml)、次に次亜塩素酸ナトリウム溶液 (32.3 ml, 13%) と処理した。次亜塩素酸ナトリウム溶液のさらなる分量を、出発材料がすべて消費されるまで添加した。3 - (1 - クロロイミノ - 2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを含有する溶液を、水中炭酸ナトリウム (8.62 g) の飽和溶液により処理した。次いで、混合液を、1時間還流し、次いで、室温まで冷却し、次いで、水で希釈し、そしてクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (1:1, v/v) の混合液で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、固体の表題化合物 (13.0 g)を得た。M⁺ 2 5 0 . NMR (CDCl₃) : 3.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.78 (s, 2H); 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H) .

(b) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (b) を用いて、固体の7 - メトキシ - 2 - フェニル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 4.00 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 10.69 (bs, 1H) .

(c) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (c) を用いて、白色固体の7 - メトキシ - 2 - フェネチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.95 (bs, 1H) .

(d) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (d) を用いて、

10

20

30

40

50

2 - ベンジル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.97 (bs, 1H).

(e) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(e)を用いて、
(RS)-7-メトキシ-2-(1-フェニルエチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 1.88 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.44 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H). 10

(f) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(f)を用いて、
7-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.90 (bs, 1H).

(g) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(g)を用いて、
(RS)-2-(シクロヘキシリ-フェニル-メチル)-7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 0.80 - 1.40 (m, 5H), 1.6 (m, 5H), 2.4 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 10.1 (bs, 1H). 20

(h) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(h)を用いて、
固体の(RS)-2-(1,2-ジフェニルエチル)7-メトキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.40 (dd, J = 15および8.5 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 15および7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.43 (dd, J = 8.5および7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.00 - 7.30 (m, 10H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.93 (bs, 1H). 30

(i) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(i)を用いて、
(RS)-7-メトキシ-2-(2-フェニルプロピル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 1.38 (d, 3H), 3.22 (d, 2H), 3.36 - 3.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.70 (d, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 5H), 7.81 (d, 1H), 9.65 (bs, 1H).

(j) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(j)を用いて、
7-メトキシ-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H). 40

(k) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(k)を用いて、
(RS)-7-メトキシ-2-(1-フェニルブチル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.3 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.90 (bs, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.23 (dd, J = 9および7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.90 (bs, 1H).

(l) 引用実施例3(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(l)を用いて、 50

固体の 2 - (4 - ブロモベンジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 3.90 (s , 3 H) , 4.06
 (s , 3 H) , 4.25 (s , 2 H) , 6.70 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.19 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.45 (d , J = 8 Hz , 2 H) , 7.83 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 10.04 (bs , 1 H) .

(m) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (m) を用いて、
(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 1 - フェニル - プロピル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 2.39
 (m , 1 H) , 2.73 (m , 1 H) , 3.31 (s , 3 H) , 3.39 (s , 2 H) , 10
 3.91 (s , 3 H) , 4.10 (s , 3 H) , 4.50 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 6.70 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.30 (m , 5 H) , 7.84 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

(n) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (n) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 3.92 (s , 3 H) , 4.02 (s
 , 3 H) , 4.03 (s , 3 H) , 4.79 (s , 2 H) , 6.62 (d , J = 9 Hz ,
 1 H) , 6.92 (m , 2 H) , 7.24 (m , 1 H) , 7.30 (m , 1 H) , 7.78 (d , J = 9 Hz , 1 H) , 10.58 (bs , 1 H) .

(o) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (o) を用いて、
(RS) - 7 - メトキシ - 2 - (メトキシ - フェニル - メチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 20

(p) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (p) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 3.95 (s , 3 H) , 3.96
 (s , 3 H) , 4.07 (s , 3 H) , 5.47 (s , 2 H) , 6.71 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 6.82 - 7.05 (m , 3 H) , 7.10 (m , 1 H) , 7.90 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

(q) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (q) を用いて、
黄褐色固体の 2 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 30

(r) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (r) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 2.65 (s , 3 H) , 3.96 (s , 3 H) , 4.07
 (s , 3 H) , 6.68 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.80 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

.

(s) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (s) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 3.95 (s , 3 H) , 4.10 (s , 3 H) , 5.40
 (s , 2 H) , 6.73 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.05 (m , 3 H) , 7.73 (m , 2 H) , 7.90 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

(t) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (t) を用いて、
固体の 2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 1.73 (m , 2 H) , 1.85 (m , 2
 H) , 2.00 (m , 2 H) , 2.16 (m , 2 H) , 3.31 (m , 1 H) , 3.98
 (s , 3 H) , 4.08 (s , 3 H) , 6.70 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.80 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 10.10 (bs , 1 H) .

(u) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (u) を用いて、
2 - ベンジル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。 NMR (CDCl₃) : 3.90 (s , 3 H) , 4.33 (s , 2 H) , 7.20 - 7.40
 (m , 5 H) , 7.82 (d , J = 7.6 Hz , 1 H) , 7.93 (d , J = 7.6 Hz , 50

1 H) , 1 0 . 0 2 (b s , 1 H) .

(v) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (v) を用いて、
m . p . 1 2 4 - 1 2 6 の 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを製造した。[元素分析：- C , 53.89 ; H , 5.11
; N , 9.625 % . 計算値：- C , 55.21 ; H , 5.35 ; N , 9.90 %]。

(w) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (w) を用い、そして中間体 1 - プロモ - 3 - (シクロプロピル - クロロイミノ - メチルアミノ) - 4 - メトキシベンゼンを単離し、次いで、炭酸カリウムと処理することによって、薄茶色固体、
m . p . 1 8 5 の 4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾールを製造した。
10

(x) 引用実施例 3 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 (x) を用いて、
7 - メトキシ - 2 - n - プロピル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを
製造した。

引用実施例 4

(a) 3 - (1 - イミノ - 2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル
方法 A : 4 - トルエンスルホン酸一水和物 (17.8 g) を、100 4 時間、真空下で
加熱し、次いで、室温まで冷却し、そしてメトキシ - アセトニトリル (7.4 g) とともに処理した。得られる混合液を、180 に加熱し、そしてこの温度で 4 時間攪拌した。反応混合液を、室温まで冷却
し、次いで、クロロホルムで希釈し、次いで、1 M 水酸化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素
ナトリウムおよび食塩水を用いて、連続して洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウム上で
乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ヘキサンと酢酸エチル (4 : 1 , v / v) の混合液、
次いで、ヘキサンと酢酸エチル (1 : 1 , v / v) の混合液、そして最後に、酢酸エチル
とトリエチルアミン (50 : 1 , v / v) 混合液で溶出するシリカのフラッシュクロマト
グラフィーにかけて、固体の 表題化合物 (15.79 g)を得た。M⁺ 252. NMR (CDCl₃) : 3.48 (b s , 3 H) , 3.90 (b s , 6 H) , 4.20 (b s ,
2 H) , 4.95 (b s , 1 H) , 6.92 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.60 (b s ,
1 H) , 7.77 (d , J = 8 Hz , 1 H) .
20

方法 B : ブタン - 2 - オン (256 ml) 中、2 - メトキシアセトイミド酸メチル (36
. 5 g , 対応する塩酸塩 [C.G.Bakker et al., Rec.Trav.Chim.Pays-Bas, 1981, 100, page 1
3 の操作にしたがって調製] を水酸化ナトリウム水溶液と処理することによって調製され
た) および 3 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル (64.1 g) の溶液を、窒素雰囲
気下で 3.5 時間攪拌しながら還流下で加熱し、次いで、2 - メトキシアセトイミド酸メ
チル (36.5 g) の追加量を添加した。さらに 4 時間還流下で加熱後、反応混合液を、
18 時間外界温度に放置し、次いで、減圧濃縮した。残渣の褐色オイルを、シクロヘキサン (100 ml) と処理し、そして蒸発した。残渣オイルを、シクロヘキサンと酢酸エチル
(150 ml , 7 : 3 , v / v) の混合液に溶解し、そして 50 に加熱した。若干の
3 - (1 - イミノ - 2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルの種晶
を添加し、次いで、混合液を、攪拌しながら外界温度まで冷却した。得られる固形物を濾
過によって回収し、次いで、少量のシクロヘキサンと酢酸エチル (7 : 3 , v / v) 混合
液で洗浄し、そして乾燥して、表題化合物 (62.72 g)を得た。
30

(b) 引用実施例 4 (a) 、方法 A と同様の方法で進行させるが、ベンゾニトリルを用い
て、黄褐色固体の 3 - (イミノ - フェニル - メチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 3.85 (s , 3 H) , 3.86 (s , 3 H)
, 6.94 (b d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.45 (m , 3 H) , 7.65 (s , 1
H) , 7.75 (m , 2 H) , 7.90 (b s , 1 H) .
40

(c) 引用実施例 4 (a) 、方法 A と同様の方法で進行させるが、ヒドロシナモンニトリ
ルを用いて、黄褐色固体の 3 - (1 - イミノ - 3 - フェニル - プロピルアミノ) - 4 - メ
トキシ安息香酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 2.65 (b t , 2 H) ,
3.10 (b t , 2 H) , 3.90 (s , 6 H) , 4.34 (b s , 1 H) , 6.90 (

d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 7.52 (bs, 1 H), 7.74 (dd, J = 8 および 1 Hz, 1 H).

(d) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、フェニルアセトニトリルを用いて、固体の 3 - (1 - イミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ 298.

(e) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シアノ化 - メチルベンジルを用いて、(R S) - 3 - (1 - イミノ - 2 - フェニル - プロピルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ 312.

(f) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、4 - メトキシフェニルアセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - {4 - メトキシフェニル} - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ 328.

