

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5929812号
(P5929812)

(45) 発行日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(24) 登録日 平成28年5月13日(2016.5.13)

(51) Int. Cl.	F 1
A 61 K 31/4196 (2006.01)	A 61 K 31/4196
A 61 K 31/4439 (2006.01)	A 61 K 31/4439
A 61 K 31/454 (2006.01)	A 61 K 31/454
A 61 K 31/4545 (2006.01)	A 61 K 31/4545
A 61 K 31/5377 (2006.01)	A 61 K 31/5377

請求項の数 9 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-68344 (P2013-68344)
(22) 出願日	平成25年3月28日 (2013.3.28)
(65) 公開番号	特開2013-227299 (P2013-227299A)
(43) 公開日	平成25年11月7日 (2013.11.7)
審査請求日	平成26年12月22日 (2014.12.22)
(31) 優先権主張番号	特願2012-79448 (P2012-79448)
(32) 優先日	平成24年3月30日 (2012.3.30)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(72) 発明者	▲くわ▼田 剛志 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(72) 発明者	吉永 光周 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(72) 発明者	石坂 知子 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(72) 発明者	若杉 大介 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

最終頁に続く

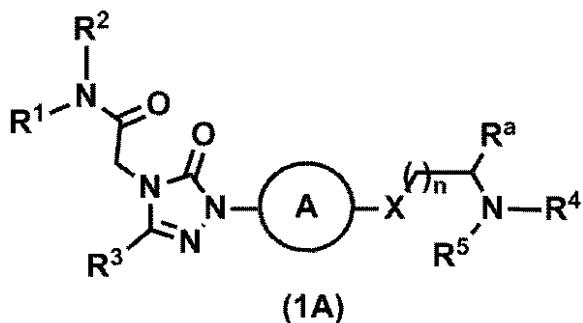
(54) 【発明の名称】 1, 2, 4-トリアゾロン誘導体を含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1A)

【化 1】



10

[式 (1A) 中、

R¹はC₁₋₅アルキルを示し；R²は水素を示し；R^aは、水素原子、又はC₁₋₅アルキルを示し；R³は、アリール、又はヘテロアリール(該アリール、又はヘテロアリールは、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、

シアノ、ヒドロキシ及びジフルオロメトキシからなる群より選ばれる1~2個の基で置換

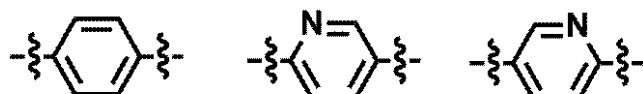
20

されてもよい。)を示し；

R⁴及びR⁵は隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい6員の飽和複素環(該6員の飽和複素環は、1~2個のヒドロキシで置換されてもよく、さらに該6員の飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC_{1~5}アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを示し；

Aは式(2)~(4)を示し；

【化2】



(2)

(3)

(4)

10

Xは単結合を示し；

nは1の整数である。】

で表される1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有し、さらに一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含む、気分障害、不安障害、薬物依存症の疾患の治療又は予防に用いる経口用又は非経口用製剤。

【請求項2】

20

有効成分として含有する1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩の投与量が1日当たり0.001~500mgである請求項1に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項3】

有効成分が、2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項4】

有効成分が、2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項5】

有効成分が、2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)プロピル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項6】

30

有効成分が、N-tert-ブチル-2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項7】

有効成分が、2-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]フェニル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項8】

40

有効成分が、2-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1-{5-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

【請求項9】

有効成分が、2-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ピリジン-2-イル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその医薬上許容される塩である請求項1又は2に記載の経口用又は非経口用製剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルギニン-バソプレッシン(AVP)のV1b受容体に拮抗作用を有する1,2,4-トリアゾロン骨格の化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、特に、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤に関する。

20

【背景技術】

【0002】

アルギニン-バソプレッシン(AVP)は9個のアミノ酸よりなるペプチドで主に視床下部で生合成され、下垂体後葉ホルモンとして血漿浸透圧、血圧及び体液量の調節に深く関与している。

【0003】

AVP受容体は、これまでV1a、V1b及びV2受容体の3つのサブタイプがクローニングされており、全て7回膜貫通型受容体であることが知られている。V2受容体は、Gsと共にcAMP量を増加させる。V1a受容体は、Gq/11と共にPI応答を促進し、細胞内Caを増加させる。V1a受容体は、脳、肝臓、副腎、血管平滑筋などに発現しており、血管収縮作用に関与する。一方、V1b受容体も、V1a受容体と同様にGq/11と共にPI応答を促進する(非特許文献1及び非特許文献2参照)。V1b受容体は、下垂体に最も多く存在し(前葉のACTH分泌細胞の90%以上に発現)、AVPによる下垂体前葉からのACTH分泌に関与すると推測されている。V1b受容体は、下垂体以外にも脳広域に存在し、海馬、扁桃体、嗅内皮質(entorhinal cortex)などの辺縁系、大脳皮質、嗅球、セロトニン神経系の起始核である縫線核にも多く存在する(非特許文献3及び非特許文献4参照)。

30

【0004】

近年、V1b受容体と気分障害、不安障害との関連が示唆されており、V1b受容体拮抗物質の有用性が研究されている。V1b受容体KOマウスでは攻撃的な振る舞い(aggressive behavior)が減少することが示された(非特許文献5参照)。また、V1b受容体拮抗物質を中隔野へ注入することにより、高架式十字迷路試験において開放路滞在時間が延長すること(抗不安様作用)が報告された(非特許文献6参照)。近年、末梢投与可能な1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物であるV1b受容体特異的拮抗物質が創出された(特許文献1~3参照)。さらに、1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物は、種々動物モデルにおいて抗うつ及び抗不安作用を示すことが報告されている(非特許文献7及び非特許文献8参照)。特許文献1で開示された化合物は、V1b受容体に高親和性(1×10^{-9} mol/L ~ 4×10^{-9} mol/L)かつ選択的に作用する化合物であるが、AVP、AVP+CRFおよび拘束ストレス誘発ACTH増加に何れも拮抗する。

40

50

さらに、依存性薬物退薬時に出現するうつ様症状に対しても、V1b受容体拮抗物質の有用性が示唆される。最近の報告では、依存性薬物であるコカインの慢性的漸増用量退薬後の視床下部の室傍核においてAVPが上昇していること、下垂体前葉においてV1b受容体が上昇していることやストレス応答に関する視床下部-下垂体-副腎皮質系が活性化していることが明らかにされている（非特許文献12参照）。また、退薬後に見られる血漿ACTH上昇に対して、V1b受容体拮抗薬が拮抗することも報告されている（非特許文献12参照）。以上のことから、薬物依存に関するうつ様症状に対するV1b受容体拮抗物質の有用性が示唆される。さらに、V1b受容体拮抗物質はアルコール偏好ラットのアルコール摂取量を低下させたことから、薬物依存に対して効果を示す可能性も示唆される（非特許文献13参照）。

10

【0005】

最近、1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物とは異なる構造を有するV1b受容体拮抗物質として、キナゾリン-4-オン誘導体（特許文献4および10参照）、-ラクタム誘導体（特許文献5及び7参照）、アジノン・ジアジノン誘導体（特許文献6参照）、ベンズイミダゾロン誘導体（特許文献8）、イソキノリノン誘導体（特許文献9及び10参照）、ピリドピリミジン-4-オン誘導体（特許文献11参照）、ピロロ[1,2-a]ピラジン誘導体（特許文献12参照）、ピラゾロ[1,2-a]ピラジン誘導体（特許文献13参照）、キノリン誘導体（特許文献14参照）、テトラヒドロキノリンスルホンアミド誘導体（非特許文献9参照）、チアゾール誘導体（非特許文献10参照）およびスルホンアミド誘導体（非特許文献11）が報告されている。しかし、本発明に開示された1,2,4-トリアゾロン骨格を有する化合物についての報告はない。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】WO 2001/055130号公報
 【特許文献2】WO 2005/021534号公報
 【特許文献3】WO 2005/030755号公報
 【特許文献4】WO 2006/095014号公報
 【特許文献5】WO 2006/102308号公報
 【特許文献6】WO 2006/133242号公報
 【特許文献7】WO 2007/109098号公報
 【特許文献8】WO 2008/025736号公報
 【特許文献9】WO 2008/033757号公報
 【特許文献10】WO 2008/033764号公報
 【特許文献11】WO 2009/017236号公報
 【特許文献12】WO 2009/130231号公報
 【特許文献13】WO 2009/130232号公報
 【特許文献14】WO 2011/096461号公報

30

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994.
 【非特許文献2】Lolait S, Brownstein M, PNAS, 92, 6783-6787, 1995.
 【非特許文献3】Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998.
 【非特許文献4】Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001.
 【非特許文献5】Wersinger SR, Toung WS, Mol. Psychiatry, 7, 975-984, 2002.
 【非特許文献6】Liebsch G, Engelmann M, Neurosci. Lett. 217, 101-104, 1996.
 【非特許文献7】Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-1130, 2002.
 【非特許文献8】Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002.
 【非特許文献9】Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009.

40

50

【非特許文献 10】Chris A S, et. al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 92-96, 2011.

【非特許文献 11】James B, et. al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 3603-3607, 2011.

【非特許文献 12】Zhou Y, et al., *Neuropsychopharmacology*, 36, 2062-2075, 2011.

【非特許文献 13】Zhou Y, et al., *Alcohol Clin Exp Res*, 35, 1876-1883, 2011.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、V1b受容体拮抗作用を有する新規化合物を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症などの疾患の治療又は予防剤を提供することにある。さらに詳しくは、優れたV1b受容体拮抗作用と共に良好な標的臓器への薬物の移行性及び優れた安全性を示す新規化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬を見出すことにある。 10

【課題を解決するための手段】

【0009】

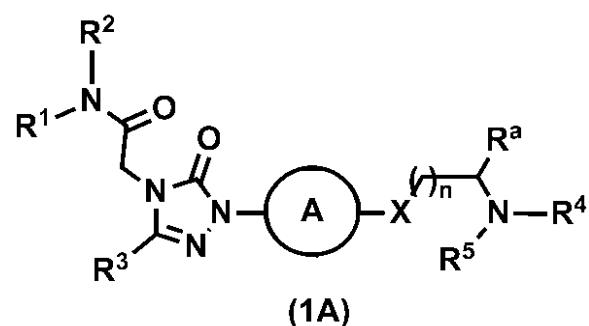
本発明者らは、鋭意検討した結果、V1b受容体拮抗作用を有する新規1,2,4-トリアゾロン骨格の化合物（以下、「1,2,4-トリアゾロン誘導体」という）を見出し、本発明を完成した。 20

すなわち本発明の態様は下記に示すものである。

(I) 式(1A)

【0010】

【化1】



【0011】

[式(1A)中、

R¹は、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル、又は4～8員の飽和複素環を示す；

R²は、水素原子、又はC₁₋₅アルキルを示す；

R³は、アリール、又はヘテロアリール（該アリール、又はヘテロアリールは、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示す；

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル（該C₁₋₅アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₃₋₇シクロアルキル及びC₁₋₅アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C₃₋₇シクロアルキル、又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルか 40

10

20

30

40

50

らなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環(該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C_{1～5}アルキル(該C_{1～5}アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。)、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{2～5}アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC_{1～5}アルキルアミノカルボニル、ジC_{1～5}アルキルアミノカルボニル、トリフルオロメチル及びアミノ(該アミノは、C_{1～5}アルキル及びC_{2～5}アルカノイルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC_{1～5}アルキレンで架橋されてもよい。)、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘpta-6-イル又は7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルを形成してもよく; Aは、フェニレン又は6員のヘテロアリレン(該フェニレン及び6員のヘテロアリレンは、ハロゲン原子、C_{1～5}アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)を示し;

Xは、単結合、-O-、又は-NR⁶-を示し;

R⁶は、水素原子、C_{1～5}アルキル、又はC_{2～5}アルカノイルを示し;

R^aは、水素原子、又はC_{1～5}アルキルを示し;

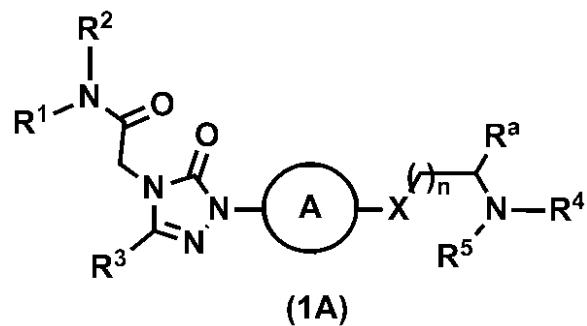
nは、0～3の整数である。]

で表される1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

(II)式(1A)

【0012】

【化2】



【0013】

[式(1A)中、

R¹は、C_{1～5}アルキル(該C_{1～5}アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{3～7}シクロアルキル及びC_{1～5}アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。)、C_{3～7}シクロアルキル、又は4～8員の飽和複素環を示し;

R²は、水素原子、又はC_{1～5}アルキルを示し;

R³は、アリール、又はヘテロアリール(該アリール、又はヘテロアリールは、C_{1～5}アルコキシ、C_{1～5}アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ及びC_{1～5}アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)を示し;

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1～5}アルキル(該C_{1～5}アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{3～7}シクロアルキル及びC_{1～5}アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。)、C_{3～7}シクロアルキル、又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不

10

20

30

40

50

飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C_{1～5}アルキル、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{2～5}アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C_{1～5}アルキル（該C_{1～5}アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{2～5}アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC_{1～5}アルキルアミノカルボニル、ジC_{1～5}アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC_{1～5}アルキレンで架橋されてもよい。）を示すか、

又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成してもよく；Aは、フェニレン又は6員のヘテロアリレン（該フェニレン及び6員のヘテロアリレンは、ハロゲン原子、C_{1～5}アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示す；

Xは、単結合、-O-、又は-NR⁶-を示す；

R⁶は、水素原子、C_{1～5}アルキル、又はC_{2～5}アルカノイルを示す；

R^aは、水素原子、又はC_{1～5}アルキルを示す；

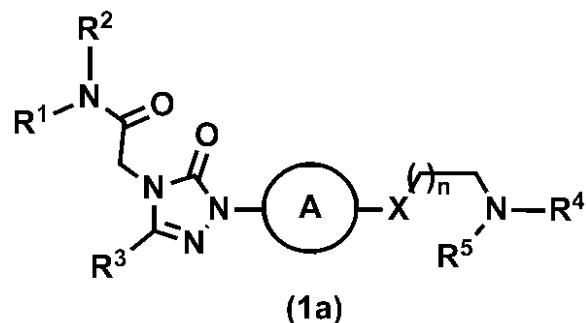
nは、1～3の整数である。】

で表される1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

(III)式(1a)

【0014】

【化3】



【0015】

[式(1a)中、

R¹は、C_{1～5}アルキル（該C_{1～5}アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{3～7}シクロアルキル及びC_{1～5}アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C_{3～7}シクロアルキル、又は4～8員の飽和複素環を示す；

R²は、水素原子、又はC_{1～5}アルキルを示す；

R³は、アリール、又はヘテロアリール（該アリール、又はヘテロアリールは、C_{1～5}アルコキシ、C_{1～5}アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ及びジフルオロメトキシからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示す；

R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、C_{1～5}アルキル（該C_{1～5}アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{3～7}シクロアルキル及びC_{1～5}アルコキシからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されてもよい。）、C_{3～7}シクロアルキル、又は環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4～8員の飽和若しくは不

10

20

30

40

50

飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C_{1～5}アルキル、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{2～5}アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）を示すか、

又はR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環（該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C_{1～5}アルキル（該C_{1～5}アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C_{2～5}アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノC_{1～5}アルキルアミノカルボニル、ジC_{1～5}アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC_{1～5}アルキレンで架橋されてもよい。）を示すか、

又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成してもよく；

Aは、フェニレン又は6員のヘテロアリレンを示す；

Xは、単結合、-O-、又は-NR⁶-を示す；

R⁶は、水素原子、C_{1～5}アルキル、又はC_{2～5}アルカノイルを示す；

nは、1～3の整数である。】

で表される1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩、

(I V) R¹がC_{1～5}アルキルであり；

R²が水素原子であり；

R³がフェニル又はピリジル（該フェニル又はピリジルは、C_{1～5}アルキル、C_{1～5}アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である、(I)～(I I I)のいずれかに記載の1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

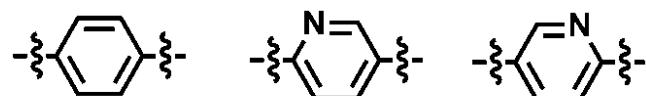
(V) Aがフェニレン、ピリジンジイル、又はピリミジンジイル（該フェニレン、ピリジンジイル、及びピリミジンジイルは、ハロゲン原子、C_{1～5}アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である、(I)～(I V)のいずれかに記載の1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容されるその塩、

(V I) Aがフェニレン、又はピリジンジイル（該フェニレン、及びピリジンジイルは、ハロゲン原子、C_{1～5}アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。）である、(I)～(I V)のいずれかに記載の1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

(V I I) Aが式(2)～(4)である、(V I)に記載の1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

【0016】

【化4】



(2)

(3)

(4)

10

20

30

40

50

【0017】

(VIII) X が単結合であり；

n が 1 であり；

R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい 4 ~ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環（該 4 ~ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル（該 C₁₋₅アルキルは、1 ~ 2 個のヒドロキシで置換されてもよい。）、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル、オキソ、アミノカルボニル、モノ C₁₋₅アルキルアミノカルボニル、ジ C₁₋₅アルキルアミノカルボニル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 4 ~ 8 員の飽和若しくは不飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。）、又は 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イルを形成してもよい（I）～（VII）のいずれかに記載の 1, 2, 4 - トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

(IX)

R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい 5 員若しくは 6 員の飽和複素環（該 5 員若しくは 6 員の飽和複素環は、ヒドロキシ及び C₁₋₅アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されてもよく、さらに該 5 員若しくは 6 員の飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。）、又は 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イルを形成する、（I）～（VII）のいずれかに記載の 1, 2, 4 - トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

(X)

R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に 1 つ以上の酸素原子を含んでもよい 6 員の飽和複素環（該 6 員の飽和複素環は、1 ~ 2 個のヒドロキシで置換されてもよく、さらに該 6 員の飽和複素環は、環中の異なる 2 個の炭素原子の間を C₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。）、又は 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イルを形成する、（I）～（VII）のいずれかに記載の 1, 2, 4 - トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、及び

(XI)

(I) に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか 1 種又は 2 種以上の混合物を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤である。

2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル] フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - 1, 2, 4 - トリ

10

20

30

40

50

アゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - { 2 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロ
 リジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシ
 クロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒ
 ドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセ
 トアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトア
 ミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトア
 ミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 -
 イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イ
 ル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
 ール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
 ール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシ
 クロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1
 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -
 イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5
 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル
) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 6 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] ピリジン - 3 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
 ール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホ
 リン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 ,
 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - シクロブチルアセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - 50

イル] - N - (オキセタン - 3 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - (シクロプロピルメチル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチ
 ル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4
 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン
 - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド 10
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン -
 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキ
 シ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキ
 ソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン
 - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ -
 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 20
 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン -
 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - ヒドロキ
 シ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル }
 - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N -
 (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 30
 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プ
 ロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピ
 ペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4
 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (2 - オキサ - 6
 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 -
 ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) 40
 アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (1 , 4 - オキサ
 ゼパン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8
 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1
 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -
 イル) アセトアミド
 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ 50

- 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ
 - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン -
 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 5 - [2 - (ピ
 ペリジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4
 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2
 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (2 - オキサ - 6
 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ
 - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン -
 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8
 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 -
 オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロ
 パン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル
] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチ
 ル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4
 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - (1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 3
 - フェニル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (
 プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4
 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - オキサ - 8
 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1
 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -
 イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - メトキシ - 4 - [2 - (モルホリン - 4
 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - ト
 リアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - メトキシ - 4 - [2 - (3 - オキサ - 8
 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1
 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -
 イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピ
 ル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4
 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒド
 ロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセト
 アミド
- 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピ
 ル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリア
 ゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

10

20

30

40

50

2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド 10

2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド 20

2 - [3 - (2 - プロモ - 5 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

2 - (3 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド 30

(+) - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

(-) - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド 40

2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミ 50

ド

N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド

2 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

2 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド。

【発明の効果】

【0018】

本発明の新規 1 , 2 , 4 - トリアゾロン誘導体は、V1b受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示し、新規 1 , 2 , 4 - トリアゾロン誘導体により気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤を提供することが可能となった。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書で使用される用語は、以下の意味を有する。