(g) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シアノ化 - シクロヘキシリルベンジルを用いて、橙色固体の (R S) - 3 - (2 - シクロヘキシリル - 1 - イミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ H 381.

(h) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、2, 3 - ジフェニルブロピオニトリルを用いて、固体の (R S) - 3 - (2, 3 - ジフェニル - 1 - イミノ - ブロピルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。

(i) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、3 - フェニルブチロニトリルを用いて、(R S) - 3 - (1 - イミノ - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。NMR (CDCl₃) : 1.43 (d, 3 H), 2.60 (d, 2 H), 3.26 - 3.39 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.20 (bs, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 5 H), 7.42 (bs, 1 H), 7.75 (dd, 1 H).

(j) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、4 - メトキシフェノキシ - アセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - {4 - メトキシフェノキシ} - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。NMR (CDCl₃) : 3.79 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.74 (bs, 2 H), 5.00 (bs, 1 H), 6.80 - 7.00 (m, 5 H), 7.60 (bs, 1 H), 7.78 (dd, J = 8 および 1 Hz, 1 H).

(k) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、 - プロピルフェニルアセトニトリルを用いて、(R S) - 3 - (1 - イミノ - 2 - フェニル - ペンチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ H 341.

(l) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、4 - プロモフェニルアセトニトリルを用いて、黄褐色固体の 3 - (2 - {4 - プロモフェニル} - 1 - イミノ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。M⁺ H 378. NMR (CDCl₃) : 3.70 (s, 2 H), 3.90 (d, 6 H), 4.35 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.30 (d, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.75 (d, 1 H).

(m) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、4 - メトキシ - 2 - フェニルブチロニトリルを用いて、(R S) - 3 - (1 - イミノ - 4 - メトキシ - 2 - フェニル - ブチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。NMR (CDCl₃) : 2.10 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 3.35 (bs, 3 H), 3.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.85 (bs, 6 H), 4.25 (bs, 2 H), 6.90 (bd, J = 8 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H).

(n) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、2 - メトキシフェニル - アセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - {2 - メトキシフェニル} - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。

(o) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、メトキシ - フェニルア

10

20

30

40

50

セトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。

(p) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、(2 - メトキシフェノキシ) アセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - { 2 - メトキシフェノキシ } - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。M⁺ 344 .

(q) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、イソ - ブチロニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 1.29 (d , J = 6 Hz , 6 H) , 2.60 (m , 1 H) , 2.88 (bs , 6 H) , 4.33 (bs , 1 H) , 6.89 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 7.50 (bs , 1 H) , 7.72 (dd , J = 8 Hz , 1 H) .

(r) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、アセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。M⁺ 222 .

(s) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、フェノキシ - アセトニトリルを用いて、3 - (1 - イミノ - 2 - フェノキシ - エチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。M⁺ 314 .

(t) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シクロペンタンカルボニトリルを用いて、固体の3 - (シクロペンチル - イミノ - メチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 1.54 - 2.10 (m , 8 H) , 2.75 (m , 1 H) , 3.86 (bs , 6 H) , 4.30 (bs , 1 H) , 6.88 (bd , J = 8 Hz , 1 H) , 7.53 (bs , 1 H) , 7.73 (d , J = 8 Hz , 1 H) .

(u) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、フェニルアセトニトリルと 3 - アミノ安息香酸メチルを用いて、黄褐色固体の3 - (2 - フェニル - 1 - イミノ - エチルアミノ) 安息香酸メチルを製造した。M⁺ 312 .

(v) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シアノ化シクロプロピルと 3 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチルを用いて、無色固体の3 - (シクロプロピル - イミノ - メチルアミノ) 安息香酸メチルを製造した。

(w) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シアノ化シクロプロピルと 5 - プロモ - 2 - メトキシアニリン (引用実施例 50) を用いて、1 - プロモ - 3 - (シクロプロピル - イミノ - メチルアミノ) - 4 - メトキシベンゼンを製造した。

(x) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、シアノ化プロピルを用いて、3 - (プロピル - イミノ - メチルアミノ) - 4 - メトキシ安息香酸メチルを製造した。

(y) 引用実施例 4 (a)、方法 A と同様の方法で進行させるが、3 - アミノ - 4 - メトキシサリチル酸 (引用実施例 8 (b)) を用いて、白色固体、m.p. 104 - 106 の4 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - ベンズオキサゾール - 7 - カルボン酸メチルを製造した。

引用実施例 5 (a) および 6 (a)

2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルおよび2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

0 に冷却した、ジメチルホルムアミド (1 ml) 中水素化ナトリウム (0.55 g , 鉛油中 60 % 分散液) の懸濁液を、ジメチルホルムアミド (34 ml) 中 2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [3.61 g , 引用実施例 3 (t)] の溶液と処理した。得られる混合液を、40 分間攪拌し、次いで、ヨードメタン (0.82 ml) と処理した。反応混合液を、4 で 2 日間放置させ、次いで、ジエチルエーテルで希釈し、次いで、食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。その残渣を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カ

10

20

40

50

ルボン酸メチル (3.18 g) [NMR (CDCl_3) : 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)] ; および 2 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.37 g) [$M^+ 288$, NMR (CDCl_3) : 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.92 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)] を得た。

(5b) 同様の方法で進行させるが、溶媒としてのテトラヒドロフランとともに 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸メチル (引用実施例 52) を用いて、橙褐色固体の 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸メチル を製造した。 10

引用実施例 7

2 , 7 - ジメトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

2 , 3 - ジアミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル [0.5 g, 引用実施例 8 (a)]、酢酸 (0.15 ml) およびテトラメトキシメタン (0.53 ml) の混合液を、80 で 40 分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合液を、メタノール (3.6 ml)、1 N 水酸化ナトリウム (2.55 ml) および水 (8 ml) の混合液で希釈した。得られる沈殿物を濾過し、次いで、短い濾過用シリカゲルカラムを通過させて、黄褐色固体の表題化合物 (0.49 g) を得た。 $M^+ 236$. NMR (CDCl_3) : 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 9.48 (bs, 1H). 20

引用実施例 8

(a) 2 , 3 - ジアミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル

エタノール (100 ml) 中 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル (1.84 g, 引用実施例 9) の溶液を、炭素担持 10% パラジウム (0.2 g) と処理した。得られる懸濁液を、水素 3 気圧下で 3 時間攪拌した。次いで、触媒を、濾過によって除去し、濾液を蒸発して、さらなる精製なしに使用される、黒色固体の表題化合物 (1.6 g) を得た。 $M^+ 196$.

(b) 引用実施例 8 (a) と同様の方法で進行させるが、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル (引用実施例 51) と溶媒として酢酸エチルを用いて、白色固体、m.p. 72 - 74 の 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル を製造した。 30

引用実施例 9

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル

トルエン (20 ml) に溶解した 2 - カルボキシ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル (3.43 g, 引用実施例 10) の溶液を、塩化チオニル (1.5 ml)、次いで、ジメチルホルムアミド (0.015 ml) と処理した。得られる溶液を、還流温度で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、そして蒸発した。残渣を、アセトン (20 ml) に溶解し、そして氷浴中で冷却した水 (20 ml) 中アジ化ナトリウム (1.3 g) 溶液に添加した。混合液を、1 時間攪拌し、次いで、水で希釈した。得られる沈殿物を、濾過によって回収した。この固体を、t - ブタノールと水 (20 ml, 9:1) 混合液に溶解し、そして徐々に還流温度まで加熱し、そしてこの温度で 1 時間維持した。溶液を、室温まで冷却し、そして蒸発した。残渣を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (1.8 g) を得た。 $M^+ H 227$. NMR {($\text{CD}_3)_2\text{SO}$ } : 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.1 (bs, 2H), 7.96 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H). 40

引用実施例 10

2 - カルボキシ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル

0 に冷却した、メタノール (160 ml) 中 3 - ニトロ - 4 - メトキシフタル酸 (25 50

. 1 g , 引用実施例 1 1) の溶液を、塩化水素ガスで飽和し、次いで、4 で 2 日間放置した。次いで、反応混合液を、水で希釈し、そしてエーテルで抽出した。エーテル抽出液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。炭酸水素塩洗浄水を酸性にして、次に、エーテルで抽出した。これらのエーテル抽出液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、クロロホルムとメタノール混合液から再結して、表題化合物 (3 . 4 2 g) を得た。M⁺ 2 5 5 . N M R { (C D₃)₂ S O } : 3 . 8 5 (s , 3 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 7 . 5 5 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) .

再結母液をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけた後に、表題化合物のさらなる量 (3 . 5 4 g) を得た。

10

引用実施例 1 1

3 - ニトロ - 4 - メトキシフタル酸

4 - メトキシフタル酸 (2 1 . 5 g) を、発煙硝酸 (7 5 m l) を滴下処理した。得られる混合液を 6 0 に加熱し、そして 1 5 分間攪拌して、反応混合液を均質にした。この溶液を、次に、室温まで冷却し、水で希釈した。混合液を、ジエチルエーテルで抽出した。合体した抽出液を、食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発して、黄褐色固体の表題化合物 (2 5 . 1 g) を得た。M⁺ 2 4 1 .

引用実施例 1 2

7 - メトキシ - 2 - (- メトキシベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

20

クロロホルム (1 0 m l) 中 - メトキシフェニル酢酸 (0 . 5 9 6 g) 溶液を、ジメチルホルムアミド (1 0 μ l) 次いで、塩化チオニル (0 . 5 2 m l) と処理した。反応混合液を、外界温度で 2 時間攪拌し、次いで、蒸発した。残渣を、クロロホルム (4 m l) に溶解し、そして溶液を、クロロホルム (6 m l) とトリエチルアミン (1 m l) 混合液中、2 , 3 - ジアミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル [0 . 3 5 2 g , 引用実施例 8 (a)] の攪拌溶液に添加した。1 時間攪拌した後、混合液を、エーテルと、次に水と処理した。有機相を炭酸水素ナトリウム、次いで、食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸 (8 m l) に溶解し、溶液を、8 0 で 1 . 5 時間加熱した。溶液を、外界温度まで冷却し、次いで、エーテルで希釈した。混合液を、水、次いで炭酸水素ナトリウム溶液、次いで食塩水で洗浄し、そして、硫酸マグネシウム上で乾燥した。エーテル溶液を蒸発し、そして残渣を、酢酸エチルとヘキサンの混合液 (1 : 1 , v / v) で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (0 . 3 6 g) を得た。N M R (C D C l₃) : 3 . 5 0 (s , 3 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 5 . 1 7 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (d , J = 8 H z , 1 H) .

30

引用実施例 1 3

7 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

乾燥ジクロロメタン (2 0 m l) 中 2 , 3 - ジアミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル [0 . 7 3 g , 引用実施例 8 (a)] とトリエチルアミン (0 . 9 4 g) 溶液を、0 において、塩化ニコチニル (0 . 5 3 g) と処理した。反応混合液を、外界温度で 2 時間攪拌し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸 (8 m l) に溶解し、そして溶液を、8 0 で 2 時間加熱した。溶液を、室温まで冷却した後、反応混合液を水と処理した。不溶物を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (0 . 4 6 g) を得た。N M R (C D C l₃) : 4 . 0 0 (s , 3 H) , 4 . 1 5 (s , 3 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 1 H) , 8 . 4 5 (m , 1 H) , 8 . 7 5 (d , 1 H) , 9 . 3 0 (d , 1 H) , 1 0 . 8 0 (s , 1 H) .

40

引用実施例 1 4

2 - (4 - シアノベンジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン

50

酸メチル

乾燥ジメチルホルムアミド中 2 - (4 - プロモベンジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [1 . 4 g , 引用実施例 3 (1)] を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 6 6 g) およびシアン化亜鉛 (0 . 2 7 5 g) と処理した。反応混合液を、1 0 0 で 1 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。混合液を、酢酸エチルで希釈し、そして水酸化アンモニウム (2 N) 、次いで水、次いで食塩水で洗浄した。その有機溶液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発した。残渣を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (0 . 8 8 g)を得た。N M R (C D C l ₃) : 3 . 8 5 (s , 3 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) , 7 . 4 0 (d , 2 H) , 7 . 6 5 (d , 2 H) , 7 . 8 5 (d , 1 H) . 10

引用実施例 1 57 - メトキシ - 2 - (4 - { ピリド - 3 - イル } ベンジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

トルエン (8 m l) 中 2 - (4 - プロモベンジル) - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [0 . 2 6 8 g , 引用実施例 3 (1)] を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 6 6 g) 、炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 5 m l , 2 M) およびジエチル (3 - ピリジル) ボラン (0 . 0 8 5 g) と処理した。混合液を、還流温度で 1 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。水溶液を調製し、そしてシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、20

表題化合物 (0 . 1 2 8 g) を得た。N M R { (C D ₃) ₂ S O } : 3 . 9 0 (s , 3 H) , 4 . 1 0 (s , 3 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) , 7 . 4 5 (d , 3 H) , 7 . 6 0 (d , 3 H) , 7 . 9 0 (d d , 1 H) , 8 . 6 0 (d , 1 H) , 8 . 8 5 (d , 1 H) , 1 0 . 1 0 (s , 1 H) .

引用実施例 1 63 - プロモ - 2 - (3 - クロロフェノキシ) ピリジン

テトラヒドロフラン (5 0 m l) 中 3 - クロロフェノール (5 . 3 4 g) 溶液を、テトラヒドロフラン (5 0 m l) 中水素化ナトリウム (1 . 6 6 g , 鉱油中 6 0 % 分散液) の懸濁液に滴下した。溶媒を蒸発し、そして残渣を、3 - プロモ - 2 - クロロピリジン (6 . 1 5 g) と処理し、そして混合液を、1 8 0 で 6 時間加熱した。反応混合液を、1 0 0 まで冷却し、次いで、水中に注入した。混合液を、ジクロロメタンで抽出した。合体した有機抽出液を、1 N 水酸化ナトリウム、次いで、食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。その残渣の褐色固体を、酢酸エチルとペンタン (2 : 9 8 , v / v) 混合液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m . p . 8 8 - 9 0 の表題化合物を得た。30

N M R (C D C l ₃) : 6 . 9 4 (d d , J = 7 H z および 4 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 1 9 (t , J = 2 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 6 H z および 1 H z , 1 H) , 8 . 0 9 (d d , J = 4 H z および 1 H z , 1 H) .

引用実施例 1 72 - シクロプロピル - 7 - (3 . 5 - ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 4 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール

テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - オール [0 . 6 9 g , 引用実施例 1 9 (a)] 、トリフェニルホスフィン (0 . 1 2 g) および (3 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジル) メタノール (0 . 3 1 g , 引用実施例 2 3) の攪拌溶液を、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0 . 4 8 g) と処理した。室温で 4 時間攪拌後、得られる均質溶液を、さらに 1 2 時間放置させ、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとペンタン (1 : 1 , v / v) 混合液で溶出する中性アルミナでの力50

ラムクロマトグラフィーにかけて、さらなる精製なしに使用した、表題化合物とトリフェニルホスфинオキシドを得た。

引用実施例 18

引用実施例 17 と同様の方法で進行させるが、7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 1 (3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - オール [異性体混合物、引用実施例 19 (b)] を用いて、さらなる精製なしに使用した、7 - (3,5 -ジメチル - 4 - ピリジルメトキシ) - 4 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 1 (3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (3 H) - ベンズイミダゾールとトリフェニルホスфинオキシドの混合物を製造した。

引用実施例 19

(a) 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - オール、異性体 A
ジクロロメタン (40 ml) 中、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド [2.00 g, 引用実施例 20 (a)] の冷却溶液を、m - クロロ過安息香酸 (3.66 g) と処理した。混合液を、室温まで暖め、次いで、室温でさらに 12 時間放置した。反応混合液を、ジクロロメタン (40 ml) で希釈し、次いで、飽和異性重亜硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) で 2 回、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で 2 回洗浄し、次いで、食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発して、無色オイルの表題化合物を得た。

(b) 引用実施例 19 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 20 (b) を用いて、7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - オールを製造した。

引用実施例 20

(a) 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド、異性体 A

乾燥ジメチルホルムアミド (115 ml) 中、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド [7.23 g, 引用実施例 21 (a)] の攪拌溶液を、室温、窒素下で、水素化ナトリウム (1.60 g, 鉛油中 60 % 分散液) と一部づつ処理した。さらに 40 分間攪拌後、橙褐色懸濁液を、30 分かけて塩化 2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル (7.15 ml) を滴下処理した。得られる黄橙色懸濁液を、室温で 12 時間放置し、次いで、少量の水と注意して処理した。混合液を、蒸発して黄色オイルを得て、酢酸エチル (400 ml) に溶解した。その溶液を、水 (100 ml) で 2 回洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発して、黄色オイル (10.5 g) を得て、それを、ジクロロメタンとメタノール (99:1, v/v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、黄色オイルの2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド (異性体の混合物) (7.00 g) を得た。異性体の混合物を、さらに、ジクロロメタンとメタノール (99:1, v/v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、黄色オイルの2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド (異性体 A)を得た。

(b) 引用実施例 20 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 21 (b) を用いて、淡黄色オイルの7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 1 (3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド (異性体の混合物)を製造した。

(c) 引用実施例 20 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (w) を用いて、黄色オイルの4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (3) - (2 - トリ

10

20

30

40

50

メチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (3 H) - ベンズイミダゾール (異性体の混合物) を製造した。異性体の混合物を、ジクロロメタンとメタノール (99 : 1, v / v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール (異性体 A) を得た。

引用実施例 2 1

(a) 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒド

トルエン (250 ml) とジクロロメタン (150 ml) 中、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - メタノール [7.73 g, 引用実施例 2 2 (a)] の攪拌懸濁液を、室温、窒素下で、活性二酸化マンガン (11 g) と一部づつ処理した。得られる懸濁液を、窒素下 85 度で 3 時間攪拌した。懸濁液を、やや冷却し、そして hydrofloc supercel を通して濾過し、濾紙パッドを、6 回、熱酢酸エチル (50 ml) で洗浄した。合体した濾液と洗液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発して、クリーム色粉末の表題化合物 (7.26 g) を得た。

(b) 引用実施例 2 1 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 2 2 (b) を用いて、淡黄色固体の7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボアルデヒドを製造した。

引用実施例 2 2

(a) 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - メタノール

乾燥テトラヒドロフラン (220 ml) 中、2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル [15.5 g, 引用実施例 3 (v)] の攪拌溶液に、-78 度、窒素下で、ジクロロメタン中水素化ジイソブチルアルミニウム溶液 (270 ml, 1.0 M) を 3 時間かけて滴下処理した。反応混合液を、30 分かけて室温まで暖め、次いで、-78 度に冷却し、次いで、水 (27 ml) を滴下処理し、室温まで暖めた。反応混合液を、氷水 (500 ml) で希釈し、そして混合物の pH を、水酸化ナトリウム (750 ml, 1 M) の添加によって 12 以上に調整した。得られる白色懸濁液を濾過して、澄明濾液を得て、それを、酢酸エチル (500 ml) で 7 回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発して、クリーム色粉末の表題化合物 (10.13 g) を得た。