【0020】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

【0021】

「C₁₋₅アルキル」とは、直鎖状、又は分枝鎖状の炭素原子数1～5のアルキル基を示し、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert - ペンチル等の基を挙げることができる。

【0022】

「C₃₋₇シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の基を挙げることができる。

【0023】

「C₁₋₅アルコキシ」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～5のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert - ペンチルオキシ等の基を挙げることができる。

【0024】

「C₁₋₅アルキルスルホニル」とは、前記の「C₁₋₅アルキル」で置換されたスルホニル基を意味し、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec - ブチルスルホニル、tert - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert - ペンチルスルホニル等の基を挙げることができる。

【0025】

「C₂₋₅アルカノイル」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～5のアルカノイル基を意味し、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等の基を挙げることができる。

【0026】

10

20

30

40

50

「モノ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「 C_{1-5} アルキル」を置換基として1個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、 n -プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、 n -ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、 s -ブチルアミノカルボニル、 t -ブチルアミノカルボニル、 n -ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル等を挙げることができる。

【0027】

「ジ C_{1-5} アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「 C_{1-5} アルキル」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノで置換されたカルボニル基を意味し、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ(n -プロピル)アミノカルボニル、ジ(イソプロピル)アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル(n -プロピル)アミノカルボニル、メチル(イソプロピル)アミノカルボニル等を挙げることができる。

【0028】

「アリール」とは、単環から2環式の芳香族炭素環であり、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の基を挙げることができる。

【0029】

「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有し、1ないし2環からなる炭素数2-9の芳香族基であり、チエニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル等の基が挙げられる。

【0030】

「4~8員の飽和複素環」とは、環中に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上含む4~8員の飽和環をいい、例えば、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル等の基を挙げることができる。

「環中に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含む4~8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、オキセタン-3-イル、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-3-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル、5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル、1,4-ジアゼパン-1-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル等を挙げることができる。

【0031】

「隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4~8員の飽和若しくは不飽和複素環」とは、アゼチジン-1-イル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゾカン-1-イル、5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル、1,4-ジアゼパン-1-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル等の基を挙げることができる。

【0032】

「 C_{1-5} アルキレン」とは、前記の「 C_{1-5} アルキル」から水素原子を1個除した二価基を意味し、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等を挙げることができる。

【0033】

「環中の異なる2個の炭素原子の間を C_{1-5} アルキレンで架橋された、該4~8員の飽

10

20

30

40

50

和若しくは不飽和複素環」とは、上記で定義される「隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環」の環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋された環をいい、例えば、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル(トロピニル)、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル等の基を挙げることができる。8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルがヒドロキシで置換された例としては、3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルがあげられる。

「隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい5員若しくは6員の飽和複素環(該5員若しくは6員飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)」とは、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル(トロピニル)、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル等の基を挙げることができる。

「隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい6員の飽和複素環(該6員飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)」とは、ピペリジノ、モルホリン-4-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル(トロピニル)、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル等の基を挙げることができる。

【0034】

「フェニレン」とは、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレンを挙げることができる。

【0035】

「6員のヘテロアリレン」とは、2,3-ピリジンジイル、2,4-ピリジンジイル、2,5-ピリジンジイル、2,6-ピリジンジイル、3,5-ピリジンジイル、2,5-ピリミジンジイル等の基を挙げることができる。

【0036】

本発明における好ましいR¹は、C₁₋₅アルキルである。さらに好ましくは、イソプロピル若しくはtert-ブチルである。

【0037】

本発明における好ましいR²は、水素原子である。

【0038】

本発明における好ましいR³は、フェニル又はピリジル(該フェニル又はピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)である。

【0039】

さらに好ましいR³は、フェニル(該フェニルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びC₁₋₅アルキルスルホニルから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)若しくはピリジル(該ピリジルは、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)である。

【0040】

さらに好ましいR³は、フェニル(該フェニルはC₁₋₅アルコキシ、塩素原子、フッ素原子、シアノ、C₁₋₅アルキルスルホニルから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)、若しくはピリジル(該ピリジルはC₁₋₅アルコキシで置換されてもよい。)である。

10

20

30

40

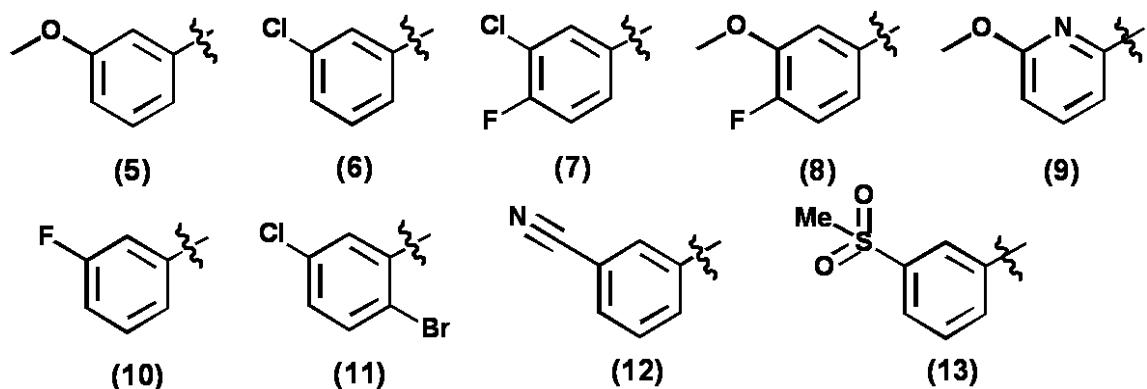
50

【0041】

さらに好ましいR³は、下記式(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)又は(13)で表される基である。さらに好ましくは、下記式(5)、(6)、(7)、(8)、(9)で表される基である。

【0042】

【化5】



10

【0043】

本発明における好ましいAは、フェニレン、ピリジンジイル、又はピリミジンジイル(該フェニレン、ピリジンジイル、及びピリミジンジイルは、ハロゲン原子、C₁₋₅アルコキシから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)である。

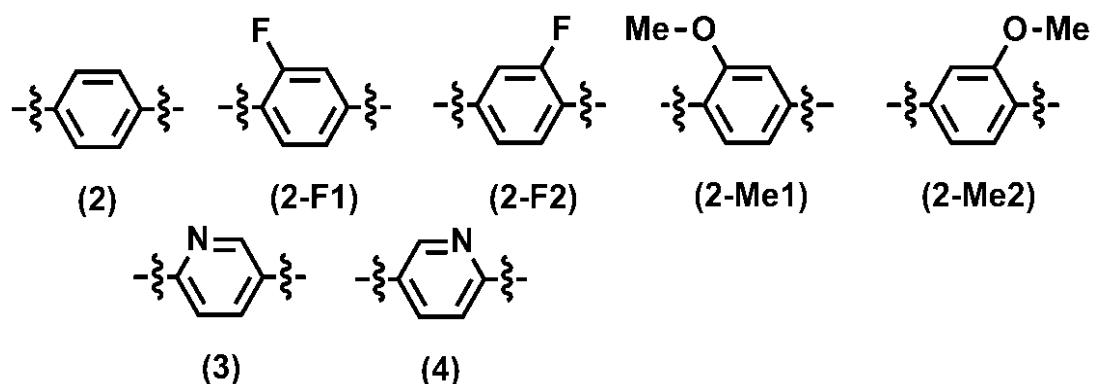
20

【0044】

さらに好ましいAは、下記式(2)、(2-F1)、(2-F2)、(2-Me1)、(2-Me2)、(3)又は(4)で表される基である。特に好ましくは、式(2)、又は(3)で表される基である。

【0045】

【化6】



30

【0046】

本発明における好ましいXは、単結合である。

【0047】

40

本発明における好ましいR^aは、水素原子、又はメチル基である。

【0048】

本発明における好ましいnは、1である。

【0049】

本発明における好ましいR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい4～8員の飽和若しくは不飽和複素環(該4～8員の飽和若しくは不飽和複素環は、ヒドロキシ、C₁₋₅アルキル(該C₁₋₅アルキルは、1～2個のヒドロキシで置換されてもよい。)、C₁₋₅アルコキシ、ハロゲン原子、シアノ、C₂₋₅アルカノイル及びトリフルオロメチルからなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよく、さらに該4～8員の飽和又は不飽

50

和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成する基である。より好ましいR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含んでもよい5員若しくは6員の飽和複素環(該5員若しくは6員の飽和複素環は、ヒドロキシ及びC₁₋₅アルキルからなる群より選ばれる1~2個の基で置換されてもよく、さらに該5員若しくは6員飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成する基である。さらに好ましいR⁴及びR⁵は、隣接する窒素原子と一緒にになって、環中に前記窒素原子の他に1つ以上の酸素原子を含んでもよい6員の飽和複素環(該6員の飽和複素環は、1~2個のヒドロキシで置換されてもよく、さらに該6員飽和複素環は、環中の異なる2個の炭素原子の間をC₁₋₅アルキレンで架橋されてもよい。)、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルを形成する基である。R⁴及びR⁵が、隣接する窒素原子と一緒にになって形成する環の特に好ましい例は、1-ピロリジニル、ピペリジノ(ここで、1-ピロリジニル、ピペリジノは、1~2個のヒドロキシで置換されてもよい。)、モルホリン-4-イル(ここで、モルホリンは、1~2個のC₁₋₅アルキルで置換されてもよい。例えば、3-メチル-モルホリン-4-イル等)、1,4-オキサゼパン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル(トロピニル)、3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ「3.2.1」オクタ-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イルである。

【0050】

一般式(1A)及び(1a)で表される1,2,4-トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容される塩は、優れた安全性を示す。安全性に関しては、各種の安全性試験、例えば、シトクロムP450(CYP)活性阻害試験、CYP代謝依存性阻害試験、共有結合性試験、トラッピング試験、hERG試験、細胞毒性試験、光毒性試験、単回投与安全性試験、反復投与安全性試験などにより確認した。

【0051】

「医薬上許容される塩」とは、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、ギ酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクタル酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオン等の1種又は複数の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リシン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、2-アミノエタノール、ベンザチン等のアミンとの塩が含まれる。

【0052】

なお、本発明の化合物は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物の場合もある。

【0053】

本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

【0054】

本発明の化合物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合せて医薬的製剤とすることができます。上記担体、賦形剤及び希釈剤として、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ

10

20

30

40

50

酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の各種油等が含まれる。

【0055】

また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤等の添加剤が混合し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤等の経口又は非経口用医薬として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病的種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することが可能である。

10

【0056】

本発明の化合物には、一つ以上の水素原子、フッ素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

【0057】

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

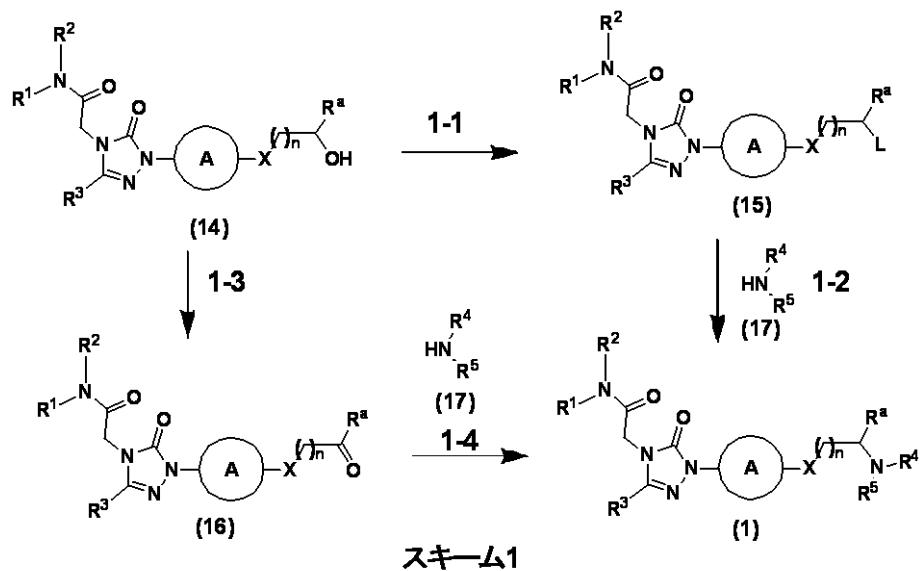
【0058】

20

式(1)で表される化合物は、スキーム1に示す合成法で製造することができる。

【0059】

【化7】



30

【0060】

40

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、A、X及びnは上記と同じである。Lは、脱離基を示す。脱離基とは、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、ハロゲン原子等を意味する。)

式(1)で表される化合物は、式(14)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換し(工程1-1)、対応するアミン(17)と反応させることにより得ることができる(工程1-2)。工程1-1における反応(脱離基への変換)としては例えばクロロ化、ブロモ化、ヨード化、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化等が挙げられる。

【0061】

クロル化反応の例としては、例えば四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法

50

、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法、p-トルエンスルホニルクロリド等を用い脱離基とした後塩化リチウム等で置換する方法等が挙げられる。これらの反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、-50~100で行うことができる。

【0062】

プロム化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。この反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中、-50~50で行うことができる。

10

【0063】

ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。この反応は例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を用いることができる。これらの反応は、-50~100の温度条件下行うことができる。

【0064】

メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化は、それぞれ例えばメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等を用いて行うことができる。この際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、反応は-50~50の温度条件下行うことができる。

20

【0065】

工程1-2における反応は、無溶媒、又はテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、室温から溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。また、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在に加えて、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムを添加することにより、反応がより円滑に進行する。

30

【0066】

また、式(1)で表される化合物は、式(14)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な酸化反応によりカルボニル基に変換し(工程1-3)、対応するアミン(17)との還元的アミノ化反応により得ることができる(工程1-4)。

工程1-3における酸化反応としては、例えば、クロロクロム酸ピリジニウムやニクロム酸ピリジニウム等のクロム酸を用いて行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0~反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

【0067】

40

また、例えばデス-マーチン試薬(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードオキソール-3-(1H)-オン)等を用いて反応することができる。反応溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度は0~40で行うことができる。

【0068】

また、別の例として、例えばIBX(1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードオキサオール-3(1H)-オン-1-オキシド)等を用いて反応することもできる。反応溶媒としては例えばジメチルスルホキシドを用い、反応に関与しない例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒でさらに希釈して反応を行うことができる。反応温度は0~40で行うことができる。

50

【0069】

この酸化反応としては、上記以外にもアルコールをカルボニルへ酸化できる方法であれば特に限定されない。例えばジメチルスルホキシドと活性化剤（塩化オキザリル、N-クロロスルホキシド、ジクロロヘキシルカルボジイミド等）による反応や、過ルテニウム酸（VII）テトラ-n-プロピルアンモニウムとN-メチルモルホリンオキシドを用いた酸化法等が挙げられる。本酸化反応の包括的概観は、Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, WILEY-VCH, 1999, 604.に見出され得る。

【0070】

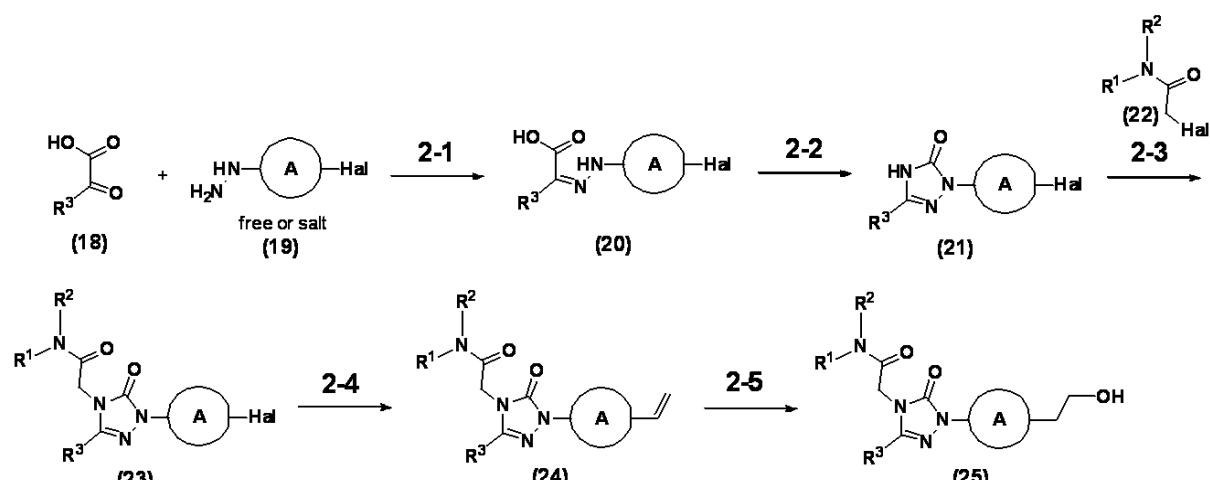
工程1-4における還元的アミノ化反応は、カルボニル（16）と対応するアミン（17）を反応させることによりイミン誘導体を生成し、例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することにより達成される。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中-70~室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素等を触媒として水素ガスを用いることもできるし、他にその他のホウ素試薬である例えばホウ化水素、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて行うこともできる。

【0071】

上記式（14）で表される化合物のうち、式（25）で表される化合物は、スキーム2に示す合成法で製造することができる。

【0072】

【化8】



【0073】

（式中、R¹、R²、R³及びAは上記と同じである。Halは、ハロゲン原子を示す。）

式（20）で表される化合物は、ケトカルボン酸（18）とヒドラジン誘導体（19）を酸性条件下反応させることにより得ることができる（工程2-1）。工程2-1における反応は、水、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸等の無機酸や、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、カソニアスルホン酸等の有機酸存在下進行する。

【0074】

式（21）で表される化合物は、式（20）で表される化合物をクルチウス転移反応に付すことにより得ることができる（工程2-2）。本工程のクルチウス転移反応は、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、DPPA（ジフェニルホスホニルアジド）を作用させることにより進行する。クルチウス転移反応の包括的概観は、

10

20

30

40

50

Chem. Rev. 1988, 88, 297-368.; Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157. に見出される。

【0075】

式(23)で表される化合物は、式(21)で表される化合物を、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基や、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、別途調製したアルキルハライド(22)を室温～溶媒の沸点付近の温度条件下作用させることにより得ることができる(工程2-3)。

【0076】

式(24)で表される化合物は、式(23)で表される化合物を右田・小杉・スティルクロスカップリング反応や鈴木・宮浦クロスカップリング反応にてエチレンを導入することにより得ることができる(工程2-4)。右田・小杉・スティルクロスカップリング反応の包括的概観は、Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4704-4734. に見出される。鈴木・宮浦クロスカップリング反応の包括的概観は、Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483. に見出される。

10

【0077】

式(25)で表される化合物は、式(24)で表される化合物を一般的なハイドロボレーションに続く酸化反応より得ることができる(工程2-5)。工程2-5の反応は、式(24)で表される化合物を、ボラン・テトラヒドロフランコンプレックスや、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、ジシアミルボラン、テキシルボラン等をテトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、-10～室温付近の温度条件下にてアルケンをハイドロボレーションした後、ペルオキソホウ酸ナトリウム(1水和物又は4水和物)や水酸化ナトリウム等の塩基存在下、過酸化水素等を用いることにより進行する。

20

ハイドロボレーションの包括的概観は、J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 5694-5695.; J. Org. Chem. 1986, 51, 439-445. に見出される。