(b) 引用実施例 2 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 3 (a) を用いて、クリーム色固体の7 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - メタノールを製造した。

(c) 引用実施例 2 2 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 4 1 を用いて、3 - メチル - 1 - {3 - (フェニル) プロピル} - 1 H - インドール - 6 - メタノールを製造した。

引用実施例 2 3

(3, 5 -ジメチル - 4 - ピリジル) メタノール

変性アルコール (50 ml) 中、3, 5 -ジメチル - ピリジル - 4 - カルボアルデヒド (2.3 g, 引用実施例 2 4) の攪拌溶液を、室温、窒素下で、粉末水素化ホウ素ナトリウム (1.28 g) で処理した。6 時間攪拌後、得られる均質溶液を、さらに 12 時間室温で放置し、次いで、水 (10 ml) で処理した。反応混合液を蒸発し、次いで、トルエンと共に沸騰留した。残渣を、熱ジクロロメタン (100 ml) で 3 回抽出した。合体した抽出液を蒸発して、白色固体を得て、それを、酢酸エチルとペンタン (1 : 1, v / v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m.p. 93 - 95 度の表題化合物 (1.2 g) を得た。

引用実施例 2 4

3, 5 -ジメチル - ピリジン - 4 - カルボアルデヒド

ジエチルエーテル (50 ml) 中、4 - プロモ - 3, 5 -ジメチルピリジン (3.72 g, 引用実施例 2 5) の攪拌溶液に、-78 度、窒素下で、n - プチルリチウム (0.02

10

20

30

40

50

5 ml, 1.6 M) を滴下処理した。-78で1時間攪拌後、得られる均質溶液を、温度を-65に維持しながら、乾燥ジメチルホルムアミド(6ml)と処理した。反応混合液を、1時間かけて室温まで暖め、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)と処理し、そして酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。合体した抽出液を蒸発して、橙色オイルを得て、それを、酢酸エチルとペンタン(1:4, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、半固体の表題化合物(2.3g)を得た。

引用実施例 2 5

4 - プロモ - 3 , 5 - ジメチルピリジン

J.Chem.Soc., 1956, page 771に含まれる操作と同様の方法で進行させるが、トルエン(50ml)中4-ニトロ-3,5-ジメチルピリジン-N-オキシド(23.06g)、三臭化リン(111.47g)を用いて、黄色オイルの表題化合物(8g)を製造した。

引用実施例 2 6

(a) 8 - メトキシ - 2 - n - プロピルキノリン - 5 - カルボン酸

8-メトキシ-2-n-プロピルキノリン-5-カルボン酸メチル(1.0g, 引用実施例27)、炭酸カリウム(0.8g)、メタノール(30ml)および水(2ml)の混合液を、5時間還流した。その溶液を濃縮し、次いで、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗液した。水相のpHを、塩酸(6M)の添加によって6に調整した。得られるクリーム色沈殿物を水で洗液し、次いで、60で乾燥して、クリーム色固体、m.p. 214-217の表題化合物(0.43g)を得た。[元素分析: -C, 67.00; H, 6.32; N, 5.53%。 $C_{14}H_{15}NO_3 \cdot 0.25H_2O$ についての計算値: -C, 67.30; H, 6.06; N, 5.61%]。

(b) 引用実施例26(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例4(y)を用いて、クリーム色固体の4 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - ベンズオキサゾール - 7 - カルボン酸を製造した。

(c) 引用実施例26(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例5(b)を用いて、クリーム色固体の3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸を製造した。

引用実施例 2 7

8 - メトキシ - 2 - n - プロピルキノリン - 5 - カルボン酸メチル

3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル(10.0g)を、窒素下で攪拌しながら濃塩酸(14ml)およびn-ブタノール(10ml)と処理した。攪拌混合液を、p-クロラニル(13.65g)と処理し、次いで、還流温度で加熱するが、その間トランス-2-ヘキサナール(8ml)とn-ブタノール(5ml)を、注射ポンプを用いて2時間かけて滴下した。還流温度で、さらに30分間加熱した後、混合液を、テトラヒドロフラン(60ml)中無水塩化亜鉛(7.52g)と処理し、次いで、18時間0に冷却した。反応混合液を蒸発させ、塩酸(1M)で希釈し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。溶液のpHを、6に調整し、得られる乳濁液を、水酸化アンモニウムと処理し、溶液をジエチルエーテルで抽出した。合体した暗緑色抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、蒸発した。得られる暗緑色オイルを、酢酸エチルとペンタン(3:7, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、橙色オイルの表題化合物(1.5g)を得た。NMR(CDCl₃): 9.36(d, J=8.9Hz, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.9Hz, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.02(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H)。

引用実施例 2 8

(a) 1 - シクロヘキシリルメチル - 3 - メチル - 1H - インドール - 6 - カルボン酸

メタノール水溶液(300ml, 1:2, v/v)中1-シクロヘキシリルメチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル[9.0g, 引用実施例29(a)]お

10

20

30

40

50

および水酸化リチウム(8.0 g)の混合液を、70°で4時間加熱した。反応混合液を、室温まで冷却し、次いで、希塩酸の添加によって酸性にして、酢酸エチル(150 ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、蒸発して、白色固体の表題化合物(7.3 g)を得た。 $M^+ 271$ 。

(b) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例30を用いて、白色固体の3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。NMR(CDC₁₃)：2.10(s), 7.10(s), 7.30-7.40(m), 7.50-7.60(m), 8.00(s)。

(c) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(b)を用いて、白色固体の1-(2-シクロヘキシリ)エチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。¹⁰

(d) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(c)を用いて、白色固体の1-(3-シクロヘキシリ)プロピル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。NMR(CDC₁₃)：0.80-0.90, 1.00-1.30, 1.60-1.70および1.79-1.80(m, 15H); 2.30(s, 3H); 4.00-4.10(m, 2H); 7.00(s, 1H); 7.50-7.60(m, 1H); 7.80-7.90(m, 1H); 8.20(s, 1H)。

(e) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(d)を用いて、1-ヘプチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。

(f) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(e)を用いて、白色固体の1-(3-フェニル)ブチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。NMR(CDC₁₃)：1.60-1.70(m, 2H); 1.80-1.90(m, 2H); 2.30(s, 3H); 2.60-2.70(m, 2H); 4.10-4.20(m, 2H); 7.00(s, 1H); 7.10-7.30(m, 5H); 7.50-7.60(m, 1H); 7.80-7.90(m, 1H); 8.20(s, 1H)。

(g) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(f)を用いて、白色固体の1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。NMR{(CD₃)₂SO}：2.30(s); 5.50(s); 7.20-7.30(m); 7.30-7.40(m); 7.60-7.70(m); 7.90(s)。³⁰

(h) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(g)を用いて、白色固体の1-(4-メチルスルホニルベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。

(i) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(h)を用いて、1-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)メチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。

(j) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(i)を用いて、白色固体の1-(ナフタレン-2-イル)メチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。NMR{(CD₃)₂SO}：2.30(s); 5.60(s); 7.30-8.10(m)。⁴⁰

(k) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(j)を用いて、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。

(l) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(k)を用いて、白色固体、m.p. 217-219°の3-メチル-1-(テトラヒドロフルフリル)-1H-インドール-6-カルボン酸を製造した。[元素分析：-C, 69.3; H, 6.6; N, 5.2%。C₁₅H₇NO₃についての計算値：-C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40%]。

(m) 引用実施例28(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例29(l)を用い⁵⁰

て、3 - メチル - 1 - (4 - トルエンスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸を製造した。NMR (CD₃OD) : 2.1 (s , 3H) , 2.3 (s , 3H) , 4.8 (s , 2H) , 7.1 - 7.2 (m , 2H) , 7.4 - 7.5 (m , 2H) , 7.6 - 7.7 (m , 2H) , 7.75 - 7.80 (m , 1H) , 8.5 (s , 1H) .

(n) 引用実施例 28 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 29 (m) を用いて、白色固体、m.p. 211 - 213 の3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸を製造した。[元素分析：- C , 68.0 0 ; H , 6.20 ; N , 5.60 % . C₁₄H₁₅NO₃についての計算値：- C , 68.5 6 ; H , 6.16 ; N , 5.71 %]。

(o) 引用実施例 28 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 43 (a) を用いて、1 - ベンジル - 3 - メチル - インダゾール - 6 - カルボン酸を製造した。 10

(p) 引用実施例 28 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 29 (o) を用いて、白色固体の1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸を製造した。NMR (CD₃OD) : 2.2 (s , 3H) , 3.6 (s , 3H) , 5.2 (s , 2H) , 6.6 - 6.7 (m , 2H) , 6.95 - 7.0 (m , 2H) , 7.1 (s , 1H) , 7.4 - 7.45 , 7.55 - 7.60 (m , 2H) , 8.0 (s , 1H) .

(q) 引用実施例 28 (a) と同様の方法で進行させるが、引用実施例 43 (b) を用いて、1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - インダゾール - 6 - カルボン酸を製造した。 20

引用実施例 29

(a) 1 - シクロヘキシリルメチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

アセトン (200ml) 中、3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (10 g , 引用実施例 30) 、臭化シクロヘキシリルメチル (19 g) 、水酸化カリウム (12 g) およびヨウ化ナトリウム (0.1 g) の混合液を、室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を蒸発させた。残渣を、酢酸エチル (250ml) と水 (250ml) の間で分配した。水相を、酢酸エチル (250ml) で 3 回抽出した。合体した全有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン (濃度勾配 , 0 : 10 ~ 1 : 9 , v / v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (9.5 g) を得た。NMR (CDCl₃) : 0.90 - 1.10 (m) , 1.10 - 1.40 (m) , 1.60 - 1.90 (m) , 2.30 (s) , 3.90 - 4.00 (m) , 3.90 (s) , 7.00 (s) , 7.50 - 7.60 (m) , 7.70 - 7.80 (m) , 8.00 (s) . MH⁺ 271 . 30

(b) 引用実施例 29 (a) と同様の方法で進行させるが、臭化 (2 - シクロヘキシリル) エチルを用いて、1 - (2 - シクロヘキシリル) エチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 0.80 - 1.00 (m) , 1.10 - 1.30 (m) , 1.60 - 1.80 (m) , 2.30 (s) , 3.90 (s) , 4.10 - 4.20 (t) , 7.00 (s) , 7.60 (d) , 7.80 (d) , 8.10 (s) . 40

(c) 引用実施例 29 (a) と同様の方法で進行させるが、臭化 (3 - シクロヘキシリル) プロピルを用いて、1 - (3 - シクロヘキシリル) プロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(d) 引用実施例 29 (a) と同様の方法で進行させるが、臭化ヘプチルを用いて、1 - ヘプチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(e) 引用実施例 29 (a) と同様の方法で進行させるが、臭化 (3 - フェニル) ブチルを用いて、1 - (3 - フェニル) ブチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(f) 引用実施例 29 (a) と同様の方法で進行させるが、臭化 4 - トリフルオロメチルベンジルを用いて、白色固体の1 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 - メチル -

1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 2.30 (s), 3.90 (s), 5.40 (s), 7.00 (s), 7.10 - 7.20 (m), 7.50 - 7.60 (m), 7.80 - 7.90 (m), 8.00 (s)。

(g) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、臭化4-メチルスルホニルベンジルを用いて、白色固体の1 - (4 - メチルスルホニルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 2.40 (s), 3.00 (s), 3.90 (s), 5.40 (s), 7.00 (s), 7.20 - 7.30 (m), 7.50 - 7.70 (m), 7.80 - 7.90 (m), 8.00 (s)。

(h) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化ピペロニルを用いて、1 - (1,3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル)メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。
10

(i) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化(ナフタレン - 2 - イル)メチルを用いて、1 - (ナフタレン - 2 - イル)メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(j) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メチルを用いて、1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(k) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化テトラヒドロフルフリルを用いて、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフルフリル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。
20

(l) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化トルエン - 4 - スルホニルを用いて、3 - メチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。NMR (CDCl₃) : 2.2 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.15 - 7.2 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 7.9 - 8.0 (m, 1H), 8.7 (s, 1H)。

(m) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、塩化テトラヒドロフラン - 3 - イルを用いて、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。

(n) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、臭化ベンジルを用いて、白色固体の1 - ベンジル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。
30 NMR (CDCl₃) : 2.30 (s), 3.80 (s), 5.20 (s), 7.00 (s), 7.00 - 7.10 (m), 7.10 - 7.20 (m), 7.50 - 7.60 (m), 7.70 - 7.80 (m), 8.00 (s)。

(o) 引用実施例29(a)と同様の方法で進行させるが、臭化4-メトキシベンジルを用いて、白色固体、m.p. 116 - 118 の1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを製造した。[元素分析: - C, 73.48; H, 6.27; N, 4.36% . C₁₉H₁₉NO₃についての計算値: - C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53%]。

引用実施例30

3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

ジメチルホルムアミド(100ml)とスルホラン(50ml)の混合液中、3 - ホルミル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル(12.0g)、p - トルエンスルホン酸(2.0g)およびp - トルエンスルホニルヒドラジド(13.0g)の混合液を、100で15分間加熱し、次いで、室温まで冷却した。その混合液を、水素化シアノホウ素ナトリウム(15.0g, 10分間隔で5g分量づつ)と処理し、次いで、100で2時間加熱した。外界温度まで冷却後、反応混合液を、氷水(500ml)と処理して白色沈殿物を得た。水(1000ml)を添加し、そして混合液を、30分間攪拌し、次いで、濾過した。オフホワイト固体を、温水で洗浄し、次いで、トルエンと共に沸騰蒸留して、白色固体の表題化合物(10.2g)を得た。
40 50

引用実施例 3 1

(a) 1 - (6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1 .] ヘプト - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸

ジメチルスルホキシド (35 ml) 中、3 - メチル - インドール - 6 - カルボン酸 [1 . 8 g , 引用実施例 28 (b)] 、 (1 S , 2 S , 5 S) - (-) - ミルタノールトシラートおよび水酸化カリウム (3 . 17 g) の混合液を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合液を、酢酸エチル (25 ml) と希塩酸 (25 ml , 1 N) の間で 2 回分配した。合体した有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで蒸発した。残渣を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物 (2 . 45 g) を得た。M⁺ 325

10

(b) 引用実施例 31 (a) と同様の方法で進行させるが、シクロヘキサノールトシラートを用いて、白色固体の 1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 を製造した。

(c) 引用実施例 31 (a) と同様の方法で進行させるが、シクロペニタノ - ルトシラートを用いて、白色固体の 1 - シクロペニチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 0 . 80 - 0 . 90 (m) , 1 . 20 - 1 . 30 (m) , 1 . 70 - 1 . 90 (m) , 2 . 10 - 2 . 30 (m) , 2 . 30 (s) , 4 . 90 - 5 . 00 (m) , 7 . 30 (s) , 7 . 50 (d) , 7 . 70 (d) , 8 . 20 (s) .

(d) 引用実施例 31 (a) と同様の方法で進行させるが、シクロヘプチルメタノールトシラートを用いて、白色固体の 1 - シクロヘプチルメチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 を製造した。NMR { (CD₃)₂SO } : 1 . 10 - 1 . 80 (m) , 2 . 30 (s) , 3 . 30 - 3 . 40 (m) , 4 . 00 - 4 . 10 (m) , 7 . 30 (s) , 7 . 50 - 7 . 60 (m) , 7 . 70 - 7 . 80 (m) , 8 . 10 (s) .

20

引用実施例 3 2

1 - プチルオキシカルボニル - 3 - メチル - インドール - 6 - カルボン酸

ジクロロメタン (100 ml) 中 3 - メチル - インドール - 6 - カルボン酸 [2 . 0 g , 引用実施例 28 (b)] の攪拌溶液を、重炭酸ジ - tert - プチル (5 . 4 g) 、トリエチルアミン (3 . 5 ml) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 1 g) と処理した。室温で 4 時間攪拌後、反応混合液を蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン (100 ml) と水 (100 ml) の間で 3 回分配した。合体した有機相を氷冷希塩酸 (200 ml , 0 . 1 N) で、次いで、食塩水 (150 ml) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで蒸発した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物 (2 . 5 g) を得た。NMR { (CD₃)₂SO } : 2 . 30 (s) , 7 . 50 - 7 . 60 (m) , 7 . 80 - 7 . 90 (s) , 8 . 70 (s) .

30

引用実施例 3 3

2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - イル トリブチルスズ

- 70 において、乾燥テトラヒドロフラン中 4 - プロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H (または 3 H) - ベンズイミダゾール [3 . 6 g , 引用実施例 20 (c)] の溶液を、ヘキサン中ブチルリチウム (6 . 8 ml , 1 . 6 M) 溶液と処理した。1 時間攪拌後、混合液を、温度を - 70 以下に維持しながら塩化トリブチルスズ (3 . 07 ml) と処理し、そして反応混合液を 1 時間攪拌し、次いで室温まで暖め、そして室温で一夜放置した。反応混合液を、水で反応停止し、そしてジエチルエーテル (100 ml) で 2 回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣の黄色オイルを、エーテルとペンタン (1 : 1 , v / v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、無色粘稠オイルの表題化合物 (3 . 83 g) を得た。

40

引用実施例 3 4

2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 (または 3) - (2 - トリメチルシラニル - エト

50

キシメチル) - 4 - (4 - モルホリンスルホニル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール

ジクロロメタン(16ml)中塩化2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - イルスルホニル(0.67g, 引用実施例35)の溶液を、ピリジン(0.56ml)とモルホリン(0.15ml)と処理した。室温で1時間攪拌し、次いで室温で一夜放置した後、反応混合液を蒸発した。残渣を、トルエンと共に沸騰留して、さらなる精製なしに使用した表題化合物を得た。

引用実施例35

塩化2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - イル-スルホニル

- 70において、乾燥テトラヒドロフラン(80ml)中4-ブロモ-2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール[5.96g, 引用実施例20(c)]の溶液に、反応温度を-60以下に維持しながら、ヘキサン中ブチルリチウム(11ml, 1.6M)溶液を滴下処理した。この温度で1時間攪拌後、溶液を、窒素下で、-60以下のテトラヒドロフラン(80ml)中過剰の二酸化硫黄の冷却溶液に、カニューレを通じて移行し、-60においてさらに30分間攪拌した。次いで、反応混合液を、1時間かけて室温まで暖め、そして減圧下で蒸発乾固した。残渣を、エーテルで粉碎して、クリーム色固体のリチウムスルフィン酸2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 4 - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾリル(4.82g)を得た。0に冷却したこの固体とジクロロメタン(80ml)の混合液に、ジクロロメタン(20ml)中塩化スルフリル(2ml)溶液を滴下処理した。室温まで暖めた後、反応混合液を蒸発し、そして残渣を、トルエンと共に沸騰留し、次いで、トルエンで粉碎した。混合液を濾過し、固体をエーテルで洗浄した。合体した濾液と洗液を蒸発して、黄色ガム状の表題化合物(2.2g)を得た。