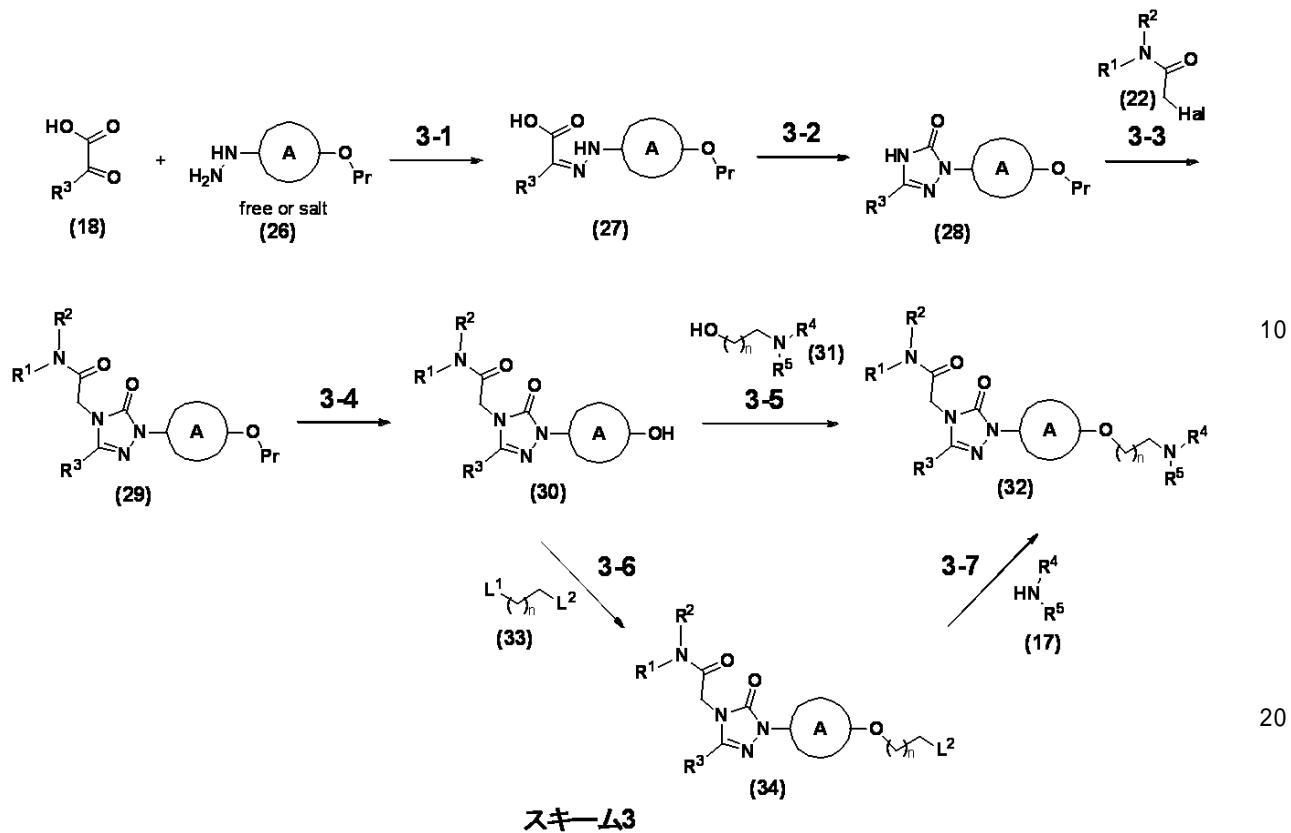
【0078】

上記式(1)で表される化合物のうち、式(32)で表される化合物は、スキーム3に示す合成法で製造することができる。

【0079】

30

【化9】



【0080】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A、Hal及びnは上記と同じである。L¹及びL²は脱離基を示す。脱離基は上記と同じである。Prは、J. F. W. McOmie著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に記載されている慣用的な保護基を示し、これらを用いて保護又は脱保護を行うことができる。)

酸素官能基を持つヒドラジン誘導体(26)を用いてスキーム2と同様にイミン形成(工程3-1)、クルチウス転移反応(工程3-2)、アルキル化(工程3-3)を行うことにより、式(29)で表される化合物を得ることができる。式(30)で表される化合物は、式(29)で表される化合物の保護基を適切な条件下脱保護することにより得ることができる。

【0081】

式(32)で表される化合物は、式(30)で示される化合物と式(31)で表される化合物を光延反応の条件下反応させて得ることができる(工程3-5)。光延反応に関する包括的概観はSynthesis. 1981, 1-28.; Chem. Asian J. 2007, 2, 1340-1355.; Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476.に見出される。

【0082】

式(34)で表される化合物は、式(30)で表される化合物と、式(33)で表される化合物を、塩基性条件下反応させることにより得ることができる(工程3-6)。工程3-6における反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基若しくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、0付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

【0083】

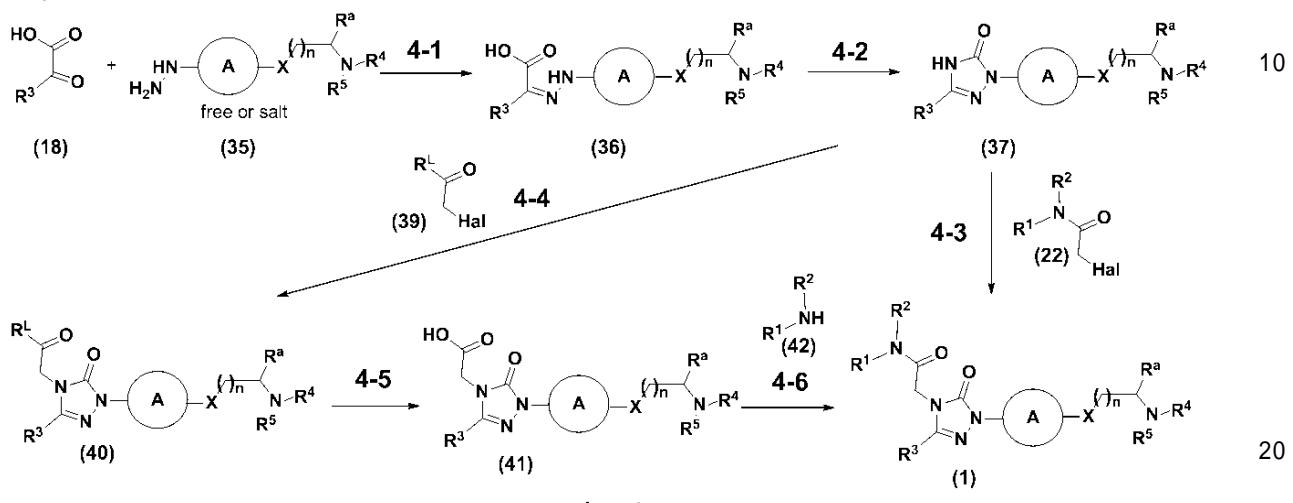
式(32)で表される化合物は、式(34)で表される化合物と、アミン類である式(17)で表される化合物とを反応させることにより得ることができる(工程3-7)。工程3-7における反応は、工程1-2と同様の条件下進行する。

【0084】

上記式(1)で表される化合物は、スキーム4に示す合成法でも製造することができる。

【0085】

【化10】



スキーム4

【0086】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A、n、X、R^a及びHalは上記と同じである。R^Lは、C₁₋₅アルコキシ、ベンジルオキシ等のカルボン酸の一般的な保護基を示す。)

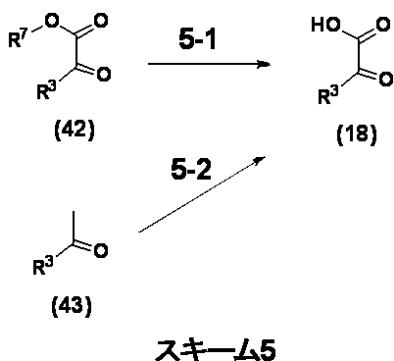
ヒドラジン誘導体(35)を用いてスキーム2と同様にイミン形成(工程4-1)、クルチウス転移反応(工程4-2)、アルキル化(工程4-3)を行うことにより、式(1)で表される化合物を得ることができる。また、式(37)で表される化合物をアルキル化し(工程4-4)、脱保護(工程4-5)後、アミド化(工程4-6)を行うことにより式(1)で表される化合物を得ることができる。工程4-4は工程2-3と同様な反応条件で進行する。工程4-5は、J. F. W. McOmie著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に記載されている条件で脱保護を行うことができる。工程4-6で利用できるアミド化反応は、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

【0087】

式(18)で表される化合物は、下記スキーム5に示す合成法で製造することができる。

【0088】

【化11】



10

【0089】

(式中、 R^3 は上記と同じである。 R^7 は、 C_{1-5} アルキルを示す。)

式(18)で表される化合物は、式(42)で表される化合物を加水分解することにより得ることができる(工程5-1)。工程5-1における反応は、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の塩基存在下、0付近～溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。

【0090】

20

また、式(18)で表される化合物は、式(43)で表される化合物を酸化することにより得ることができる(工程5-2)。工程5-2における反応は、ピリジン等の溶媒中、二酸化セレン存在下、室温から溶媒の沸点付近の温度条件下で進行する。

【0091】

式(22)で表される化合物のうち、2-クロロ-N-メチルアセトアミド、2-クロロ-N-エチルアセトアミド、2-クロロ-N-プロピルアセトアミド、N-イソプロピル-2-クロロアセトアミド、N-ブチル-2-クロロアセトアミド、N-(sec-ブチル)-2-クロロアセトアミド、2-クロロ-N-イソブチルアセトアミド、N-(tert-ブチル)-2-クロロアセトアミド、N1-シクロプロピル-2-クロロアセトアミド、2-クロロ-N-(シクロプロピオルメチル)アセトアミド、2-クロロ-N-シクロブチルアセトアミドは市販されている。

30

【0092】

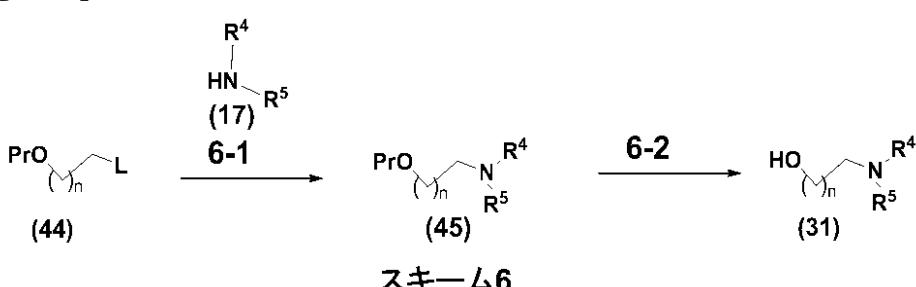
(19)および式(26)で表されるヒドラジン誘導体は、対応するアミンを原料とし、JCS, Transactions, 1922, 121, 715-721.; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 1873-1876.; U.S. 20050215577号広報等に記載の方法により製造することができる。

【0093】

式(31)で表される化合物は、下記スキーム6に示す合成法で得ることができる。

【0094】

【化12】



40

【0095】

(式中、 R^4 、 R^5 、 n 、 Pr 及び L は上記と同じである。)

50

式(45)で表される化合物は、式(44)で表される化合物に、アミン(17)を塩基性条件下反応させることにより得ることができる(工程6-1)。工程6-1の反応条件は、工程1-2の反応条件と同じである。式(31)で表される化合物は、式(45)で表される化合物の保護基(P^r)を、一般的な手法にて脱保護することにより得ることができる(工程6-2)。

【0096】

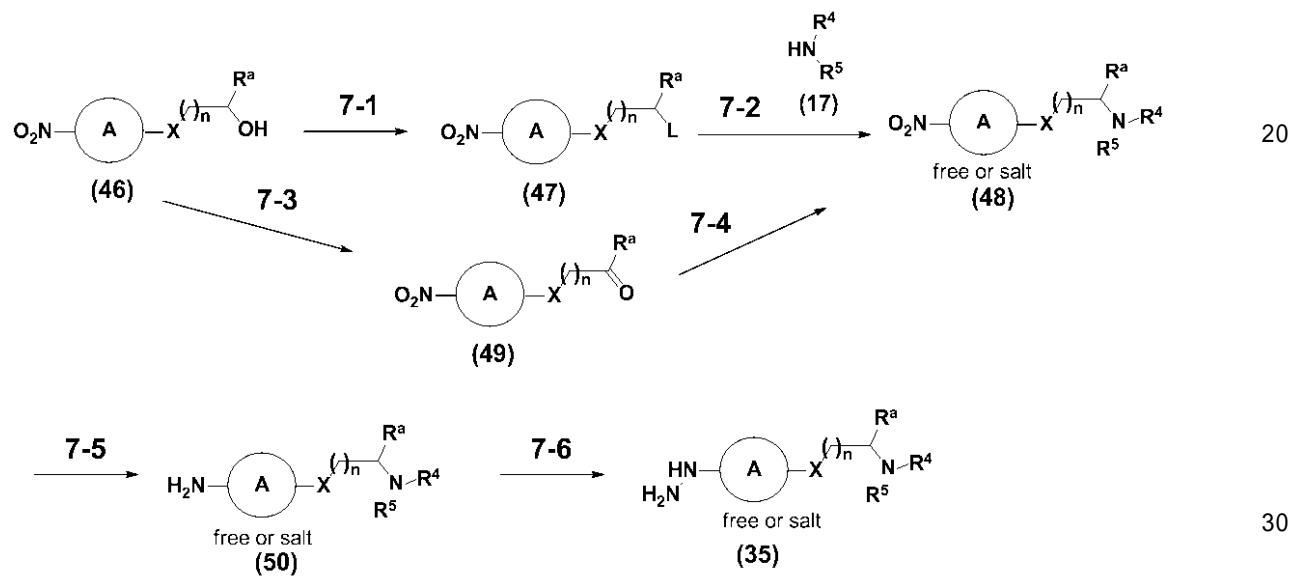
式(31)で表される化合物の内、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール、3-ジエチルアミノ-1-プロパノール、3-(イソプロピルアミノ)-プロパン-1-オール、3-(ジブチルアミノ)-1-プロパノール、3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オール、1-(3-ヒドロキシプロピル)-ピロリジン、4-(3-ヒドロキシプロピル)モルホリン、1-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン等は市販されている。

【0097】

式(35)で表されるヒドラジン誘導体は、下記スキーム7に示す合成法で得ることができる。

【0098】

【化13】



スキーム7

【0099】

(式中、R⁴、R⁵、R^a、X、n及びLは上記と同じである。)

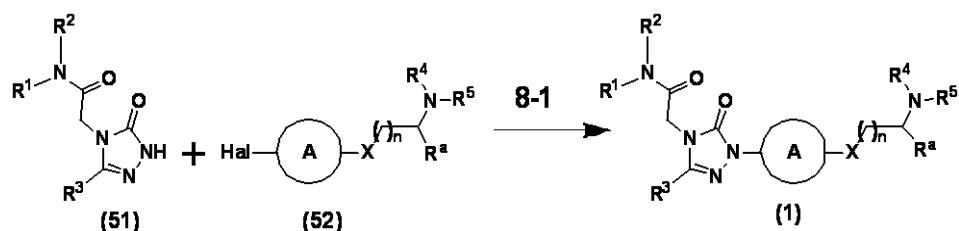
式(48)で表される化合物は、(46)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換し(工程7-1)、対応するアミン(17)と反応させることにより得ることができる(工程7-2)。工程7-1は工程1-1と、工程7-2は工程1-2と同じ反応条件下進行する。また、式(48)で表される化合物は、(46)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な酸化反応でカルボニルに変換し(工程7-3)、対応するアミン(17)との一般的な還元的アミノ化反応により得ることができる(工程7-4)。工程7-3は工程1-3と、工程7-4は工程1-4と同じ反応条件下進行する。式(50)で表される化合物は、式(48)で表される化合物のニトロ基を還元することにより得ることができる(工程7-5)。工程7-5における還元反応の包括的概観は、Richard C. Larock著 Comprehensive Organic Transformation, Second Edition, に見出しえる。式(50)のアミノ基をジアゾ化後還元することにより、ヒドラジン誘導体である式(35)で表される化合物を得ることができる(工程7-6)。工程7-6で表される反応は、JCS, Transactions, 121, 715-21(1922).; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 1873-6.; US 20050215577号広報等に記載の方法と同じである。

【0100】

式(1)で表される化合物は、下記スキーム8に示す合成法でも得ることができる。

【0101】

【化14】



スキーム8

10

【0102】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、X、n、Hal及びAは上記と同じである。)

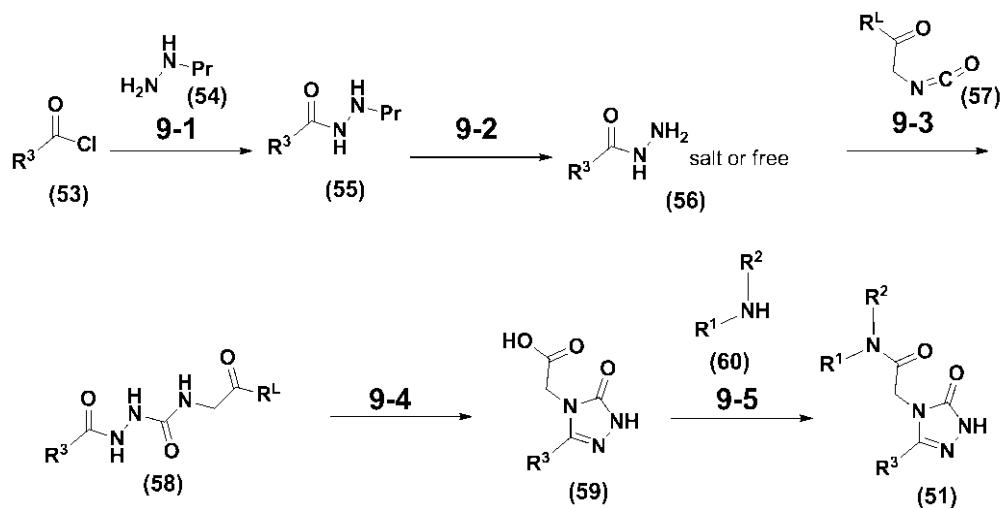
式(1)で表される化合物は、式(51)で表される化合物と、式(52)で表される化合物とのカップリング反応で得ることができる(工程8-1)。工程8-1における反応は、一般的なウルマン反応、又はBuchwald-Hartwig aminationが用いられる。ウルマン反応に関する包括的概観は、Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449.に見出され得る。Buchwald-Hartwig aminationに関する包括的概観は、A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1348.; J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3609.; J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 2046-2067.; Muci, A. R. Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131.;及びJ. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2000, 365, 1158-1174.に見出され得る。

【0103】

式(51)で表される化合物は、下記スキーム9に示す合成法で得ることができる。

【0104】

【化15】



スキーム9

30

40

【0105】

(式中、R¹、R²、R³、R^L及びPrは上記と同じである。)

式(55)で表される化合物は、式(53)で表される酸クロリドと、ヒドラジン保護体(54)を反応させることにより得ることができる(工程9-1)。工程9-1における反応は、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、0付近~室温付近の温度条件下進行する。式(56)で表される化合物は、式(55)で表される化合物の保護基を一般的な脱保護反応により得ることができる(工程9-2)。

50

- 2)。工程 9 - 2 における反応条件は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的な脱保護反応である。式(56)で表される化合物は、場合によって酸の塩として得られるが、塩基を作用させることによりはフリーボディとして得ることができる。式(58)で表される化合物は、式(56)で表される化合物に、イソシアナート誘導体(57)を作用させることにより得ることができる(工程 9 - 3)。工程 9 - 3 における反応は、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、室温付近の温度～溶媒の沸点付近の温度条件で進行する。式(59)で表される化合物は、式(58)で表される化合物を塩基性条件下反応させることにより得ることができる(工程 9 - 4)。工程 9 - 4 における反応は、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基存在下、室温付近～溶媒の沸点付近の温度条件下進行する。式(51)で表される化合物は、式(59)で表される化合物とアミン(60)とのアミド化反応で得ることができる(工程 9 - 5)。工程 9 - 5 で利用できるアミド化反応は、脱水縮合剤を用いた方法等が挙げられる。脱水縮合剤には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホニルアジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等や、それらの混合溶媒が挙げられる。この際、塩基を用いて行うことができ、塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。反応は-50℃から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。
10

20

【0106】

式(57)で表される化合物の内、メチルイソシアナトアセテート、エチルイソシアナトアセテート、イソプロピルイソシアナトアセテート及びn-ブチルイソシアナトアセテートは市販されている。