引用実施例36

5-[2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - イル]ピリジン-2-カルボキサミド

ジメチルホルムアミド(10ml)中2-シクロプロピル-7-メトキシ-1(または3)- (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) - 1 H (または3 H) - ベンズイミダゾール - 4 - イルトリブチルスズ(1g, 引用実施例33)の溶液を、ジメチルホルムアミド(1ml)中5-ブロモ-ピリジン-2-カルボキサミド(0.275g)、ビス(ジベンジリデン)アセトンパラジウム(0)(39.45mg)およびトリフェニルホスフィン(36ml)の混合液と処理した。混合液を、120、N₂雰囲気下で5時間加熱し、次いでメタノールで希釈し、そしてhyflo supercelのパッドを通して濾過した。濾液を蒸発し、そして残渣を、酢酸エチルとペンタン(2:8, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、クリーム色固体の表題化合物(0.4g)を得た。

引用実施例37

1-ベンジル-3-メチル-1H-インドリン-6-カルボン酸メチル

0において、トリフルオロ酢酸中1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル[0.8g, 引用実施例29(n)]の溶液を、テトラヒドロフラン中ボラン-テトラヒドロフラン複合体(9ml, 1M)と処理した。溶液を0で24時間保ち、次いでメタノールで反応停止し、そして蒸発した。残渣固体を、高真空下で乾燥し、精製せずに使用した。

引用実施例38

3-(3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-イル)-3-ニトロメチル-プロピオン酸メチル

10

20

30

40

50

ニトロメタン(5ml)中3-(3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-イル)-プロペン酸(propenoate)メチル(0.263g,引用実施例39)の搅拌溶液を、テトラメチルグアニジン(0.091g)と処理した。混合液を、2時間65℃に加熱し、次いで追加分量のテトラグアニジン(0.091g)と処理した。さらに1時間65℃で加熱した後、反応混合液を、室温まで冷却し、次いで、塩酸(20ml, 1N)に注入し、次いで酢酸エチル(25ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、溶出液として酢酸エチルとヘキサン(1:2, v/v)の混合液を用いる、シリカでの調製用レーキロマトグラフィーにかけて、表題化合物(0.296g)を得た。

引用実施例39

10

3-(3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-イル)-プロペン酸メチル

乾燥トルエン(20ml)中3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-カルボキシアルデヒド(0.283g, 引用実施例40)の搅拌溶液を、アルゴン下で、カルボメトキシメチレントリフェニルホスホラン(0.409g)と処理した。混合液を、4時間80℃に加熱し、次いで、室温まで冷却し、そして水(20ml)に注入した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチル(30ml)で3回抽出した。合体した有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ジエチルエーテルとヘキサン(10:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(0.263g)を得た。

20

引用実施例403-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-カルボキシアルデヒド

ジメチルスルホキシド(0.311g)を、アルゴン下-60℃において、ジクロロメタン(25ml)中、ジクロロメタン中塩化オキサリル(1ml, 2M)の搅拌溶液に添加し、そして混合液を、2分間搅拌した。次いで、ジクロロメタン(10ml)中3-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-メタノール[0.501g, 引用実施例22(c)]の溶液を滴下し、そして混合液を、15分間-60℃で搅拌した。トリエチルアミン(0.956g)を、次に添加し、溶液を、室温まで暖め、そして1時間搅拌した。混合液を、水(20ml)に注入し、次いでジクロロメタン(25ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、食塩水(30ml)で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(0.283g)を得た。

30

引用実施例413-メチル-1-{3-(フェニル)プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸メチル

アセトン(35ml)中3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(0.5g, 引用実施例30)の搅拌溶液を、1-ブロモ-3-フェニルプロパン(0.577g)および水酸化ナトリウム(0.116g)と処理した。混合液を、室温で12時間搅拌し、そして水(35ml)に注入し、次いで酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、希塩酸(50ml, 1N)、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(50:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(0.58g)を得た。

40

引用実施例42(a) 塩化1-ベンジル-3-メチル-1H-インダゾールカルボニル

ジクロロメタン(20ml)中1-ベンジル-3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸[0.15g, 引用実施例28(o)]の溶液を、ジメチルホルムアミド(2滴)と次いで塩化オキサリル(1.69ml)と処理した。2時間搅拌後、反応混合液を蒸発し、

50

そして残渣を、高真空中で乾燥して、さらなる精製なしに使用された表題化合物（0.16 g）を得た。

(b) 引用実施例42(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例28(p)を用いて、塩化1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボニルを製造した。

(c) 引用実施例42(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例26(b)を用いて、淡橙褐色固体の塩化4-メトキシ-2-メトキシメチル-ベンズオキサゾール-6-カルボニルを製造した。

(d) 引用実施例42(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例26(c)を用いて、塩化3-イソプロピル-1-メチル-1H-インドール-5-カルボニルを製造した。
10

(e) 引用実施例42(a)と同様の方法で進行させるが、引用実施例28(q)を用いて、塩化1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニルを製造した。

引用実施例43

(a) 1-ベンジル-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル
アセトン(15ml)中3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸メチル(0.2g, 引用実施例44)の溶液を、臭化ベンジル(0.898g)、次いで炭酸カリウム(0.290g)、そして触媒量の18-クラウン-6と処理した。混合液を、室温で12時間攪拌し、そして水(30ml)に注入し、次いで酢酸エチル(30ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(7:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(0.161g)と2-ベンジル-3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸メチル(0.069g)を得た。
20

(b) 引用実施例43(a)と同様の方法で進行させるが、臭化4-メトキシベンジルを用いて、1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸メチルを製造した。

引用実施例44

3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル
メタノール(75ml)中3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸(1.57g, 引用実施例45)の溶液を、10分間、塩化水素ガスと処理した。反応混合液を、室温で12時間攪拌し、次いで蒸発した。残渣を、酢酸エチル(50ml)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(50ml)間に分配した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ヘキサンで洗浄して、さらなる精製なしに使用した表題化合物(1.56g)を得た。
30

引用実施例45

3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸
メタノールと水の混合液(3:1, 80ml)中1-トリフリル-3-メチル-インダゾール-6-カルボン酸メチル(0.668g, 引用実施例46)の溶液を、炭酸カリウム(1.15g)と処理した。混合液を、還流温度で5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして1N塩酸(50ml)に注入した。その混合液を、酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ヘキサンとエーテルの混合液で洗浄して、表題化合物(0.360g)を得た。
40

引用実施例46

1-トリフリル-3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル
6-トリフリルオキシ-1-トリフリル-3-メチル-インダゾール(1.0g, 引用実施例47)を、アルゴン下でジメチルホルムアミドに溶解し、そして溶液を、一酸化炭素で5分間フラッシュした。溶液を、酢酸パラジウム(0.11g)、ジフェニルホスフィンフェロセン(0.272g)、トリエチルアミン(0.491g)およびメタノール(1.56g)と処理し、次いで、室温、一酸化炭素雰囲気下で12時間攪拌した。反応混
50

合液を、水(150ml)に注入し、水相を、酢酸エチル(35ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:7, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た。

引用実施例47

6 - トリフリルオキシ - 1 - トリフリル - 3 - メチル - 1H - インダゾール

テトラヒドロフラン(30ml)中、6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1H - インダゾール(0.45g, 引用実施例48)溶液を、アルゴン下で、水素化ナトリウム(0.198g)と処理した。最初の泡立ちが沈下した後、溶液を、1時間50に暖めた。反応混合液を室温まで冷却し、そしてN - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(2.48g)を添加した。混合液を2時間攪拌し、次いで、水(50ml)に注入し、酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:7, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(1.10g)を得た。

引用実施例48

6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1H - インダゾール

ジクロロメタン(75ml)中6 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インダゾール(2.0g, 引用実施例49)溶液を、0に冷却し、次いでジクロロメタン中三臭化ホウ素溶液(54ml, 1M)と処理した。混合液を、室温まで暖め、次いで12時間攪拌した。溶液を、氷 - 飽和重炭酸ナトリウム混合液に注入し、そして水相を、酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(2:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(1.7g)を得た。

引用実施例49

6 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インダゾール

2 - フルオロ - 4 - メトキシアセトフェノン(5.0g)を、アルゴン下で、ヒドラジン(75ml)と処理し、混合液を、還流温度で12時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合液を、水(200ml)に注入し、そして酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。合体した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルとヘキサン(1:3, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(4.05g)を得た。

引用実施例50

5 - プロモ - 2 - メトキシアニリン

エタノール(1.5l)中4 - プロモ - 2 - ニトロアニソール(98.56g)と鉄粉末(113.7g)の攪拌混合液を、還流するまで加熱し、塩酸(350ml, 0.5N)で、1時間かけて滴下処理した。さらに3時間還流後、反応混合液を、室温まで冷却し、次いでhydro supercelを通して濾過した。濾液を蒸発し、そして残渣を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(21)と処理し、次いで濾過した。固体物を水で洗浄し、次いでシクロヘキサンから再結して、淡褐色固体、m.p. 93 - 93 の表題化合物(61.98g)を得た。

引用実施例51

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 3 - ニトロ安息香酸メチル

冰酢酸(700ml)中4 - メトキシサリチル酸メチル(50g)溶液に、濃硝酸(50ml)を、15分間かけて滴下処理した。2時間攪拌し、次いで室温に18時間放置した後、混合液を、追加量の濃硝酸(10ml)で処理し、そして6時間攪拌した。反応混合液を、氷で希釈し、次いで水(1000ml)に注入し、次いで濾過した。固体物を乾燥し、次いでトルエンとジクロロメタン(2:1, v/v)の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、白色固体、m.p. 185 - 187 の表題化合物を得た。