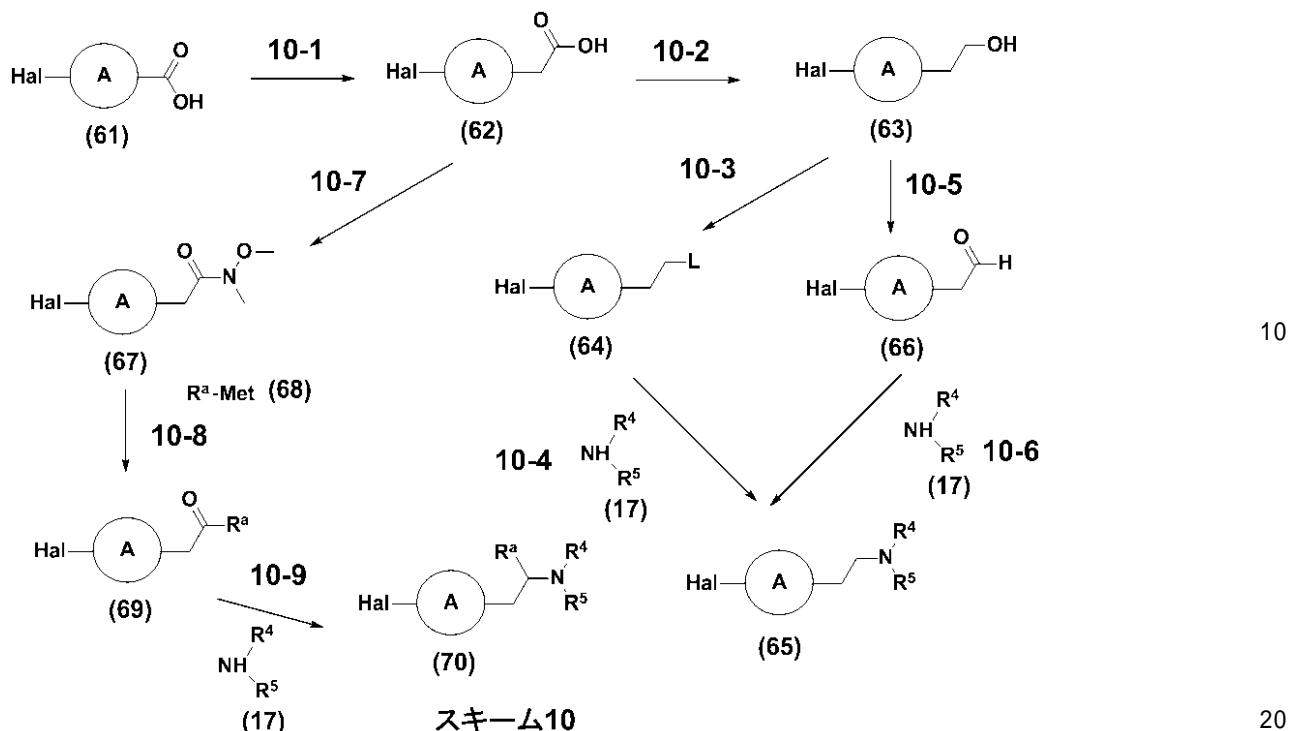
30

【0107】

式(52)で表される化合物の内、式(65)および式(70)で表される化合物は、下記スキーム10に示す合成法で得ることができる。

【0108】

【化16】



【0109】

(式中、 R^4 、 R^5 、 Hal 及び L は上記と同じである。 R^a は C_{1-5} アルキル、 Met は、 $MgBr$ 、 $MgCl$ 、又は Li などの金属を示す。)

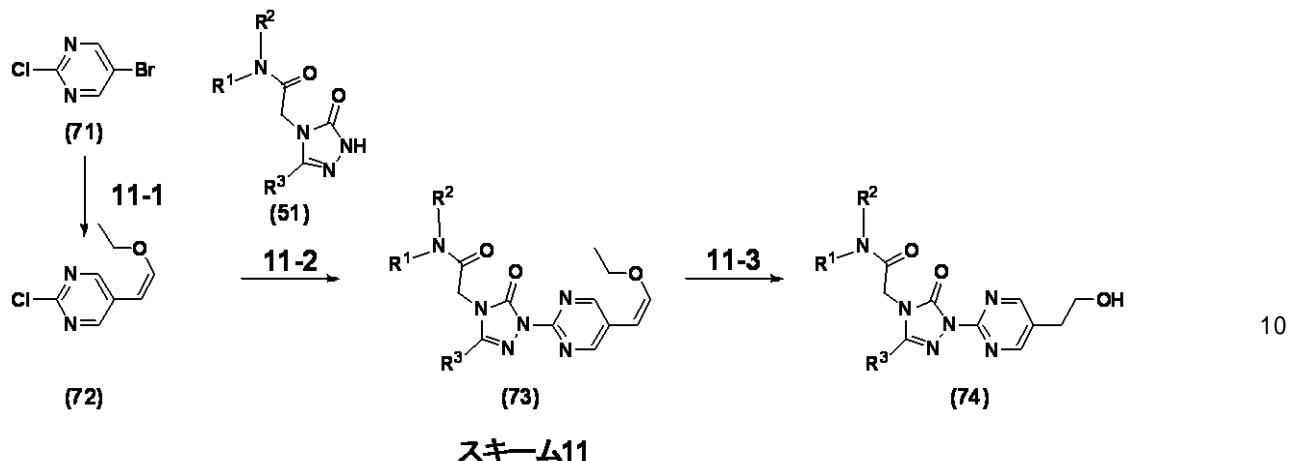
式(62)で表される化合物は、式(61)で表される化合物をArndt-Eistert反応によって増炭することにより得ることができる(工程10-1)。Arndt-Eistert反応の包括的概念は、Chem Ber. 1927, 60, 1364.に見出すことができる。式(63)で表される化合物は、式(62)で表される化合物を還元することにより得ることができる(工程10-2)。工程10-2における還元反応は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、ボラン・THF錯体、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤の存在下、-78~室温付近の温度条件下進行する。式(65)で表される化合物は、式(63)で表される化合物のヒドロキシ基を脱離基に変換し(工程10-3)、アミン(17)を作用させることにより(工程10-4)で得ることができる。また、式(63)で表される化合物のヒドロキシ基をアルデヒドに酸化し(工程10-5)、アミン(17)との還元的アミノ化反応によっても得ることができる。工程10-3は工程1-1と、工程10-4は工程1-2と、工程10-5は工程1-3と、工程10-6は工程1-4と同じ反応条件下進行する。また、式(70)で表される化合物は、式(62)で表される化合物をワインレブアミド(Weinreb amide、工程10-7)に変換し、対応する有機金属試薬(グリニア試薬、有機リチウム試薬など)を作用させることによりケトン(69)に誘導した後(工程10-8)、アミン(17)を還元的アミノ化反応に付すことにより得ることができる(工程10-9)。工程10-7における反応は、 N , O -ジメチルヒドロキシルアミン存在下、工程9-5と同様なアミド化条件で進行する。工程10-8は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、-78~室温付近の温度条件下、式(68)で表される化合物(グリニア試薬、有機リチウム試薬などの金属試薬)を作用させる反応である。

【0110】

式(14)で表される化合物の内、式(74)で表される化合物は、下記スキーム11に示す合成法で得ることができる。

【0111】

【化17】



【0112】

式(72)で表される化合物は、式(71)で表される化合物を右田・小杉・スティルクロスカップリング反応や鈴木・宮浦クロスカップリング反応にてエトキシエチレンを導入することにより得ることができる(工程11-1)。工程11-1の反応条件は、工程2-4の反応条件と同じである。式(73)で表される化合物は、式(73)で表される化合物と式(51)で表される化合物とのカップリング反応で得ることができる(工程11-2)。工程11-2における反応は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基存在下、室温付近～溶媒の沸点付近の温度条件下進行する。式(74)で表される化合物は、式(73)で表される化合物を、水、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、又はそれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸等の無機酸や、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸存在、対応するアルデヒド体へ誘導したのち、アルデヒド体に対し、還元剤を反応させることにより製造することができる。

{コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここで還元剤とは、アルデヒド化合物を還元してアルコール化合物に変換することができる試薬であり、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

【実施例】

【0113】

以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0114】

参考例、実施例において、後処理の際の「Phase Separator」とはBiotope社のISOLUTE(商標登録)Phase Separatorである。カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「SNAP Cartridge KP-NH」にはBiotope社SNAP Cartridge KP-NH、「SNAP Cartridge KP-Sil」にはBiotope社SNAP Cartridge KP-Sil、「SNAP Cartridge HP-Sil」にはBiotope社SNAP Cartridge HP-Sil、「Chromatorex NH」には富士シリシア化学社製クロマトレックス(登録商標)NHを使用した。分取薄層クロマト

10

20

30

30

40

50

グラフィー(PTLC)を使用して精製した際にはメルク社シリカゲル60F₂₅₄、20cm×20cmを使用した。精製の際の「逆相カラムクロマトグラフィー」にはWaters Sunfire prep C18 OBD, 5.0μm, 30×50mmを用いた。

【0115】

以下の参考例、実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

NMRスペクトル：日本電子社JNM-ECA600(600MHz)、日本電子社JNM-ECA500(500MHz)、Varian社UNITYNOVA300(300MHz)、Varian社GEMINI2000/200(200MHz)

MSスペクトル：島津社LCMS-2010EVあるいはmicromass社Platform LC

以下の参考例、実施例において、高速液体クロマトグラフィーマススペクトル(LCMS)は以下の条件により測定した。

条件1

測定機器：micromass社Platform LCおよびAgilent社Agilent 1100

カラム：Waters社SunFire C18, 2.5μm, 4.6×50mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分(A液/B液=90/10)、0.5分(A液/B液=90/10)、5.5分(A液/B液=20/80)、6.0分(A液/B液=1/99)、6.3分(A液/B液=1/99)

流速：1mL/min、検出法：254nm

イオン化法：電子衝撃イオン化法Electron Spray Ionization : ESI)

条件2-1

測定機械：Agilent 2900およびAgilent 6150

カラム：Waters Acuity CSH C18, 1.7μm, 2.1×50mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分(A液/B液=80/20)、1.2-1.4分(A液/B液=1/99)

流速：0.8mL/min、検出法：254nm

条件2-2

測定機器、カラム、溶媒は条件2-1と同じ。

グラジエント、流速：0.8mL/min、0min(A液/B液=95/5)、1.20min(A液/B液=50/50)、1.0mL/min、1.38min(A液/B液=3/97)

検出法：254nm

以下の参考例、実施例において、光学異性体の分析には、以下の条件により測定した。

測定機器：GILSON社HPLCシステム

溶媒：n-Hexane/EtOH=70/30; v/v

カラム：CHIRALPAK AD-H, 3.0μm, 4.6×250mm

流速：1mL/min

以下の参考例、実施例において、旋光度は以下の測定機器にて測定した。

測定機器：JASCO P-2300 Polarimeter 以下の参考例、実施例において、化合物名はACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.)により命名した。

【0116】

本実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

10

20

30

40

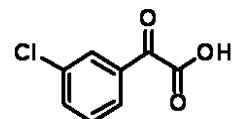
50

B r i n e (飽和食塩水)、M e O H (メタノール)、M g S O₄ (無水硫酸マグネシウム)、K₂C O₃ (炭酸カリウム)、N a₂C O₃ (炭酸ナトリウム)、N a₂S O₄ (無水硫酸ナトリウム)、N a H C O₃ (炭酸水素ナトリウム)、N a O H (水酸化ナトリウム)、K O H (水酸化カリウム)、H C l (塩酸)、I P E (ジイソプロピルエーテル)、T H F (テトラヒドロフラン)、D M F (N , N -ジメチルホルムアミド)、E t₂O (ジエチルエーテル)、E t O H (エタノール)、N H₄O H (25~28%アンモニア水)、E t O A c (酢酸エチル)、C H C l₃ (クロロホルム)、D M S O (ジメチルスルホキシド)、M e C N (アセトニトリル)、n - H e x a n e (n -ヘキサン)、E t₃N (トリエチルアミン)、i P r₂N E t (ジイソプロピルエチルアミン)、P d (P P h₃)₄ [テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)]、H A T U [O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスファート]、D P P A (ジフェニルリン酸アジド)、B H₃ · T H F (ボラン - テトラヒドロフランコンプレックス)、N a B O₃ · 4 H₂O (過ホウ酸ナトリウム四水和物)、9 - B B N (9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)、I B X (1 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ベンゾヨードキソール - 3 (1 H) - オン - 1 - オキシド)、B B r₃ (三臭化ホウ素)、M s C l (塩化メタンスルホニル)、T M S C H₂N₂ (T M Sジアゾメタン)、n - B u L i (n - ブチルリチウム)、E D C · H C l [1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩]、H O B t · H₂O (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 1 水和物)、C s₂C O₃ (炭酸セシウム)、P d C l₂ (P P h₃)₂ [ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物]、N a B H₄ (水素化ホウ素ナトリウム)。

・参考例 P - A 1 : (3 - クロロフェニル) (オキソ) 酢酸の合成

【0117】

【化18】



【0118】

エチル(3 - クロロフェニル) (オキソ) アセタート(2.00 g)のT H F / M e O H 溶液(1 : 1) (48 ml)に、氷浴下2 m o l / L N a O H 水溶液(24 ml)を加え、室温下一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、氷浴下3 m o l / L H C l 水溶液を加えた。析出した固体を濾取し、表題化合物(2.00 g、無色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 183([M-H]⁻).

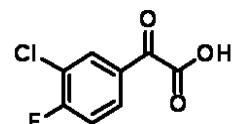
参考例 P - A 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - A 2 : (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸

【エチル(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (オキソ) アセタートから合成】

【0119】

【化19】



【0120】

・参考例 P - A 3 : (3 - メトキシフェニル) (オキソ) 酢酸の合成

【0121】

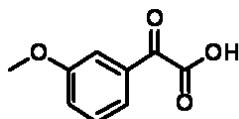
10

20

30

40

【化20】



【0122】

1 - (3 - メトキシフェニル) エタノン (8.00 g)、二酸化セレン (8.87 g) のピリジン溶液 (27 ml) を外温100°で4時間攪拌した。放冷後、反応液をセライト(登録商標) 濾過し、EtOAcにて希釀後、1 mol/L HCl水溶液、Brineで洗浄を行い、Na₂SO₄にて乾燥を行った。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (10.6 g、灰色固体)を得た。

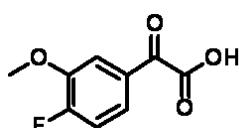
MS (ESI neg.) m/z : 179 ([M-H]⁻).

参考例 P - A 3 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

- 参考例 P - A 4 : (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) (オキソ) 酢酸
[1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタノンから合成]

【0123】

【化21】



20

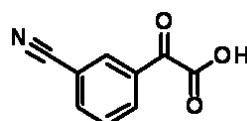
【0124】

MS (ESI neg.) m/z : 197 ([M-H]⁻).

- 参考例 P - A 5 : (3 - シアノフェニル) (オキソ) 酢酸
[3 - アセチルベンゾニトリルから合成]

【0125】

【化22】



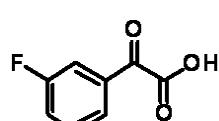
30

【0126】

- 参考例 P - A 6 : (3 - フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸
[1 - (3 - フルオロフェニル) エタノンから合成]

【0127】

【化23】



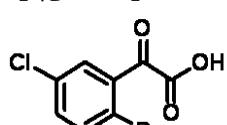
40

【0128】

- 参考例 P - A 7 : (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) (オキソ) 酢酸
[1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) エタノンから合成]

【0129】

【化24】



【0130】

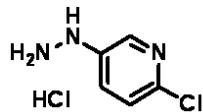
50

MS (ESI neg.) m/z : 261([M-H]⁻).

・参考例 P - B 1 : 2 - クロロ - 5 - ヒドラジニルピリジン塩酸塩の合成

【0131】

【化25】



【0132】

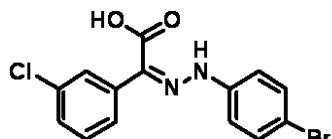
ドライアイス - アセトンバス冷却下 (-20~-40)、6 - クロロピリジン - 3 - アミン (5.00 g) の塩酸 (77.8 ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (3.49 g) の水溶液 (水 12.5 ml に溶解した) を 10 分間かけて滴下し (-20 を超えないように)、同条件下 1 時間攪拌した。塩化スズ (14.8 g) の塩酸 (25 ml) 溶液を 15 分間かけて滴下し、0 付近にて 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取 (水、n - He xane で洗浄) し、40 にて真空乾燥することにより、表題化合物 (9.45 g、茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 144([M+H]⁺).

・参考例 P - C 1 : 2 - [2 - (4 - プロモフェニル) ヒドラジニリデン] (3 - クロロフェニル) エタン酸の合成

【0133】

【化26】



【0134】

(4 - プロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩 (3.58 g) の水懸濁液 (15 ml) に、室温下、濃塩酸 (0.4 ml)、参考例 P - A 1 で得られた化合物 (3.00 g) の水懸濁液 (10 ml) を順に加え、3 日間攪拌した。系内の固体を濾取し、表題化合物 (5.14 g、黄色固体) を得た。

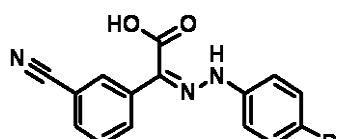
MS (ESI neg.) m/z : 351, 353([M-H]⁻).

参考例 P - C 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - C 2 : 2 - [2 - (4 - プロモフェニル) ヒドラジニリデン] (3 - シアノフェニル) エタン酸 (参考例 P - A 5 及び (4 - プロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩から合成)

【0135】

【化27】



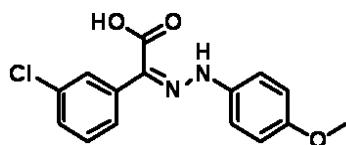
【0136】

MS (ESI neg.) m/z : 342, 344([M-H]⁻).

・参考例 P - C 3 : 2 - (3 - クロロフェニル) [2 - (4 - メトキシフェニル) ヒドラジニリデン] エタン酸 (参考例 P - A 1 及び (4 - メトキシフェニル) ヒドラジン 塩酸塩から合成)

【0137】

【化28】



【0138】

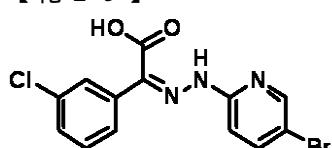
MS (ESI neg.) m/z : 303 ([M-H]⁻).

・参考例 P - C 4 : 2 - [2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ヒドラジニリデン] (3 - クロロフェニル) エタン酸 (参考例 P - A 1 及び 5 - ブロモ - 2 - ヒドラジニルピリジンから合成)

10

【0139】

【化29】



【0140】

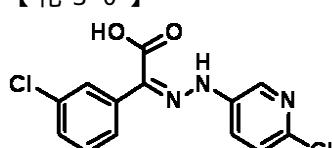
MS (ESI pos.) m/z : 354, 356 ([M+H]⁺).

・・参考例 P - C 5 : 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) [2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ヒドラジニリデン] エタン酸 (参考例 P - A 1 及び 参考例 P - B 1 から合成)

20

【0141】

【化30】



【0142】

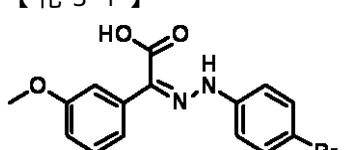
MS (ESI pos.) m/z : 310 ([M+H]⁺).

・参考例 P - C 6 : 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) ヒドラジニリデン] (3 - メトキシフェニル) エタン酸 (参考例 P - A 3 及び (4 - ブロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩から合成)

30

【0143】

【化31】



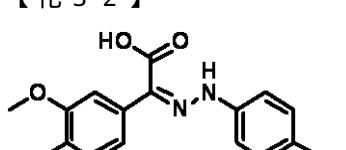
【0144】

・参考例 P - C 7 : 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) ヒドラジニリデン] (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタン酸 (参考例 P - A 4 及び (4 - ブロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩から合成)

40

【0145】

【化32】



【0146】

MS (ESI neg.) m/z : 365, 367 ([M-H]⁻).

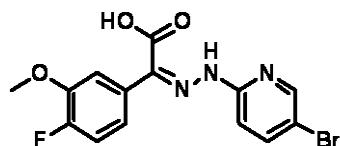
・参考例 P - C 8 : 2 - [2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ヒドラジニリデン]

50

(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタン酸(参考例P-A4及び5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンから合成)

【0147】

【化33】



【0148】

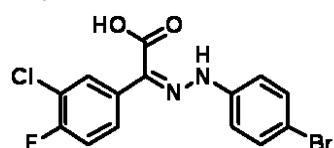
MS (ESI pos.) m/z : 368, 370([M+H]⁺).

10

・参考例P-C9:2-[2-(4-ブロモフェニル)ヒドラジニリデン](3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタン酸(参考例P-A2及び(4-ブロモフェニル)ヒドラジン 塩酸塩から合成)

【0149】

【化34】



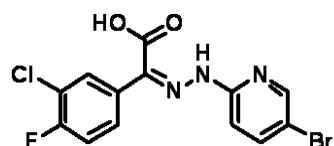
【0150】

20

・参考例P-C10:2-[2-(5-ブロモピリジン-2-イル)ヒドラジニリデン](3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタン酸(参考例P-A2及び5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンから合成)

【0151】

【化35】



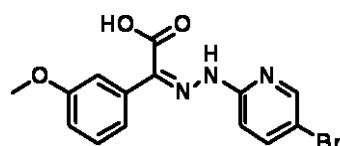
【0152】

30

・参考例P-C11:2-[2-(5-ブロモピリジン-2-イル)ヒドラジニリデン](3-メトキシフェニル)エタン酸(参考例P-A3及び5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンから合成)

【0153】

【化36】



【0154】

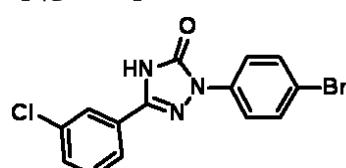
40

MS (ESI pos.) m/z : 350, 352([M+H]⁺).