引用実施例52

10

20

30

40

50

3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチル

トリエチルアミン (1.6 ml) とアセトニトリル (35 ml) 中 3 - ヨード - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルアミノ) - 安息香酸メチル (2.0 g, 引用実施例 53) の溶液を、酢酸パラジウム (0.05 g) と処理した。混合液を、ボンベ中に封入し、そして 110 度で 18 時間加熱した。冷却後、反応混合液を濾過し、そして濾液を蒸発した。残渣を、酢酸エチルと石油エーテル (1:4, v/v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (1.0 g) を得た。

引用実施例 533 - ヨード - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルアミノ) - 安息香酸メチル

アルゴン下 - 10 に冷却した、テトラヒドロフラン (25 ml) 中ジイソプロピルアミン (2.8 ml) 溶液を、ヘキサン中ブチルリチウム (12.4 ml, 1.6 M) と処理した。その溶液を、窒素下、-78 において、テトラヒドロフラン (100 ml) 中 4 - アミノ - ヨード安息香酸メチル (5 g, M.L.Hill, Tetrahedron, 1990, 46, page 4587 の操作にしたがって調製) の冷却溶液に、注射針を通して徐々に添加した。混合液を、0 度まで暖め、そしてさらに 10 分間攪拌後、混合液を -78 に冷却し、次いで 4 - プロモ - 2 - メチル - 2 - プテン (2.49 ml) と処理した。反応混合液を、1.5 時間かけて室温まで暖めた、次いで飽和食塩水 (100 ml) に注入した。有機相を分離し、そして水相を、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。合体した有機相を蒸発し、そして残渣を、酢酸エチルと石油エーテル (1:9, v/v) の混合液で溶出する、シリカでのフラッシュクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 (5 g) を得た。

イン・ビトロおよびイン・ビボ試験操作1. (a) PDE IV 活性に及ぼす化合物の阻害効果1.1 モルモット・マクロファージからの PDE 調製

方法は、Turner et al., Br.J.Pharmacol. 1993, 108, pages 876-883 に記載されている。概略は、細胞を、ウマ血清で処置 (0.5 ml i.p.) されたDunkin Hartley モルモット (250 - 400 g) の腹腔から採取し、そしてマクロファージを、不連続 (55%, 65%, 70% v/v) 勾配 (Percolle) 遠心によって精製する。洗浄マクロファージを、細胞培養フラスコに移植し、接着させる。細胞を、ハンクス液で洗浄し、フラスコからかき取り、そして遠心 (1000 g) する。上澄液を除去し、そしてペレットを使用まで -80 に保存する。ペレットを、20 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン HC1, pH 7.5, 2 mM 塩化マグネシウム、1 mM ジチオトレートル、5 mM エチレンジアミン四酢酸、0.25 mM スクロース、20 mM p - トシリ - L - リジンクロロメチルケトン、10 mg/ml ロイペプチドおよび 2000 U/ml アプロチニンにおいて摩碎する。

1.2 PDE 活性の測定

PDE 活性を、マクロファージのホモジネートにおいて、Thompson et al., Adv.Cyclic NucI.Res., 1979, 10, pages 69-92 の 2 段階放射性同位元素法によって定量する。反応混合液は、20 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン HC1 (pH 8.0)、10 mM 塩化マグネシウム、4 mM 2 - メルカプトエタノール、0.2 mM エチレンビス (オキシエチレンニトリロ) - 四酢酸およびウシ血清アルブミン 0.05 mg/ml を含有する。基質濃度は 1 μM である。被検化合物の IC₅₀ 値 (すなわち、基質加水分解の 50% 阻害を生じる濃度) を、濃度範囲 0.03 nM ~ 10 μM における濃度 - 応答曲線から決定する。

1.3 結果

本発明の範囲内の化合物は、モルモット・マクロファージのサイクリック AMP 特異的ホスホジエステラーゼ (PDE IV) に対して IC₅₀ 値 10⁻¹⁰ M ~ 約 10⁻⁵ M、好ましくは約 10⁻¹⁰ M ~ 約 10⁻⁶ M を示す。本発明の化合物は、サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ I, II, III もしくは V 型よりも、サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ IV に対して、約 10,000 倍 ~ 約 50 倍高い選択性がある。

(b) PDE V 活性に及ぼす化合物の阻害効果

10

20

30

40

50

1.4 ヒト血小板からのPDE調製

方法は、R.E.Weishaar et al., Biochem.Pharmacol., 1986, 35, pages 787-800に記載されている。

PDE活性を、Thompson et al., Adv.Cyclic Nucl.Res., 1979, 10, pages 69-92の放射性同位元素法によって定量する。30において30分間のインキュベーションに続いて、カチオン交換カラムにおける溶出によって、[³H]-グアノシン5'-モノホスフェートを、基質、グアノシン [³H]-グアノシン3'：5' - サイクリックモノホスフェートから分離し、そして放射能を、液体シンチレーションカクテル (Flow Scint I II、Packard) を用いる液体シンチレーションカウンター (LS 1701, Beckman) を用いて測定する。基質濃度は1 μMである。被検化合物のIC₅₀値を、濃度範囲10⁻⁹M～10⁻⁵Mにおける濃度・応答曲線から決定する。

2. 化合物のイン・ビボでの気管支拡張作用

気管支拡張作用を、Underwood et al., Pulm.Pharmacol., 1992, 5, pages 203-212に記載された方法にしたがって、麻酔されたモルモットまたはラットにおいてイン・ビボで測定するが、そこでは、ヒスタミン（またはメタコリンもしくはロイコトリエンD₄のような他の痙攣原）によって誘導された気管支痙攣に対する効果を測定する。化合物を、痙攣原の投与1時間前に経口投与する。

3. モルモットにおいて抗原（オボアルブミン）で誘導される好酸球增多症に及ぼすイン・ビボでの化合物の作用

3.1 動物の処置および好酸球数の測定

体重200-250gのオスのDunkin-Hartleyモルモットを、水酸化アルミニウム100mg/mlの懸濁液1ml中オボアルブミン10μgを用いて、i.p.で感作する。

感作後28日目に、モルモットに経口投与する。23時間後、この操作を繰り返し、そして60分後、モルモットに、噴霧食塩水またはオボアルブミン（食塩水中1%）を15秒間チャレンジする。チャレンジ後24時間目に、モルモットを殺し、そして肺を、暖かい食塩水で洗浄する。全細胞および鑑別細胞計算を行う。

4. イン・ビボの、ラットにおいて抗原で誘導される好酸球增多症に対する化合物の阻害効果

4.1 ラットの処置および好酸球数の測定

体重150-250gのオスのBrown Norwayラットを、オボアルブミン（100μg, i.p.）を用いて、0, 12および21日目に感作する。27~32日の間のいずれか1日に、ラットにチャレンジする。抗原チャレンジ前24時間と1時間に、試験化合物を経口投与する。ラットを、噴霧食塩水またはオボアルブミン（食塩水中1%）に30分間曝露することによってチャレンジする。チャレンジ後24時間目に、ラットを殺し、そして気道を、RPMIおよび10%ウシ胎児血清で洗浄する。全細胞および鑑別細胞計算を行う。

5. ヒト単球によるTNF-放出に及ぼすイン・ビトロでの阻害効果

ヒト末梢血液の単球（PBMC）によるTNF-産生及ぼす化合物の効果を、次のように試験する。

5.1 血液単球の調製

血液を、正常な提供者から採取して、抗凝血剤としてのクエン酸ナトリウム（3.8%）中に導入する。単球細胞を、histopaque gradient system (Accuspin, Sigma, U.K.) を通して遠心によって分画する。90%単核細胞を含む単核細胞画分（好中球細胞を混入している）を、1%v/vヒト血清アルブミン（HBA）(Sigma, U.K.) を含有するハンクス液（HBSS）(Life Technologies Ltd U.K.) に懸濁する。細胞を洗浄し、カウントし、そして1%v/vウシ胎児血清（FCS）、50U/mlペニシリン、50mg/mlストレプトマイシンを含有するRPMI 1640組織培養地（Life Technologies Ltd）に、10⁶細胞/mlにおいて懸濁し、次いで、2×10⁶細胞/ウェルにおいて96穴プレートに分注する。

10

20

30

40

50

5.2 TNF-_α放出

2時間のインキュベーション(37°C、5%CO₂)後、培地および非接着細胞を除去して、純粋な接着単球を残す。 RPMI(200μl)培地を、評価のために化合物を含有している培地、または無添加媒質(vehicule)と置換する。対照処置群および被検化合物群を、4並列のウエルでアッセイする。化合物は、濃度範囲10⁻¹⁰~10⁻⁵Mで試験し、そして1時間、細胞とともにインキュベートされる。LPS(E. coli 055:B5, Sigma, U.K.)をRPMIに添加して最終濃度10ng/mlとし、そしてインキュベーションを、さらに18時間継続する。

5.3 TNF-_αの測定

細胞上澄液を除去し、そして次のようにサンドイッチELISAによってTNF-_αをアッセイする。
10

ELISAプレート(Costar, U.K.)を、pH 9.9の重炭酸バッファー中ポリクローナル・ヤギ抗-HiTNF-_α抗体(R&D Systems, U.K.)2.5μg/mlにより4°Cで一夜コーティングする。ポリクローナル・ウサギ抗-HiTNF-_α抗体(Endogen, U.S.A.)を、第2の抗体として使用し、そしてポリクローナル・ヤギ抗-UsgIgG-西洋ワサビ・ペルオキシダーゼ(Calbiochem, U.K.)を、検出用抗体(1:8000希釈)として使用する。