・参考例P-D1:2-(4-ブロモフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの合成

【0155】

【化37】



50

【0156】

窒素雰囲気下、参考例P-C1で得られた化合物(5.14g)のトルエン懸濁液(100ml)に、Et₃N(2.1ml)を加え、溶液になるまで室温で攪拌した。DPPA(3.1ml)を加え、徐々に加熱しながら攪拌し、還流を8時間行った。放冷後、10% KOH水溶液(120ml)を加え、室温でしばらく攪拌した。有機層を除去した後に、冰浴下、水層に濃塩酸を加えた。析出した固体を濾取し、表題化合物(4.92g、無色固体)を得た。

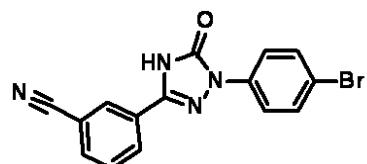
MS (ESI neg.) m/z : 348,350([M-H]⁻).

参考例P-D1と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

- 参考例P-D2: 3-[1-(4-プロモフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル(参考例P-C2から合成) 10

【0157】

【化38】



【0158】

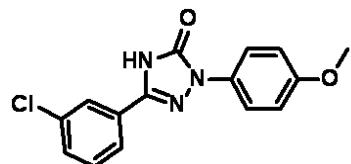
20

MS (ESI neg.) m/z : 339,341([M-H]⁻).

- 参考例P-D3: 5-(3-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(参考例P-C3から合成) 20

【0159】

【化39】



30

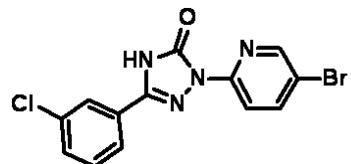
【0160】

MS (ESI pos.) m/z : 324([M+Na]⁺).

- 参考例P-D4: 2-(5-プロモピリジン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(参考例P-C4から合成) 20

【0161】

【化40】



40

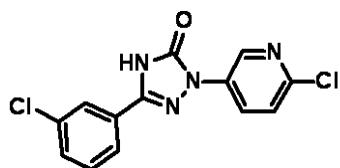
【0162】

MS (ESI pos.) m/z : 351,353([M+H]⁺).

- 参考例P-D5: 5-(3-クロロフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(参考例P-C5から合成) 40

【0163】

【化 4 1】



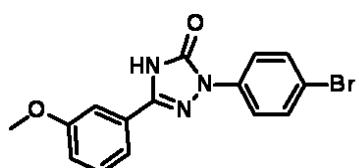
【 0 1 6 4 】

MS (ESI pos.) m/z : 307 ([M+H]⁺).

・参考例 P - D 6 : 2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 6 から合成 10)

[0 1 6 5]

【化 4 2】



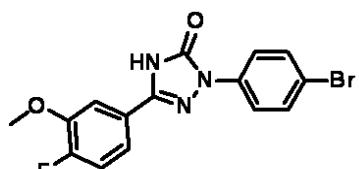
【 0 1 6 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 346, 348([M+H]⁺).

・参考例 P - D 7 : 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 7 から合成)

〔 0 1 6 7 〕

【化 4 3】



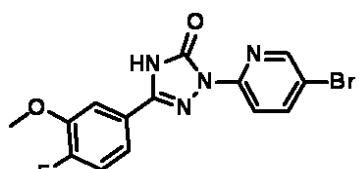
【 0 1 6 8 】

MS (ESI neg.) m/z : 362, 364 ([M-H]⁻)

・参考例 P - D 8 : 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 8 から合成)

〔 0 1 6 9 〕

【化 4 4】



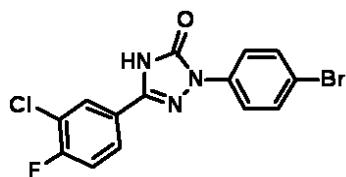
【 0 1 7 0 】

MS (ESI pos.) m/z : 365, 367 ([M+H]⁺).

・参考例 P - D 9 : 2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 9 から合成)

〔 0 1 7 1 〕

【化45】



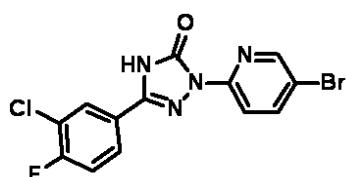
【0172】

MS (ESI neg.) m/z : 366, 368([M-H]⁻).

・参考例 P - D 1 0 : 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 1 0 から合成) 10

【0173】

【化46】



【0174】

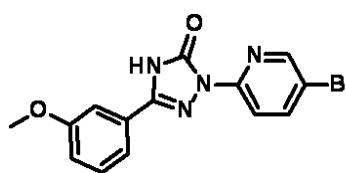
MS (ESI pos.) m/z : 369, 371([M+H]⁺).

20

・参考例 P - D 1 1 : 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 1 1 から合成)

【0175】

【化47】



30

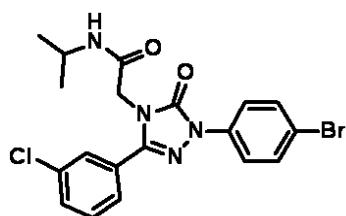
【0176】

MS (ESI pos.) m/z : 347([M+H]⁺).

・参考例 P - E 1 : 2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0177】

【化48】



40

【0178】

参考例 P - D 1 で得られた化合物 (4.92 g) の D M F 懸濁液 (90 m l) に、K₂CO₃ (3.87 g)、2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (3.78 g) を加え、外温 90 で 1 時間半攪拌した。放冷後、水 (200 m l) を加え、析出した固体を濾取し、表題化合物 (5.40 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 449, 451([M+H]⁺).

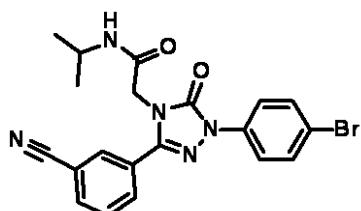
参考例 P - E 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

50

・参考例 P - E 2 : 2 - [1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 2 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0179】

【化49】



10

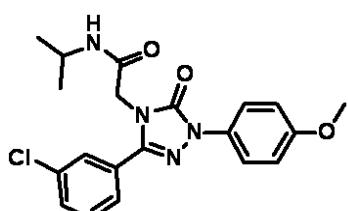
【0180】

MS (ESI pos.) m/z : 462,464([M+Na]⁺).

・参考例 P - E 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 3 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0181】

【化50】



20

【0182】

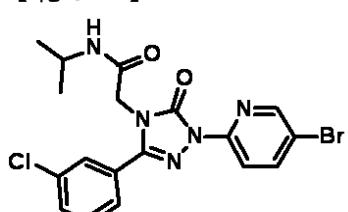
MS (ESI pos.) m/z : 401([M+H]⁺).

・参考例 P - E 4 : 2 - [1 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 4 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

30

【0183】

【化51】



40

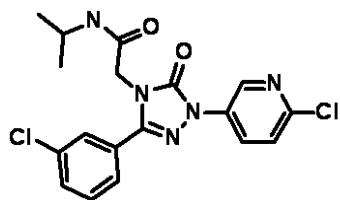
【0184】

MS (ESI pos.) m/z : 450,452([M+H]⁺).

・参考例 P - E 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 5 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0185】

【化52】



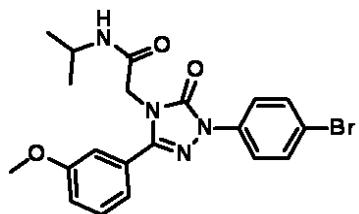
【0186】

MS (ESI pos.) m/z : 406([M+H]⁺).

・参考例 P - E 6 : 2 - [1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 6 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成) 10

【0187】

【化53】



20

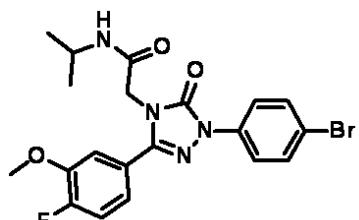
【0188】

MS (ESI pos.) m/z : 445, 447([M+H]⁺).

・参考例 P - E 7 : 2 - [1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 7 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0189】

【化54】



30

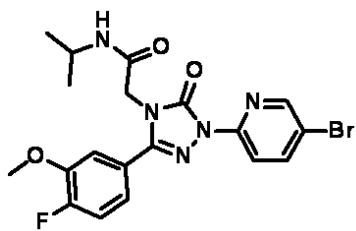
【0190】

MS (ESI pos.) m/z : 463, 465([M+H]⁺).

・参考例 P - E 8 : 2 - [1 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 8 及び 2 - プロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成) 40

【0191】

【化55】



【0192】

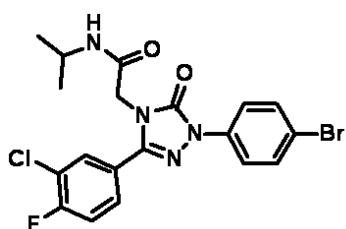
MS (ESI pos.) m/z : 464,466([M+H]⁺).

10

・参考例 P - E 9 : 2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 9 及び 2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0193】

【化56】



20

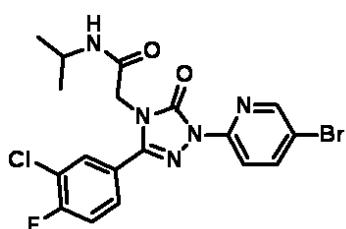
【0194】

MS (ESI pos.) m/z : 467,469([M+H]⁺).

・参考例 P - E 10 : 2 - [1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 10 及び 2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【0195】

【化57】



30

【0196】

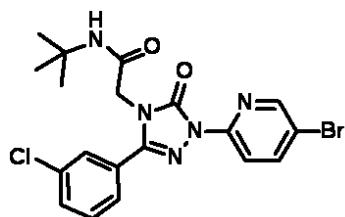
MS (ESI pos.) m/z : 468,470([M+H]⁺).

40

・参考例 P - E 11 : 2 - [1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - t e r t - プチルアセトアミド (参考例 P - D 4 及び 2 - ブロモ - N - t e r t - プチルアセトアミドから合成)

【0197】

【化58】



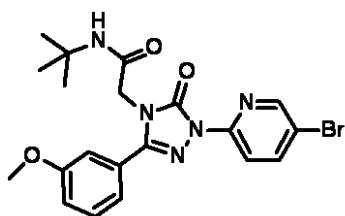
【0198】

MS (ESI pos.) m/z : 464, 466([M+H]⁺).

・参考例 P - E 12 : 2 - [1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - t e r t - ブチルアセトアミド (参考例 P - D 11 及び 2 - ブロモ - N - t e r t - ブチルアセトアミドから合成) 10

【0199】

【化59】



20

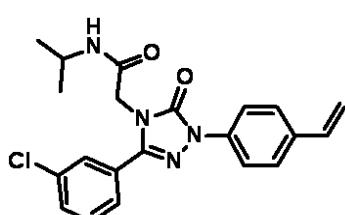
【0200】

MS (ESI pos.) m/z : 460, 462([M+H]⁺).

・参考例 P - F 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - エテニルフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0201】

【化60】



30

【0202】

窒素雰囲気下、参考例 P - E 1 で得られた化合物 (500 mg) 、トリブチル(ビニル)スズ (0.25 ml) 、Pd (PPh₃)₄ (128 mg) 、トルエン (10 ml) の混合物を外温 100 で 5 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (S N A P C a r t r i d g e K P - N H 28 g 、移動相 : n - H e x a n e / C H C l₃ = 75 / 25 ~ 0 / 100 ; v / v) にて精製した。粗精製物を E t O A c 及び n - ヘキサンの混合溶媒 (E t O A c / n - ヘキサン = 1 / 6 ; v / v) にて攪拌洗浄することにより、表題化合物 (222 mg 、無色固体) を得た。 40

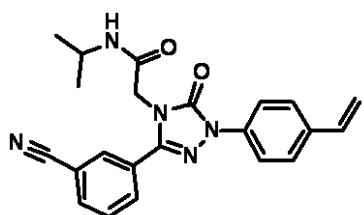
MS (ESI pos.) m/z : 397([M+H]⁺).

参考例 P - F 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - F 2 : 2 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 - (4 - エテニルフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 2 から合成)

【0203】

【化 6 1】



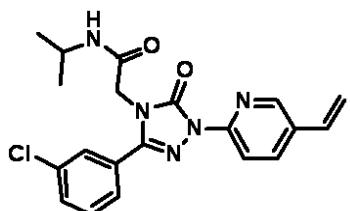
【 0 2 0 4 】

MS (ESI pos.) m/z : 388([M+H]⁺).

・参考例 P - F 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (5 - エチニルピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 4 から合成) 10

【 0 2 0 5 】

【化 6 2】



20

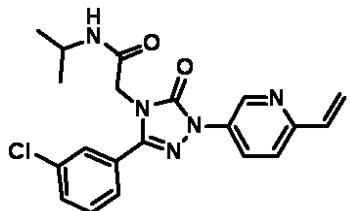
【 0 2 0 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 398([M+H]⁺).

・参考例 P - F 4 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (6 - エテニルピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 5 から合成)

【 0 2 0 7 】

【化 6 3】



30

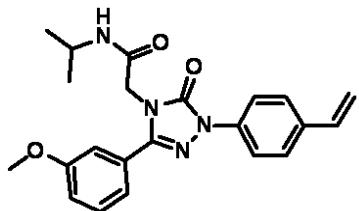
【 0 2 0 8 】

MS (ESI pos.) m/z : 398 ($[M+H]^+$) .

・参考例 P - F 5 : 2 - [1 - (4 - エテニルフェニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 6 から合成)

【 0 2 0 9 】

【化 6 4】



40

【 0 2 1 0 】

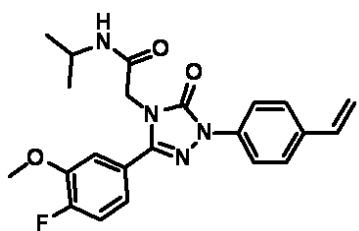
MS (ESI pos.) m/z : 393([M+H]⁺).

・参考例 P - F 6 : 2 - [1 - (4 - エテニルフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール 50

- 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 7 から合成)

【 0 2 1 1 】

【 化 6 5 】



10

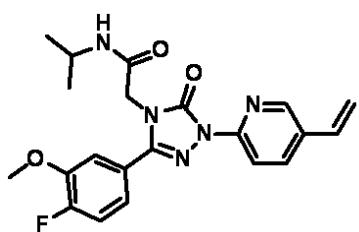
【 0 2 1 2 】

MS (ESI pos.) m/z : 411([M+H]⁺).

・参考例 P - F 7 : 2 - [1 - (5 - エテニルピリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 8 から合成)

【 0 2 1 3 】

【 化 6 6 】



20

【 0 2 1 4 】

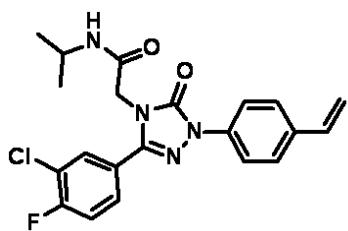
MS (ESI pos.) m/z : 412([M+H]⁺).

・参考例 P - F 8 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - エテニルフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 9 から合成)

30

【 0 2 1 5 】

【 化 6 7 】



40

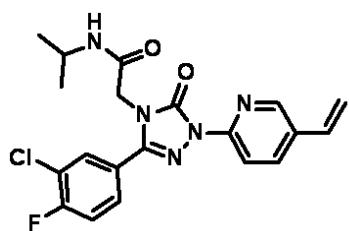
【 0 2 1 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

・参考例 P - F 9 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - エテニルピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - E 10 から合成)

【 0 2 1 7 】

【化68】



【0218】

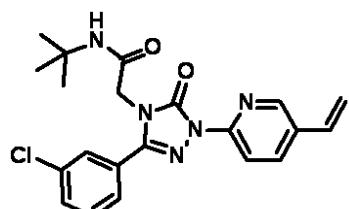
MS (ESI pos.) m/z : 416([M+H]⁺).

10

・参考例 P - F 1 0 : N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (5 - エテニルピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - E 1 1 から合成)

【0219】

【化69】



20

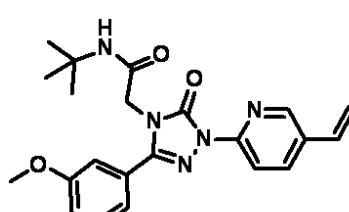
【0220】

MS (ESI pos.) m/z : 412([M+H]⁺).

・参考例 P - F 1 1 : N - t e r t - ブチル - 2 - [1 - (5 - エテニルピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - E 1 2 から合成)

【0221】

【化70】



30

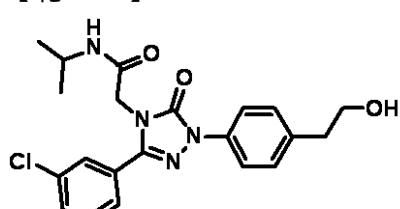
【0222】

MS (ESI pos.) m/z : 408([M+H]⁺).

・参考例 P - G 1 : 2 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0223】

【化71】



40

【0224】

窒素雰囲気下、参考例 P - F 1 で得られた化合物 (222 m g) の T H F 溶液 (6 . 0 m l) に、氷浴下、1 . 0 9 m o l / L B H₃ · T H F T H F 溶液 (0 . 7 7 m l)

50

を滴下し、1時間攪拌した後に、水(9ml)、NaBO₃・4H₂O(387mg)を加え、室温下一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、CHCl₃にて抽出した。有機層をPhase Separatorで濾過した後に、溶媒を減圧下留去した。残渣をEtOAc及びn-ヘキサンの混合溶媒(EtOAc/n-ヘキサン=1/4; v/v)にて攪拌洗浄することにより、表題化合物(170mg、無色固体)を得た。

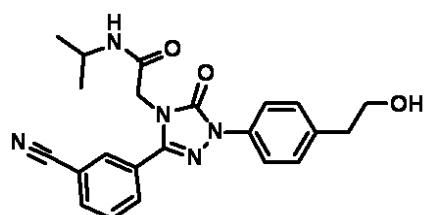
MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

参考例P-G1と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例P-G2: 2-{3-(3-シアノフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(参考例P-F2から合成) 10

【0225】

【化72】



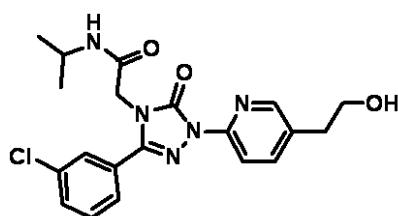
【0226】

MS (ESI pos.) m/z : 428([M+Na]⁺). 20

・参考例P-G3: 2-{3-(3-クロロフェニル)-1-[5-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(参考例P-F3から合成)

【0227】

【化73】



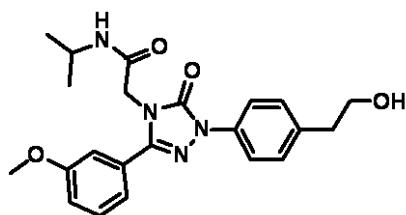
【0228】

MS (ESI pos.) m/z : 416([M+H]⁺). 30

・参考例P-G4: 2-{1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(参考例P-F5から合成)

【0229】

【化74】



【0230】

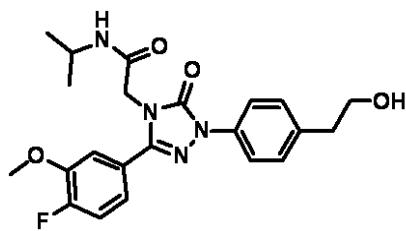
MS (ESI pos.) m/z : 411([M+H]⁺). 40

・参考例P-G5: 2-{3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(参考例P- 50

F 6 から合成)

【0231】

【化75】



10

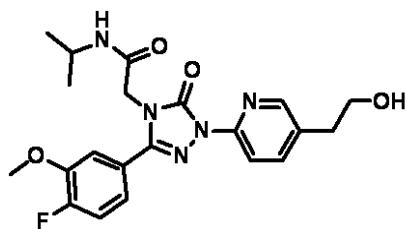
【0232】

MS (ESI pos.) m/z : 429([M+H]⁺).

・参考例 P - G 6 : 2 - { 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - F 7 から合成)

【0233】

【化76】



20

【0234】

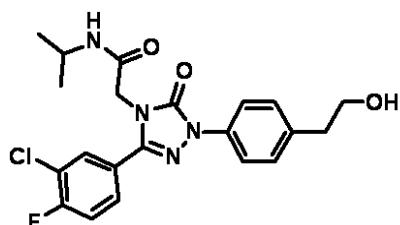
MS (ESI pos.) m/z : 430([M+H]⁺).

・参考例 P - G 7 : 2 - { 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - F 8 から合成)

30

【0235】

【化77】



40

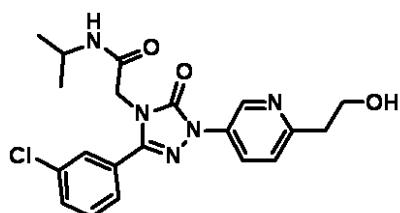
【0236】

MS (ESI pos.) m/z : 433([M+H]⁺).

・参考例 P - H 1 : 2 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - [6 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0237】

【化78】



【0238】

窒素雰囲気下、参考例 P - F 4 で得られた化合物 (50 mg) の THF 溶液 (1.5 ml) に、氷浴下、0.5 mol/L 9-BBN THF 溶液 (0.25 ml) を加え、室温下一晩攪拌させた。ここに氷浴下 0.5 mol/L 9-BBN THF 溶液 (0.5 ml) を加え、室温で六時間攪拌後、さらに氷浴下 0.5 mol/L 9-BBN THF 溶液 (0.5 ml) を加え、室温下一晩攪拌させた。氷浴下、2M NaOH 水溶液 (1.0 ml)、過酸化水素水 (1.0 ml) を加え、室温下一晩攪拌した。ここに Na₂SO₃ 80 mg を加え 30 分間攪拌させた後、溶媒を減圧下留去し、水を加え、CHCl₃ にて抽出した。有機層を Phase Separator で濾過した後に、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HPLC 10 g、移動相: CHCl₃/MeOH = 99/1 ~ 90/10; v/v) にて精製し、表題化合物 (15.2 mg、淡黄色粉体) を得た。

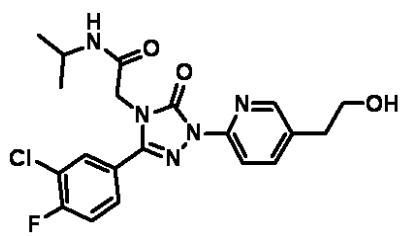
MS (ESI pos.) m/z : 416 ([M+H]⁺).

参考例 P - H 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - H 2 : 2 - {3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル} - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - F 9 から合成)

【0239】

【化79】



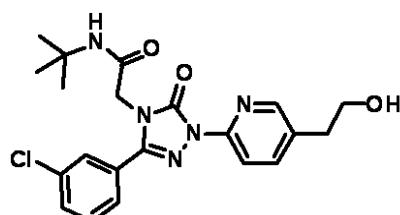
【0240】

MS (ESI pos.) m/z : 434 ([M+H]⁺).

・参考例 P - H 3 : N - tert - ブチル - 2 - {3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル} アセトアミド (参考例 P - F 10 から合成)

【0241】

【化80】



【0242】

MS (ESI pos.) m/z : 430 ([M+H]⁺).

10

20

30

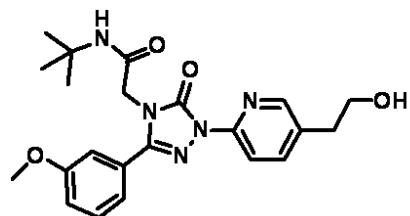
40

50

・参考例 P - H 4 : N - t e r t - プチル - 2 - { 1 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } アセトアミド (参考例 P - F 11 から合成)

【0243】

【化81】



10

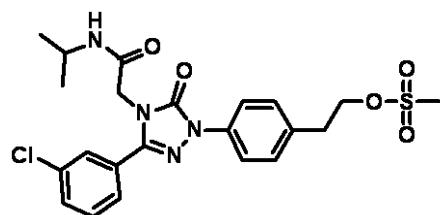
【0244】

MS (ESI pos.) m/z : 426([M+H]⁺).

・参考例 P - I 1 : 2 - (4 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル メタンスルホナートの合成

【0245】

【化82】



20

【0246】

参考例 P - G 1 で得られた化合物 (170 mg) の C H C l ₃ 懸濁液 (5 . 0 m l) に、氷浴下、 E t ₃ N (0 . 0 9 m l) 、 M s C l (0 . 0 4 m l) を加え、室温下一晩攪拌した。氷浴下、反応液に水を加え、 C H C l ₃ にて抽出した。有機層を P h a s e S e p a r a t o r で濾過した後に、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (S N A P C a r t r i d g e H P - S i l 1 0 g 、移動相 : C H C l ₃ / M e O H = 9 9 / 1 ~ 9 4 / 6 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (100 mg 、無色固体)を得た。

30

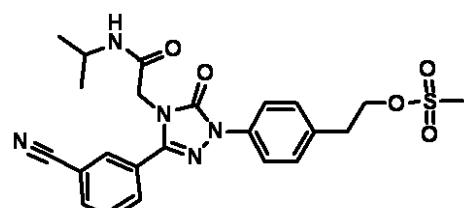
MS (ESI pos.) m/z : 493([M+H]⁺).

参考例 P - I 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - I 2 : 2 - (4 - { 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 2 から合成)

【0247】

【化83】



40

【0248】

MS (ESI pos.) m/z : 506([M+Na]⁺).

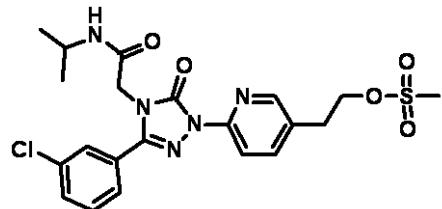
・参考例 P - I 3 : 2 - (6 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2

50

- オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } ピリジン - 3 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 3 から合成)

【 0249 】

【 化 84 】



10

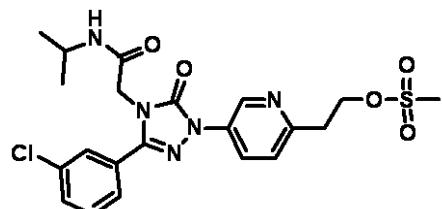
【 0250 】

MS (ESI pos.) m/z : 494([M+H]⁺).

・参考例 P - I 4 : 2 - (5 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } ピリジン - 2 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - H 1 から合成)

【 0251 】

【 化 85 】



20

【 0252 】

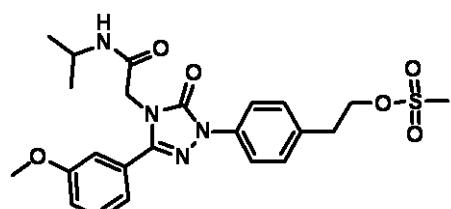
MS (ESI pos.) m/z : 494([M+H]⁺).

・参考例 P - I 5 : 2 - (4 - { 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 4 から合成)

30

【 0253 】

【 化 86 】



40

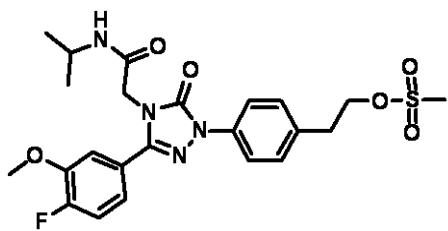
【 0254 】

MS (ESI pos.) m/z : 489([M+H]⁺).

・参考例 P - I 6 : 2 - (4 - { 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 5 から合成)

【 0255 】

【化87】



【0256】

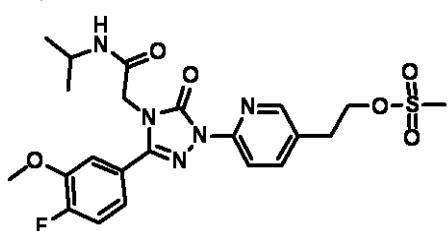
MS (ESI pos.) m/z : 507([M+H]⁺).

10

・参考例 P - I 7 : 2 - (6 - { 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } ピリジン - 3 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 6 から合成)

【0257】

【化88】



20

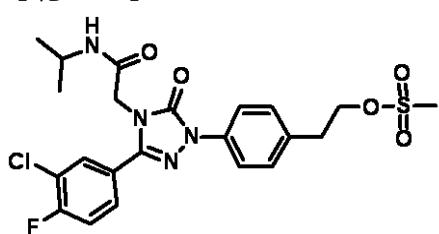
【0258】

MS (ESI pos.) m/z : 508([M+H]⁺).

・参考例 P - I 8 : 2 - (4 - { 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - G 7 から合成)

【0259】

【化89】



30

【0260】

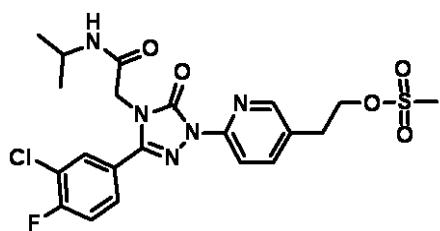
MS (ESI pos.) m/z : 511([M+H]⁺).

40

・参考例 P - I 9 : 2 - (6 - { 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } ピリジン - 3 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - H 2 から合成)

【0261】

【化90】



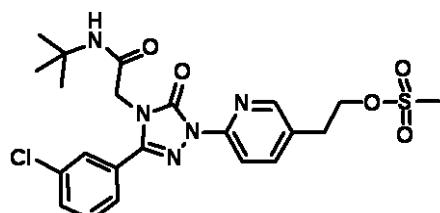
【0262】

MS (ESI pos.) m/z : 512([M+H]⁺).

・参考例 P - I 10 : 2 - (6 - {4 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル} ピリジン - 3 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - H 3 から合成)

【0263】

【化91】



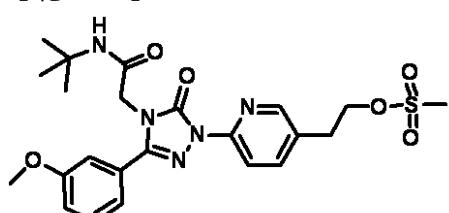
【0264】

MS (ESI pos.) m/z : 508([M+H]⁺).

・参考例 P - I 11 : 2 - (6 - {4 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル} ピリジン - 3 - イル) エチル メタンスルホナート (参考例 P - H 4 から合成)

【0265】

【化92】



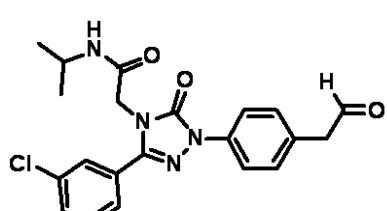
【0266】

MS (ESI pos.) m/z : 504([M+H]⁺).

・参考例 P - J 1 : 2 - {3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - [4 - (2 - オキソエチル) フェニル] - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル} - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0267】

【化93】



【0268】

10

20

30

40

50

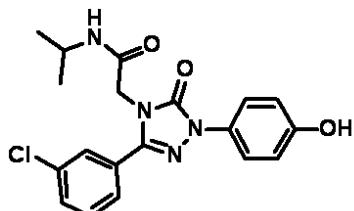
I B X (243 mg) の D M S O 溶液 (5 ml) に参考例 P - G 1 で得られた化合物 (300 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。E t O A c にて希釈した後に、飽和 N a H C O₃ 水を加え、E t O A c にて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を N a₂S O₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (360 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 413([M+H]⁺).

・参考例 P - K 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0269】

【化94】



【0270】

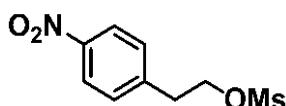
窒素雰囲気下、参考例 P - E 3 で得られた化合物 (286 mg) の C H C l₃ 懸濁液 (3 ml) に、氷浴下、1 mol / L B B r₃ n - H e x a n e 溶液 (1.8 ml) を徐々に加え、室温で一晩攪拌した。塩氷浴下、飽和 N a H C O₃ 水溶液を徐々に加えた。I P E (10% E t O A c 含有) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取り、表題化合物 (254 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 409([M+Na]⁺).

・参考例 P - L 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) エチル メタンスルホナートの合成

【0271】

【化95】



【0272】

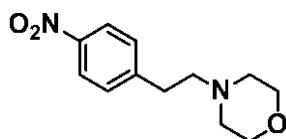
窒素雰囲気下、2 - (4 - ニトロフェニル) エタノール (25.0 g)、E t₃N (31.3 ml) の C H C l₃ (アミレン入り、625 ml) 懸濁液に、氷冷下 M s C l (13.9 ml) を10分間かけて滴下した後、室温下2時間攪拌した。反応液に飽和 N a H C O₃ 水溶液を加え分液し、水層を C H C l₃ にて抽出した。あわせた有機層を M g S O₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (41.8 g、淡黄色固体)を得た。

1H-NMR (600 MHz, C D C l₃) (ppm) ; 2.95 (3 H, s), 3.18 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.47 (2 H, t, J=6.6 Hz), 7.39 - 7.45 (2 H, m), 8.17 - 8.23 (2 H, m).

参考例 P - L 2 : 4 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] モルホリンの合成

【0273】

【化96】



【0274】

窒素雰囲気下、参考例 P - L 1 で得られた化合物 (41.8 g)、モルホリン (24.8 g)、ヨウ化カリウム (23.6 g)、N , N - デイソプロピルエチルアミン (36.8 g) の M e C N (712 ml) 懸濁液を 80 にて 3.5 時間、100 にて 6 時間加

10

20

30

40

50

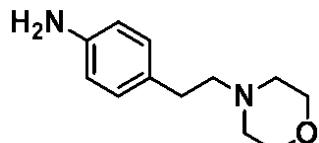
熱攪拌した。反応液を放冷後、*E t O A c*、水を加え分液し、水層を*E t O A c*抽出した。合わせた有機層を*B r i n e*洗浄、*M g S O₄*乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*C h r o m a t o r e x N H*、移動相：*E t O A c / n - H e x a n e* = 1 / 9 ~ 1 / 1 (v / v))にて精製し、表題化合物(30.9 g、オレンジ色オイル状化合物)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 237([M+H]⁺).

・参考例 P - L 3 : 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]アニリンの合成

【0275】

【化97】



10

【0276】

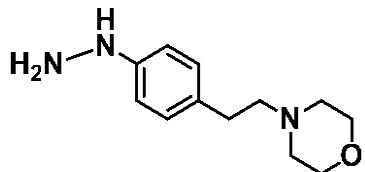
参考例 P - L 2 で得られた化合物(30.0 g)、塩化スズ(96.3 g)の塩酸(100 ml)溶液を1時間加熱還流した。放冷後、室温下1時間攪拌した。*C H C l₃*を加え、飽和*N a H C O₃*水溶液で中和し、分液した。セライト(登録商標)濾過し、濾液を分液し、水層を*C H C l₃*抽出した。セライト(登録商標)濾過時得られた不溶物を、分液して得られた水層、有機層混液中室温下4時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を分液し、水層を*C H C l₃*抽出した。*M g S O₄*乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を*I P E*(100 ml)中加熱攪拌して溶解し、室温まで放冷、攪拌した。氷冷下1時間攪拌し、析出した固体を濾取(*I P E*で洗浄)し、表題化合物(24.6 g、オレンジ色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 207([M+H]⁺).

参考例 P - L 4 : 4 - [2 - (4 - ヒドラジニルフェニル)エチル]モルホリンの合成

【0277】

【化98】



20

【0278】

ドライアイス - アセトン冷却下(-20 ~ 40)、参考例 P - L 3 で得られた化合物(15.0 g)の塩酸(150 ml)溶液に、亜硝酸ナトリウム(7.53 g)水溶液(105 mlに溶解した)を30分間かけて滴下し、同条件下1時間攪拌した後、室温下約17時間攪拌した。再びドライアイス - アセトン冷却(-20 ~ 40)し、塩化スズ(55.1 g)の塩酸(105 ml)溶液を15分間かけて滴下した。0付近で2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和*N a H C O₃*水溶液で中和した後分液し、水層をクロロホルム抽出した。合わせた有機層を*M g S O₄*乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*S i l i c a g e 160*、移動相：*C H C l₃ / M e O H / N H₄ O H* = 99 / 1 / 0.1 ~ 95 / 5 / 0.5 (v / v / v))にて精製し、表題化合物(3.88 g、オレンジ色オイル状化合物)を得た。

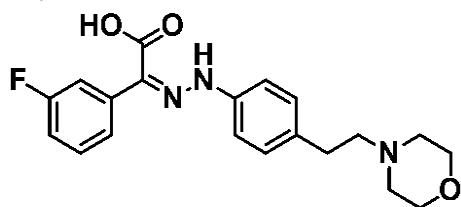
MS (ESI pos.) m/z : 222([M+H]⁺).

参考例 P - M 1 : 2 - (3 - フルオロフェニル) (2 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル}ヒドラジニリデン)エタン酸の合成

【0279】

40

【化 9 9】



〔 0 2 8 0 〕

参考例 P - A 6 で得られた化合物 (150 mg)、参考例 P - L 4 で得られた化合物 (197 mg) の EtOH (3.0 ml) 懸濁液に、2 mol/L HCl / IPA (0.669 ml) を加えた後、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 (453 mg、茶色固体)を得た。

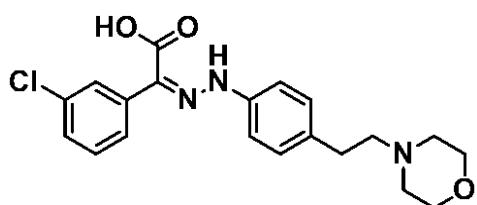
MS (ESI pos.) m/z : 372([M+H]⁺).

参考例 P - M 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

- 参考例 P - M 2 : 2 - (3 - クロロフェニル) (2 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } ヒドラジニリデン) エタン酸 (参考例 P - A 1 と参考例 P - L 4 から合成)

[0 2 8 1]

【化 100】



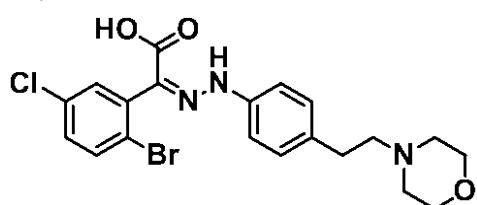
【 0 2 8 2 】

MS (ESI pos.) m/z : 388 ($[M+H]^+$)

- ・参考例 P - M 3 : 2 - (2 - プロモ - 5 - クロロフェニル) (2 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } ヒドラジニリデン) エタン酸 (参考例 P - A 7 と参考例 P - L 4 から合成)

[0 2 8 3]

【化 1 0 1 】



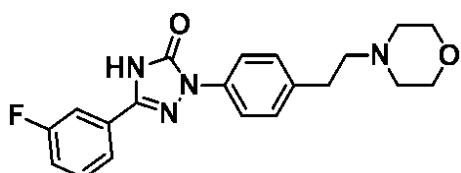
〔 0 2 8 4 〕

MS (ESI pos.) m/z : 467([M+H]⁺).

- 参考例 P - N 1 : 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オンの合成

〔 0 2 8 5 〕

【化 1 0 2 】



【0286】

参考例 P - M 1 で得られた化合物 (453 mg)、Et₃N (0.261 ml)、DPA (0.211 ml) のトルエン (8.9 ml) 溶液を 100 ℃ にて 3 時間加熱攪拌した。放冷後、CHCl₃、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え分液し、水層を CHCl₃ 抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP - Sil 50 g、移動相: CHCl₃ / MeOH / NH₄OH = 99 / 1 / 0.1 ~ 95 / 5 / 0.5; v / v / v) にて精製し、表題化合物 (209 mg、オレンジ色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 369 ([M+H]⁺).

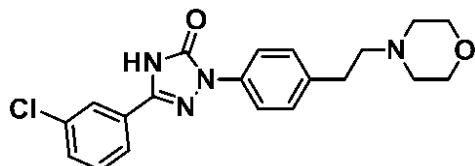
10

参考例 P - N 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - N 2 : 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 2 , 4 - ジヒドロ - 3H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - M 2 から合成)

【0287】

【化103】



20

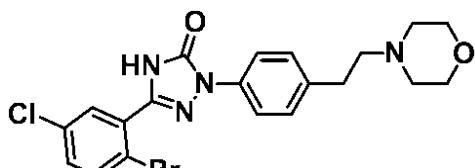
【0288】

MS (ESI pos.) m/z : 385 ([M+H]⁺).

P - N 3 : 5 - (2 - プロモ - 5 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 2 , 4 - ジヒドロ - 3H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - M 3 から合成)

【0289】

【化104】



30

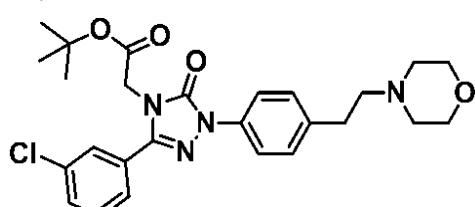
【0290】

MS (ESI pos.) m/z : 463, 465 ([M+H]⁺).