基質テトラメチルベンジン(TMB)溶液(Sigma, U.K.)の添加に続く発色を、Titertek plate reader(ICN, U.K.)を用いて、450nmにおける吸光度によって測定する。
20

TNF-_αレベルを、組み換えヒトTNF-_α(R&D Systems)(0.125~16ng/ml)を用いる標準曲線から補間法によって算出する。データを、GraphPad Prism v2.01ソフトウェアを用いて、直線回帰によって適合する。基準TNF-_αレベルは、100pg/ml未満であるのに対して、単球のLPS刺激が、TNF-_αレベルを5~10ng/mlまで増加する。

5.4 結果

本発明の範囲内の化合物は、濃度範囲約10⁻⁹M~10⁻⁶M、好ましくは約10⁻⁹M~10⁻⁷Mにおいて、ヒト単球からのLPS誘導TNF-_α放出の50%阻害を生じさせる。

6. 意識のあるモルモットにおける抗原に誘導される気管支収縮の阻害効果

6.1 モルモットの感作および抗原に誘導される気管支収縮の測定

オスのDunkin-Hartleyモルモット(550~700g)を、前記のように感作する。特異的気道抵抗(SRaw)を、意識のある動物において、Pennock et al., J. Appl. Physiol., 1979, 46, 399の方法の変法を用いる全身血量測定法によって測定する。試験化合物または無添加媒質を、抗原チャレンジ前24時間と1時間に経口投与する。チャレンジ30分前に、動物にメピラミン(30mg/kg i.p.)を注射して、アナフィラクシーショックを防ぎ、そして血量測定チャンバー中に置いて、SRawを1分間隔で測定する。次いで、休止SRawを測定する。動物に、オボアルブミンのエアロゾルをチャレンジさせ、そしてSRawを、15分間、5分毎に測定する。

7. 麻酔ラットにおけるイン・ビボでの抗原に誘導される気管支収縮に対する化合物の阻害効果

7.1 ラットの処置および抗原に誘導される気管支収縮の測定

体重150~250gのオスのBrown Norwayラットを、オボアルブミン(100μg, i.p.)を用いて、0, 12および21日目に感作する。27~32日の間のいずれか1日に、ラットにチャレンジする。抗原チャレンジ前24時間と1時間に、試験化合物を経口投与する。ラットを麻酔し、呼吸力学ソフトウェアを用いて、肺機能(気道抵抗および肺応諾(lung compliance))の記録を可能にする。ラットに、オボアルブミンi.v.をチャレンジし、そして気道抵抗と肺応諾における最大変化を測定する。

7.2 結果

本発明の範囲内の化合物は、用量10mg/kgにおいて、抗原に誘導される気管支収縮
50

を 89 %まで阻害する。

8 . L P S チャレンジしたマウスにおける血清 T N F - レベルに及ぼす化合物の阻害効果

8 . 1 動物の処置およびマウス T N F - の測定

メス B a l b / c マウス(年令 6 ~ 8 週、体重 20 ~ 22 g)に、試験化合物を経口投与する。最低 30 分後、マウスに、マウス 1 匹当たり L P S 30 μg を i . p . でチャレンジする。90 分後、二酸化炭素窒息によって動物を殺し、そして心臓穿刺によって採血する。血液を 4 で凝固させ、遠心(385 g、5 分間)し、そして T N F - 分析用の血清を採取する。T N F - レベルを、Genzyme から購入した市販のマウス T N F - E L I S A キット(cat. no. 1509.00)を用い、製造者によって推薦されるようにして測定する。T N F - に関する値は、組み換えマウス T N F - の標準曲線から計算する。10

9 . メス B a l b / c マウス静脈内投与における全身的生物学的利用能：

投与のための頸静脈を露出する手術に続いて、ジメチルスルホキシド中試験化合物溶液を、用量 1 mg / 体重 1 kg において投与する。

経口投与：

1 . 5 %カルボキシメチルセルロース水溶液中、試験化合物懸濁液を、用量 1 mg / 体重 1 kg において、摂食によって胃中に導入する。i . v . または経口投与のいずれかに続いて、血液を、二酸化炭素窒息後の心臓穿刺によって得るが、各動物について投与後 1 回だけ得る。動物 3 匹を、各時点で犠牲にする。血液サンプルを、i . v . および経口経路の両方による投与後、次の時間において得る；5 分(i . v . のみ), 0 . 25, 0 . 5, 1, 2, 3, 4, 5 . 5, 7 および 24 時間。20

対応する血漿を、各血液サンプルの遠心によって得る。次いで、血漿サンプル中の薬物含量を、常法を用いて測定する。

9 . 1 代謝

(i) マウス肝臓ホモジネートの調製

新鮮なマウス肝臓を、スクロース - リン酸バッファーにおいて摩碎する。遠心後、得られる上澄液(肝臓ホモジネート)を、そのまま使用するか、または液体窒素中で 1 分間凍結し、そして使用まで -30 ~ -40 に保存する。

(ii) マウス肝臓ホモジネートと化合物とのインキュベーション

マウス肝臓ホモジネート 0 . 5 ml に、塩化マグネシウム水溶液(1 ml, 0 . 15 M)、ニコチンアミド(1 ml, 0 . 5 M)および pH 7 . 4 トリスバッファー(8 . 5 ml, 0 . 1 M)の混合液に添加された N A D P H 8 mg の攪拌混合液からの 0 . 5 ml を添加する。化合物を、溶媒 10 μl 中濃度 1 μl / ml において添加する。インキュベーションを、37 で維持する。サンプルを、0 分、5 分、10 分、20 分および 30 分に採取し、そしてインキュベーションを、アセトニトリル 100 μl の添加によって止める。インキュベーションサンプル中の薬物含量を、常法を用いて定量する。30

10 . ラットにおける連鎖球菌の細胞壁により誘導される関節炎

10 . 1 S . ピオゲネス(S. pyogenes) 精製細胞壁の調製

精製 S . ピオゲネス細胞壁を、S . ピオゲネス、グループ A 、菌株 D - 58 の対数増殖期の細胞ペレットから調製する。全バクテリアを、ガラスピーブによる摩碎によってホモジネートにし、そして粗細胞壁を、遠心によって回収し、続いて、リン酸バッファー食塩水中 2 %ドデシル硫酸ナトリウム、次にリン酸バッファー食塩水によって洗浄して、タンパク質と核酸を除去する。細胞壁を、さらに音波破碎と分画遠心によって精製して、100, 000 g において沈降させた精製標品を得る。この材料を、滅菌リン酸バッファー食塩水に懸濁し、そして細胞壁量を、標品のラムノース含量(精製細胞壁はラムノース 28 重量 %を含有)を測定することによって定量する。材料を、0 . 22 μM フィルターを通して濾過し、そして関節炎誘導のために使用するまで 4 で保存する。40

10 . 2 関節炎の誘導および関節直径の測定

体重 140 ~ 160 g のメス Lewis ラットにおいて、0 日目に、1 本の後脚の左右い50

すれか脛骨足根骨中に、精製 S . ピオゲネス細胞壁抽出物（滅菌食塩水 10 ml 中 10 mg）を関節内注射する。20日目、ラットに、尾の側方静脈を通じて、精製細胞壁（滅菌食塩水 100 μl 中 100 μg）を静脈注射する。関節直径は、予め関節内注射される関節の外側と内側の踝間を、i . v . 注射直前に、そして 24 日間を通じて毎日、キャリパスで測定する。ネットの関節直径を、反対側の関節の値を差し引くことによって定量する。体重もまた、毎日測定する。化合物または無添加媒質を、20 ~ 23 日目に経口摂食によって投与する。典型的には、動物 8 ~ 12 匹を 1 群当たり使用する。各用量について、全 1 日用量を、等しい 2 分量に分け、ほぼ 9 a . m . と 3 p . m . に与える。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00 A 6 1 P 25/00

(72)発明者 バウア , シエリー
イギリス・エセツクス アールエム10 7エツクスエス・デイジエンハム・レインハムロードサ
ウス・ローン プーラン・ロレ・リミテッド

(72)発明者 アルドウス , デイビッド・ジョン
イギリス・エセツクス アールエム10 7エツクスエス・デイジエンハム・レインハムロードサ
ウス・ローン プーラン・ロレ・リミテッド

(72)発明者 アツスルズ , ピーター・チャールズ
イギリス・エセツクス アールエム10 7エツクスエス・デイジエンハム・レインハムロードサ
ウス・ローン プーラン・ロレ・リミテッド

(72)発明者 マクギヤリー , ダニエル・ジエラード
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120
0・アコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ハルム , クリストファー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120
0・アコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーポレーテッド

(72)発明者 リーガン , ジョン・ロビンソン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120
0・アコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーポレーテッド

(72)発明者 フアンゲ , フ チー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120
0・アコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ジュリック , スチーバン・ウエイクフィールド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120
0・アコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーポレーテッド

(72)発明者 モリアーティ , ケビン・ジョセフ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120

0・アーコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーゴレーテツド

(72)発明者 マシュー, ローズ・マピラクネル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120

0・アーコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーゴレーテツド

(72)発明者 ポリ, グレゴリー・バーナード

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426 0107 カレツジビル・ピーオーボックス120

0・アーコラロード500・ローン プーラン・ロレ・インコーゴレーテツド

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開昭63-122675(JP,A)

特表平11-503445(JP,A)

国際公開第93/007124(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D209/08

C07D235/08

C07D235/12

C07D401/06

C07D401/12

C07D401/14

C07D403/12

C07D405/14

C07D409/14

C07D413/12

C07D413/14

C07D417/14

CA/REGISTRY(STN)