・参考例 P - O 1 : tert - ブチル [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセタートの合成

【0291】

【化105】



40

【0292】

参考例 P - N 2 で得られた化合物 (564 mg) の DMF 懸濁液 (10 ml) に、K₂CO₃ (405 mg)、プロモ酢酸 tert - ブチル (0.258 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水 (30 ml) 及び酢酸エチル (30 ml) を加え分液し、有機層を飽和

50

食塩水(30ml)で洗浄した Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 \sim 96/4$; v/v)にて精製し、表題化合物(550mg、淡褐色油状物)を得た。

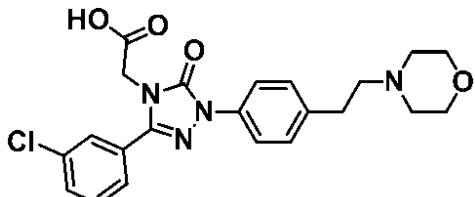
MS (ESI pos.) m/z : 499([M+H]⁺).

・参考例 P - P 1 : [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] 酢酸の合成

【 0 2 9 3 】

【化 1 0 6 】

10



〔 0 2 9 4 〕

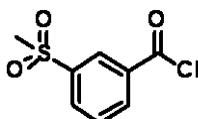
参考例 P - O 1 で得られた化合物 (440 mg) のクロロホルム (15 ml) に、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で 1 日間攪拌した。氷冷後に NaOH 水溶液で pH 7 としクロロホルム (20 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) を加え分液後、クロロホルム (20 ml) で 4 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後に乾燥剤をろ別し母液を濃縮した。得られた残渣にクロロホルムを加え固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (321 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 443([M+H]⁺).

参考例 P - Q 1 a : 3 - (メチルスルホニル)ベンゾイルクロリドの合成

【 0 2 9 5 】

【化 1 0 7 】



[0 2 9 6]

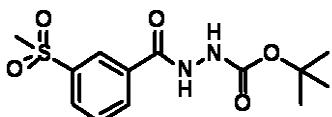
窒素気流下、氷冷下、3-(メチルスルホニル)安息香酸(2.00g)のCHCl₃(アミレン入り、40ml)溶液に、DMF(0.4ml)、オキザリルクロリド(1.90g)を加えた後、室温下2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、黄色固体を得た。得られた粗体を次反応に付した。

・参考例 P - Q 1 b : tert - ブチル 2 - [3 - (メチルスルホニル) ベンゾイル] ヒドラジネカルボキシラートの合成

【 0 2 9 7 】

【化 1 0 8 】

40



〔 0 2 9 8 〕

窒素気流下、氷冷下、tert-ブチルカルバゼート(1.58g)、トリエチルアミン(2.09ml)のCHCl₃アミレン入り、40ml)溶液に、参考例P-Q1aで得られた化合物(9.99mmol相当)のCHCl₃(10ml)溶液を5分間かけて滴下し、室温下1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、酢酸エチル(100ml)を加え、室温下攪拌した。固体を濾別し、無色固体(2.00

50

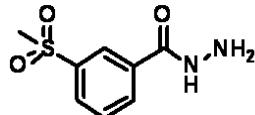
g)を得た。濾液を分液し、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、表題化合物(2.53g、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 337([M+Na]⁺).

参考例 P - Q 1 c : 3 - (メチルスルホニル)ベンゾヒドラジドの合成

【0299】

【化109】



10

【0300】

窒素気流下、参考例 P - Q 1 b で得られた化合物(1.95g + 2.50g)の1,4 -ジオキサン(50ml)溶液に、4mol/L塩酸/1,4 -ジオキサン溶液(20ml)を加え、60℃にて4時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた粗体に酢酸エチル(100ml)、飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を加えた。析出するまで硫酸アンモニウムを加え、分液し、水層を酢酸エチル(100ml*6)抽出した。合わせた有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。表題化合物(1.56g、淡黄色固体)を得た。

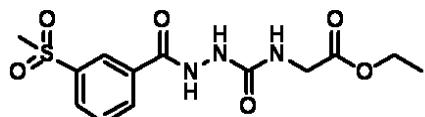
MS (ESI pos.) m/z : 237([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 1 d : エチル N - {2 - [3 - (メチルスルホニル)ベンゾイル]ヒドラジニル}カルボニル)グリシナートの合成

20

【0301】

【化110】



【0302】

窒素気流下、参考例 Q 1 c で得られた化合物(1.52g)のTHF(20ml)溶液に、50℃加熱下エチルイソシアナトアセテート(0.83ml)のTHF(5ml)溶液を2分間かけて滴下した後、同条件下1時間、室温にて1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge KP-NH 55g、移動相:CHCl₃/MeOH/NH₄OH=98/2/0.2~90/10/1; v/v/v)にて精製し、表題化合物(2.20g、黄色アモルファス)を得た。

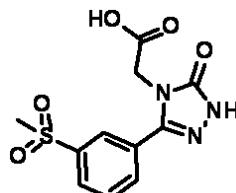
30

MS (ESI pos.) m/z : 366([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 1 e : {3 - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - オキソ - 1,5 - ヒドロ - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イル}酢酸の合成

【0303】

【化111】



40

【0304】

参考例 P - Q 1 d で得られた化合物(1.52g)を3mol/L水酸化ナトリウム水溶液(16.3ml)中、120℃にて2時間加熱攪拌した後、100℃にて18.5時間加熱攪拌した。反応液の液性を濃塩酸にてpH<1に調製し、酢酸エチル抽出した。合わせた有機層をMgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(

50

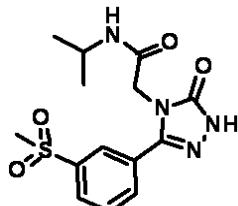
1.56 g、淡黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 320([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 1 : 2 - { 3 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0305】

【化112】



10

【0306】

窒素気流下、参考例 P - Q 1 e で得られた化合物 (1.52 g)、HOBt・H₂O (1.17 g) の DMF (20 ml) 溶液に、EDC・HCl (1.18 g) を加え、室温下 10 分間攪拌した後、イソプロピルアミン (0.66 ml) を加え、1 時間攪拌した、反応液に、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 ml)、CHCl₃ (50 ml) を加え分液し、水層を CHCl₃ (30 ml) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ にて乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

20

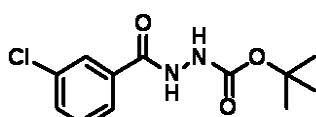
イー (SNAP Cartridge HP-Sil 50 g、移動相: CHCl₃ / MeOH / NH₄OH = 99 / 1 / 0.1 ~ 92 / 8 / 0.8; v / v / v) にて精製し、表題化合物 (580 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 361([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 2 a : tert - ブチル 2 - (3 - クロロベンゾイル) ヒドラジンカルボキシラートの合成

【0307】

【化113】



30

【0308】

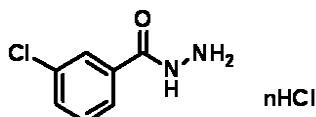
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、3 - クロロベンゾイル クロリド (2 ml)、tert - ブチルカルバゼート (2.49 g) から、表題化合物 (4.41 g、無色粉体) を合成した。

MS (ESI neg.) m/z : 269([M-H]⁻).

・参考例 P - Q 2 b : 3 - クロロベンゾヒドラジド塩酸塩の合成

【0309】

【化114】



40

【0310】

参考例 P - Q 1 c と同様の手法により、参考例 P - Q 2 a で得られた化合物 (4.41 g) から、表題化合物 (3.26 g、無色粉体) を合成した。

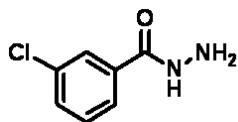
MS (ESI pos.) m/z : 171([M+H]⁺).

参考例 P - Q 2 b - f : 3 - クロロベンゾヒドラジドの合成

【0311】

50

【化115】



【0312】

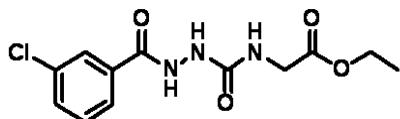
参考例P-Q2bで得られた化合物(2.73g)の水(20ml)懸濁液に、飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を氷冷下加えた。EtOAc(50ml)を加え室温でしばらく攪拌した。加熱しながら、溶解するまでEtOAcを加えた。分液し、水層をEtOAc(50ml*6)抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(2.18g、無色粉体)を得た。 10

MS (ESI pos.) m/z : 171([M+H]⁺).

・参考例P-Q2c:エチルN-[2-(3-クロロベンゾイル)ヒドラジニル]カルボニル}グリシナートの合成

【0313】

【化116】



20

【0314】

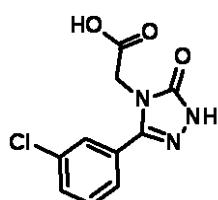
参考例P-Q1dと同様の手法により、参考例P-Q2b-fで得られた化合物(500mg)から、表題化合物(430mg、無色粉体)を合成した。

MS (ESI pos.) m/z : 322([M+Na]⁺).

・参考例P-Q2d:[3-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸の合成

【0315】

【化117】



30

【0316】

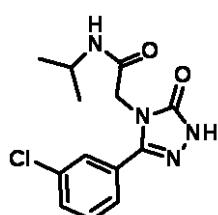
参考例P-Q1eと同様の手法により、参考例P-Q2cで得られた化合物(3.89g)から、表題化合物(2.85g、無色粉体)を合成した。

MS (ESI pos.) m/z : 254([M+H]⁺).

・参考例P-Q2:2-[3-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミドの合成 40

【0317】

【化118】



50

【0318】

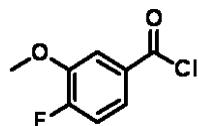
参考例 P - Q 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 2 d で得られた化合物 (2.84 g) から、表題化合物 (2.23 g、無色粉体) を合成した。

MS (ESI pos.) m/z : 295 ([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 3 a : 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾイル クロリドの合成

【0319】

【化119】



10

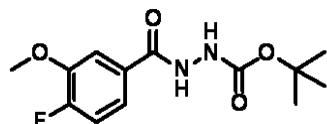
【0320】

参考例 P - Q 1 a と同様の手法により、4-フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸 (5.00 g) から、表題化合物を得た。得られた粗体を次反応に付した。

・参考例 P - Q 3 b : t e r t - プチル 2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾイル) ヒドラジンカルボキシラートの合成

【0321】

【化120】



20

【0322】

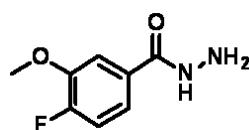
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、参考例 P - Q 3 a から、表題化合物 (8.19 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 307 ([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 3 c : 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾヒドラジドの合成

【0323】

【化121】



30

【0324】

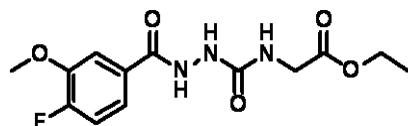
参考例 P - Q 1 c と同様の手法により、参考例 P - Q 3 b (8.19 g) から、表題化合物 (5.12 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 185 ([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 3 d : エチル N - { [2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾイル) ヒドラジニル] カルボニル } グリシナートの合成

【0325】

【化122】



40

【0326】

参考例 P - Q 1 d と同様の手法により、参考例 P - Q 3 c (5.12 g) から、表題化合物 (8.55 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 314 ([M+H]⁺).

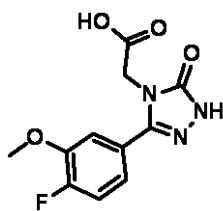
・参考例 P - Q 3 e : [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1

50

5 - ジヒドロ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] 酢酸の合成

【 0 3 2 7 】

【化 1 2 3】



【 0 3 2 8 】

10

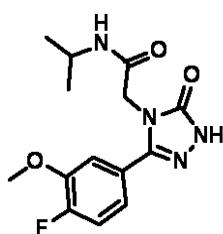
参考例 P - Q 1 e と同様の手法により、参考例 P - Q 3 d (8 . 5 5 g) から、表題化合物 (7 . 2 5 g 、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 290 ($[M+Na]^+$) .

- ・参考例 P - Q 3 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 3 2 9 】

【化 1 2 4】



20

【 0 3 3 0 】

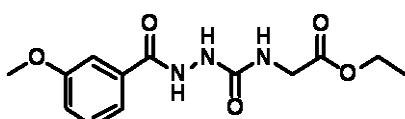
参考例 P - Q 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 3 e (7 . 2 5 g) から、表題化合物 (5 . 8 2 g 、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 309 ([M+H]⁺).

- ・参考例 P - Q 4 d : エチル N - { [2 - (3 - メトキシベンゾイル) ヒドラジニル] 30
カルボニル } グリシナートの合成

【 0 3 3 1 】

【化 1 2 5 】



【 0 3 3 2 】

参考例 P - Q 1 d と同様の手法により、3 - メトキシベンゾヒドラジド (10.0 g) から、表題化合物 (17.5 g 、無色固体) を得た。

40

MS (ESI pos.) m/z : 296 ($[M+H]^+$)

- ・参考例 P - Q 4 e : [3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] 酢酸の合成

[0 3 3 3]

【化126】



【0334】

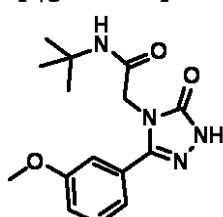
参考例 P - Q 1 e と同様の手法により、参考例 P - Q 4 d (17.4 g) から、表題化合物 (14.4 g、無色固体) を得た。 10

MS (ESI pos.) m/z : 250([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 4 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミドの合成

【0335】

【化127】



10

20

【0336】

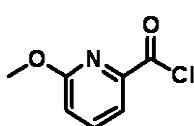
参考例 P - Q 4 e (1.00 g)、t e r t - プチルアミン (4.2 ml)、H A T U (2.29 g)、D I E A (1.4 ml)、D M F (10 ml) の混合物を室温で一晩攪拌した。冰浴中、水 (20 ml)、3 M H C l 水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、B r i n e にて洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S N A P C a r t r i d g e H P - S i l 50 g、移動相 : C H C l ₃ / M e O H = 98 / 2 ~ 90 / 10 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (743 mg、無色固体) を得た。 30

MS (ESI pos.) m/z : 305([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 5 a : 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボニルクロリドの合成

【0337】

【化128】



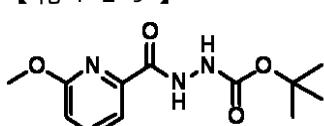
【0338】

参考例 P - Q 1 a と同様の手法により、6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸 (2.50 g) から、表題化合物を得た。得られた粗体を次反応に付した。 40

・参考例 P - Q 5 b : t e r t - プチル 2 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) カルボニル] ヒドラジンカルボキシラートの合成

【0339】

【化129】



【0340】

30

40

50

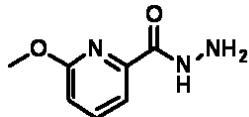
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、参考例 P - Q 5 a から、表題化合物 (4.62 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 290 ($[M+Na]^+$) .

・参考例 P - Q 5 c : 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボヒドラジドの合成

【 0 3 4 1 】

【化 1 3 0 】



10

〔 0 3 4 2 〕

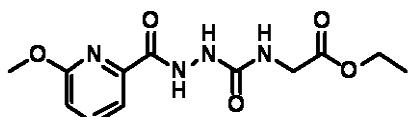
参考例 P - Q 1 c と同様の手法により、参考例 P - Q 5 b (4 . 6 2 g) から、表題化合物 (2 . 8 1 g 、淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 168([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 5 d : エチル N - ({ 2 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) カルボニル] ヒドラジニル } カルボニル) グリシナートの合成

【 0 3 4 3 】

【化 1 3 1】



20

【 0 3 4 4 】

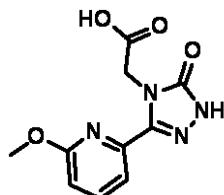
参考例 P - Q 1 d と同様の手法により、参考例 P - Q 5 c (2 . 8 1 g) から、表題化合物 (4 . 7 2 g 、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 297 ($[M+H]^+$).

・参考例 P - Q 5 e : [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] 酢酸の合成

【 0 3 4 5 】

【化 1 3 2 】



30

〔 0 3 4 6 〕

参考例 P - Q 1 e と同様の手法により、参考例 P - Q 5 d (4 . 7 2 g) から、表題化合物 (4 . 8 3 g 、無色固体) を得た。

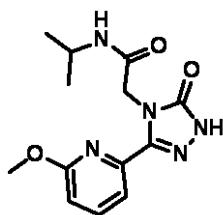
MS (ESI pos.) m/z : 251 ([M+H]⁺).

40

- 参考例 P - Q 5 : 2 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 3 4 7 】

【化133】



【0348】

参考例 P - Q 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 5 e (2.00 g) から、表題化合物 (1.80 g、無色固体) を得た。

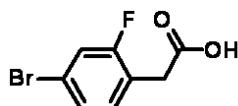
10

MS (ESI pos.) m/z : 292 ([M+H]⁺).

・参考例 P - R 1 a : (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の合成

【0349】

【化134】



【0350】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 (4.0 g) の C H C l₃ (40 ml) 懸濁液に、氷浴中、オキザリルクロリド (3.2 ml) と D M F (1 滴) を加え、室温下 3 時間攪拌した。その後濃縮した。得られた残渣に T H F : M e C N 混合液 (1/1; v/v, 40 ml) を加え、0 °C にて T M S C H₂N₂ (2 mol/L E t₂O 溶液、18.3 ml) を加え、室温下 2 時間攪拌した。濃縮した後、1,4 - ジオキサン:水混合液 (1/1; v/v, 60 ml) を加え、酢酸銀 (916 mg) を加えた後 100 °C にて 2 時間攪拌した。濃縮した後飽和 N a H C O₃ 水溶液を加え、室温下 1 時間攪拌した。 E t O A c を加えセライト (登録商標) 濾過し、固体を濾別し、有機層を分離した。氷冷下、水層に 3 mol/L H C l を加え系内を酸性とし、C H C l₃ (50 ml * 9) 抽出した。有機層を P h a s e S e p a r a t o r 濾過し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (2.46 g、無色粉体) を得た。

20

MS (ESI neg.) m/z : 231, 233 ([M-H]⁻).

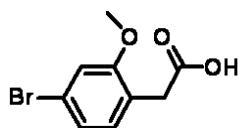
30

参考例 P - R 1 a と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - R 2 a : (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸 (4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸から合成)

【0351】

【化135】



【0352】

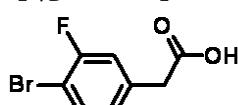
40

MS (ESI neg.) m/z : 243, 245 ([M-H]⁻).

・参考例 P - R 3 a : (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) 酢酸 (4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸から合成)

【0353】

【化136】



【0354】

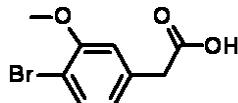
MS (ESI neg.) m/z : 231, 233 ([M-H]⁻).

50

・参考例 P - R 4 a : (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸の合成 (4 - ブロモ - 3 - メトキシ安息香酸から合成)

【0355】

【化137】



【0356】

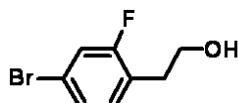
MS (ESI neg.) m/z : 243, 245([M-H]⁻).

・参考例 P - R 1 b : 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エタノールの合成

10

【0357】

【化138】



【0358】

参考例 P - R 1 a で得られた化合物 (2.460 g) の THF (40 ml) 溶液に、氷冷下 1.09 mol/L BH₃・THF (14.5 ml) を加え、徐々に室温に戻しながら 5 時間攪拌した。氷冷下、MeOH を系内が発泡しなくなるまで加え、溶媒を減圧下留去下。得られた残渣に水 (40 ml)、CHCl₃ (20 ml) を加え、室温下攪拌した。CHCl₃ にて抽出し、Phase Separator 濾過後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartrid g e HP-Sil 50 g、n-Hexane/EtOAc = 90/10 ~ 50/50; v/v) にて精製し、表題化合物 (1.93 g、無色オイル状物質) を得た。

20

MS (EI pos.) m/z : 218, 220(M⁺).

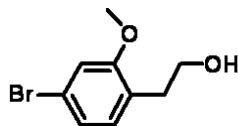
参考例 P - R 1 b と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - R 2 b : 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノールの合成 (参考例 P - 2 a から合成)

【0359】

【化139】

30



【0360】

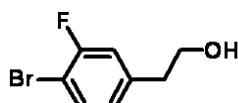
MS (ESI pos.) m/z : 231, 233([M+H]⁺).

・参考例 P - R 3 b : 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) エタノールの合成 (参考例 P - R 3 a から合成)

【0361】

【化140】

40



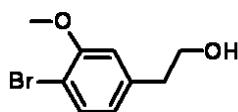
【0362】

MS (EI pos.) m/z : 218, 220(M⁺).

・参考例 P - R 4 b : 2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) エタノールの合成 (参考例 P - R 4 a から合成)

【0363】

【化141】



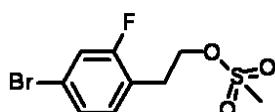
【0364】

MS (ESI neg.) m/z : 227, 229([M-H]⁻).

・参考例 P - R 1 c : 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル)エチル メタンスルホナートの合成

【0365】

【化142】



10

【0366】

氷冷下、参考例 P - R 1 b で得られた化合物 (500 mg) の CHCl₃ (8 ml) 溶液に、Et₃N (0.48 ml)、メシリクロリド (0.21 ml) を順次加え、室温下 1 時間攪拌した。水 (10 ml) を加えた後、CHCl₃ で抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (675 mg、淡黄色オイル状化合物) を得た。

20

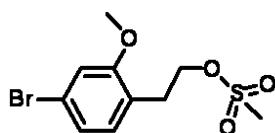
MS (EI, pos.) m/z : 296, 298(M⁺).

参考例 P - R 1 c と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - R 2 c : 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)エチル メタンスルホナートの合成 (参考例 P - R 2 b から合成)

【0367】

【化143】



30

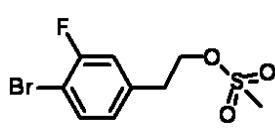
【0368】

MS (EI pos.) m/z : 308, 310(M⁺).

・参考例 P - R 3 c : 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル)エチル メタンスルホナートの合成 (参考例 P - R 3 b から合成)

【0369】

【化144】



40

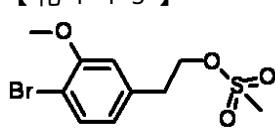
【0370】

MS (EI pos.) m/z : 296, 298(M⁺).

・参考例 P - R 4 c : 2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル)エチル メタンスルホナートの合成 (参考例 P - R 4 b から合成)

【0371】

【化145】



50

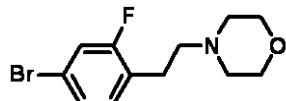
【0372】

MS (EI pos.) m/z : 308, 310(M⁺).

・参考例 P - R 1 - 1 : 4 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エチル] モルホリンの合成

【0373】

【化146】



【0374】

参考例 P - R 1 c で得られた化合物 (337 mg) を MeCN (6 ml) に溶解し、i Pr₂NEt (0.40 ml)、モルホリン (0.20 ml) を加え、100 °C にて1夜攪拌した。濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S N A P Cartridge H P - S i l 10 g、移動相：CHCl₃ / MeOH = 99 /

1

~ 95 / 5 ; v / v) で精製し、表題化合物 (315 mg, 淡茶色油状物質) を得た。

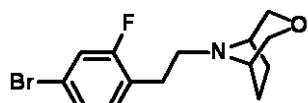
MS (ESI pos.) m/z : 288, 290([M+H]⁺).

参考例 P - R 1 - 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - R 1 - 2 : 8 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エチル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成 (参考例 P - R 1 c で得られた化合物と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

【0375】

【化147】



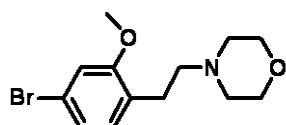
【0376】

MS (ESI pos.) m/z : 314, 316([M+H]⁺).

・参考例 P - R 2 - 1 : 4 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エチル] モルホリンの合成 (参考例 P - R 2 c で得られた化合物とモルホリンから合成)

【0377】

【化148】



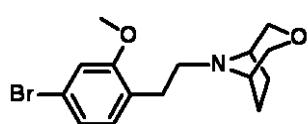
【0378】

MS (ESI pos.) m/z : 300, 302([M+H]⁺).

・参考例 P - R 2 - 2 : 8 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成 (参考例 P - R 2 c で得られた化合物、と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

【0379】

【化149】



【0380】

MS (ESI pos.) m/z : 326, 328([M+H]⁺).

・参考例 P - R 3 - 1 : 4 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) エチル] モ

10

20

30

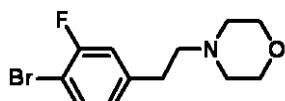
40

50

ルホリンの合成 (参考例 P - R 3 c で得られた化合物とモルホリンから合成)

【0381】

【化150】



【0382】

MS (ESI pos.) m/z : 288, 290([M+H]⁺).

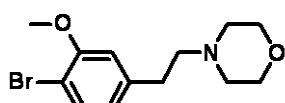
・参考例 P - R 4 - 1 : 4 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) エチル] モ

ルホリン (参考例 P - R 4 c で得られた化合物とモルホリンから合成)

10

【0383】

【化151】



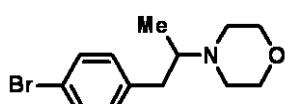
【0384】

MS (ESI pos.) m/z : 300, 302([M+H]⁺).

・参考例 P - R 5 - 1 : 4 - [1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル] モルホリンの合成

【0385】

【化152】



【0386】

1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オン (2 . 0 3 g) を C H C l₃ (4 0 m l) に溶解し、モルホリン (1 . 2 4 m l) を加え、室温下終夜、 6 0 °C にて 4 時間攪拌した。 N a B H (O A c)₃ (4 . 0 3 g) 、酢酸 (1 . 1 m l) を順次加えた後、終夜攪拌した。水を加え反応を停止した後、 C H C l₃ 、飽和 N a H C O₃ 水溶液で分液した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : C H C l₃ / E t O A c = 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0 ; (v / v)) で精製し、表題化合物 (1 . 6 7 g , 無色オイル状物質) を得た。

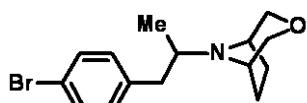
30

MS (ESI pos.) m/z : 284, 286([M+H]⁺).

・参考例 P - R 5 - 2 : 8 - [1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成

【0387】

【化153】



【0388】

参考例 P - R 5 - 1 と同様の手法により、 1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オン (1 3 0 m g) 、 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 0 0 m g) から、表題化合物 (5 4 m g 、無色オイル状物質) を得た。

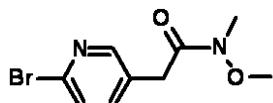
40

MS (ESI pos.) m/z : 310, 312([M+H]⁺).

・参考例 P - R 6 a : 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミドの合成

【0389】

【化154】



【0390】

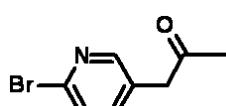
(6-クロロピリジン-3-イル)酢酸(5.0g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン 塩酸塩(2.98g)、EDC・HCl(5.87g)、N-メチルモルホリン(9.6ml)のDMF(70ml)溶液を、室温下4日間攪拌した。氷冷下、水(150ml)を加え、EtOAcにて抽出した。有機層を水、Brineで順次洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=75/25~0/100; v/v)にて精製し、表題化合物(3.56g、淡黄色オイル状物質)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 215([M+H]⁺).

・参考例 P - R 6 b : 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オンの合成

【0391】

【化155】



【0392】

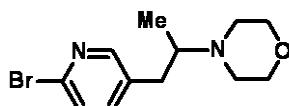
窒素気流下、氷冷下、参考例 P - R 6 a で得られた化合物(1.0g)のTHF(15ml)溶液に、3mol/Lメチルマグネシウムプロミド/Et₂O溶液(1.6ml)を滴下し、室温下1時間攪拌した。氷冷下、3mol/L塩酸(2ml)、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。EtOAcにて抽出し、有機層をBrineにて洗浄した。Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50g、移動相:n-Hexane/EtOAc=80/20~0/100; v/v)にて精製し、表題化合物(235mg、淡黄色オイル状物質)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 170([M+H]⁺).

・参考例 P - R 6 - 1 : 4 - [1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] モルホリンの合成

【0393】

【化156】



【0394】

参考例 P - R 6 b で得られた化合物(235mg)およびモルホリン(0.21ml)のメタノール/酢酸混合液(5ml、10/1; v/v)溶液に、ボラン-2-ピコリンコンプレックス(252mg)を加え、外温60で5時間、外温70にて1夜攪拌した。CHCl₃抽出し、有機層をPhase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 25g、移動相:EtOAc/MeOH=100/0~90/10; v/v)にて精製し、表題化合物(166mg、淡黄色オイル状物質)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 241([M+H]⁺).

参考例 P - R 6 - 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - R 6 - 2 : 8 - [1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン(参考例 P - R 6 b で得ら

10

20

30

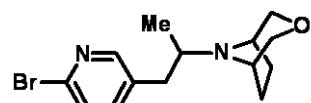
40

50

れた化合物および 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

【 0 3 9 5 】

【 化 1 5 7 】



【 0 3 9 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 267([M+H]⁺).

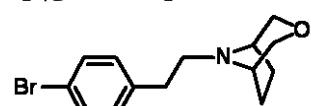
・参考例 P - R 7 - 1 : 8 - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - オキサ - 8

- アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成

10

【 0 3 9 7 】

【 化 1 5 8 】



【 0 3 9 8 】

氷冷下、2 - (4 - ブロモフェニル) エタノール (1 . 5 g) の C H C l ₃ (1 0 m l) 溶液に、 E t ₃ N (1 . 3 m l) 、メタンスルホニルクロリド (0 . 6 4 m l) を順次加え、室温下2時間攪拌した。氷冷下、水を加えた後、 C H C l ₃ で抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃縮した。

20

【 0 3 9 9 】

得られた残渣 (淡褐色オイル) 、 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9 0 4 m g) 、 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン (2 . 0 m l) 、 M e C N (1 0 m l) の混合物を外温 9 5 で4日間攪拌した。放冷後、水を加え、 C H C l ₃ で抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S N A P C a r t r i d g e H P - S i l 5 0 g 、移動相 : E t O A c / M e O H = 9 9 / 1 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (1 . 4 7 g 、淡褐色固体) を得た。

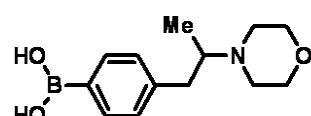
MS (ESI pos.) m/z : 296, 298([M+H]⁺).

・参考例 P - S 1 : { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] フェニル } ボロン酸の合成

30

【 0 4 0 0 】

【 化 1 5 9 】



【 0 4 0 1 】

参考例 P - R 5 - 1 で得られた化合物 (1 . 6 1 g) を T H F (3 2 . 3 m l) に溶解し、 - 7 8 にて 2 . 6 6 m o l / L n - B u L i / n - H e x a n e 溶液 (2 . 6 m l) を加え、 3 0 分間攪拌した。その後トリイソプロピルボレート (1 . 6 m l) を加えて、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。 2 m o l / L 塩酸 (1 6 m l) を加え一夜攪拌した後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で塩基性に調整した。濃縮し、 C H C l ₃ で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : C H C l ₃ / M e O H = 1 0 0 / 0 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (1 . 0 9 g 、クリーム色粉体) を得た。

40

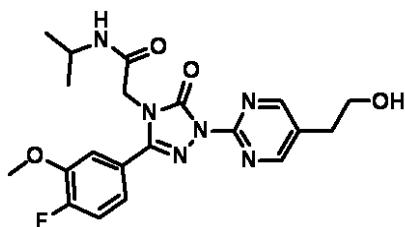
MS (ESI pos.) m/z : 250([M+H]⁺).

・参考例 P - T 1 : 2 - { 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリミジン - 2 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

50

【0402】

【化160】



【0403】

10

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロピリミジン(800mg)、CIS-トリブチル[2-エトキシエテニル]スズ(1.80g)、PdCl₂(PPh₃)₂(30mg)、トルエン(10ml)の混合物を外温100で4時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge K P-NH 28g、移動相:n-Hexane/EtOAc=100/0~85/15; v/v)にて精製することにより、2-クロロ-5-[(Z)-2-エトキシエテニル]ピリミジン(250mg、無色固体)を得た。

【0404】

得られた2-クロロ-5-[(Z)-2-エトキシエテニル]ピリミジン(184mg)、参考例P-Q3で得られた化合物(308mg)のDMSO溶液(4.0ml)に、Cs₂CO₃(975mg)を加え、室温下12時間攪拌した後、外温85で8時間攪拌した。放冷後、反応液にCHCl₃、水を加え分液し、水層をCHCl₃抽出した。合わせた有機層を水、Brine減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 25g、移動相:CHCl₃/MeOH=100/0~90/10; v/v)にて精製し、2-[1-[(Z)-2-エトキシエテニル]ピリミジン-2-イル]-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(50mg)を得た。

20

【0405】

得られた2-[1-[(Z)-2-エトキシエテニル]ピリミジン-2-イル]-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド(50mg)のMeCN:H₂O混合液(10/1; v/v)に、4mol/L塩酸/1,4-ジオキサン溶液(10滴)を加え、室温下12時間攪拌した。濃縮後、残渣にCHCl₃、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、水層をCHCl₃抽出した。合わせた有機層を水、Brineで順次洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮してアルデヒド体を得た。得られたアルデヒド体のMeOH溶液(5ml)に、NaBH₄を加え、室温下30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、CHCl₃を加え分液し、水層をCHCl₃抽出した。合わせた有機層を水、Brineで順次洗浄し、Na₂SO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 10g、移動相:CHCl₃/MeOH=100/0~90/10; v/v)にて精製し、表題化合物(70mg、淡黄色固体)を得た。

30

¹H-NMR(600MHz, CDCl₃) (ppm): 1.18(6H, m), 2.90(2H, s), 3.88-3.93(2H, m), 3.98(3H, d, J=0.8Hz), 4.03-4.15(1H, m), 4.33(2H, s), 6.51-6.63(1H, m), 7.14-7.23(1H, m), 7.36-7.47(1H, m), 7.51-7.63(1H, m), 8.74(2H, s).

・参考例P-U1:[2-(4-[(3-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチ

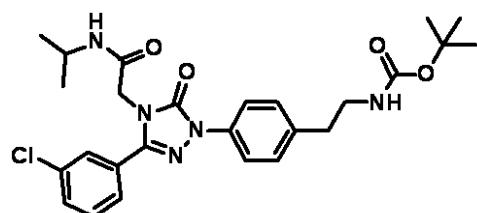
40

50

ルの合成

【0406】

【化161】



【0407】

10

窒素気流下、参考例 P - Q 2 で得られた化合物 (73 mg)、N - B O C - 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミン (78 mg)、ヨウ化銅 (47 mg)、リン酸三カリウム (105 mg)、*trans* - (1R, 2R) - N, N' - ピスマチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (0.039 ml) の 1, 4 - ジオキサン (2 ml) 懸濁液を外温 100 にて 2 日間攪拌した。放冷後、20% アンモニア水を加え、CHCl₃ 抽出し、有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 10 g、移動相: CHCl₃ / MeOH = 100 / 0 ~ 90 / 10; v / v) にて精製し、表題化合物 (84 mg、無色固体) を得た。

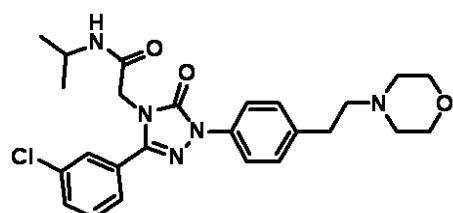
MS (ESI pos.) m/z : 536 ([M+Na]⁺).

20

・実施例 A a - 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミドの合成

【0408】

【化162】



30

【0409】

参考例 P - I 1 で得られた化合物 (100 mg)、モルホリン (0.03 ml)、N, N - デイソプロピルエチルアミン (0.35 ml)、MeCN (3.00 ml) の混合物を外温 80 で一晩攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 10 g、移動相: CHCl₃ / MeOH = 98 / 2 ~ 85 / 15; v / v)、(SNAP Cartridge KP-NH 28 g、移動相: n - Hexane / CHCl₃ = 80 / 20 ~ 0 / 100; v / v)、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) (1.0 mm シリカゲル 60 F₂₅₄ プレート、移動相: EtOAc / MeOH = 95 / 5; v / v) にて精製した。得られた粗精製物を EtOAc 及び n - ヘキサンの混合溶媒 (EtOAc / n - ヘキサン = 1 / 4; v / v) にて攪拌洗浄し、表題化合物 (70 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 484 ([M+H]⁺).

40

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.48 - 2.67 (6 H, m), 2.80 - 2.88 (2 H, m), 3.76 (4 H, br. s.), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.37 - 6.45 (1 H, m), 7.31 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.74 - 7.77 (1 H, m), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8.7 Hz).

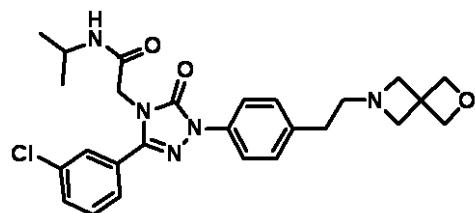
・実施例 A a - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -

50

イル)アセトアミドの合成

【0410】

【化163】



【0411】

10

参考例 P - J 1 で得られた化合物 (150 mg)、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン シュウ酸塩 (2 : 1) (157 mg)、酢酸 (0.1 ml) の CHCl₃ 懸濁液 (3 ml) を室温でしばらく攪拌した後に、トリアセトキシホウ素化ナトリウム (231 mg) を加え、3日間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水を加え、CHCl₃ にて抽出し、有機層を Phase Separator で濾過した後に、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) (1.0 mm シリカゲル 60 F₂₅₄ ブレート、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 90 / 10 ; v / v)、カラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH 11 g、移動相 : EtOAc / MeOH = 100 / 0 ~ 95 / 5 ; v / v) にて精製した。得られた粗精製物を EtOAc 及び n - ヘキサンの混合溶媒 (EtOAc / n - ヘキサン = 1 / 6 ; v / v) にて攪拌洗浄し、表題化合物 (13 mg、無色固体) を得た。

20

MS (ESI pos.) m/z : 496 ([M+H]⁺).

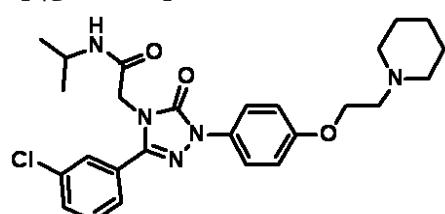
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.59 - 2.72 (4 H, m), 3.36 (4 H, br. s.), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 4.74 (4 H, s), 6.36 - 6.43 (1 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.49 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.75 (1 H, d, J=9.2 Hz), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A a - 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - {4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミドの合成

【0412】

30

【化164】



【0413】

参考例 P - K 1 で得られた化合物 (70.0 mg)、1 - ピペリジンエタノール (0.0 3 ml)、1.9 mol / L アゾジカルボン酸ジイソプロピル トルエン溶液 (0.29 ml)、トリフェニルホスフィン (142 mg)、THF (2.0 ml) の混合物を窒素雰囲気下、外温 40 で 3 時間、室温で一晩攪拌した。1 - ピペリジンエタノール (0.0 6 ml)、1.9 mol / L アゾジカルボン酸ジイソプロピル トルエン溶液 (0.29 ml)、トリフェニルホスフィン (142 mg) をさらに加え、外温 85 で 8 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-Sil 25 g、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 98 / 2 ~ 95 / 5 ; v / v) にて精製した。得られた粗精製物を EtOAc 及び IPE の混合溶媒 (EtOAc / IPE = 1 / 1 ; v / v) にて攪拌洗浄し、表題化合物 (53 mg、無色固体) を得た。

40

MS (ESI pos.) m/z : 498 ([M+H]⁺).

50

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.43 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (4 H, m), 2.46 - 2.61 (4 H, m), 2.77 - 2.86 (2 H, m), 4.06 - 4.19 (3 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.44 - 6.49 (1 H, m), 6.97 - 7.01 (2 H, m), 7.46 - 7.54 (2 H, m), 7.74 - 7.77 (1 H, m), 7.85 - 7.91 (3 H, m).

実施例 A a - 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・実施例 A a - 4 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (4 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 とピペリジン - 4 - オールから合成)

・実施例 A a - 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 とピペリジン - 3 - オールから合成)

・実施例 A a - 6 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシロリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 とピロリジン - 3 - オールから合成)

・実施例 A a - 7 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - { 2 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 とピロリジン - 3 - イルメタノールから合成)

・実施例 A a - 8 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノン - 3 - オールから合成)

・実施例 A a - 9 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 と 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 A a - 10 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 A a - 11 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 とピペリジンから合成)

・実施例 A a - 12 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - { 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 と 2 - アミノエタノールから合成)

・実施例 A a - 13 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 1 と 1 , 4 - オキサゼパンから合成)

・実施例 A b - 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 50

，2，4-トリアゾール-4-イル] - N- (プロパン-2-イル) アセトアミド (参考例 P-I 3 とピペリジンから合成)

- 実施例 A b - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 3 とモルホリンから合成)

・実施例 A b - 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参照例 P - I 3 と 1 , 4 - オキサゼパンから合成)

・実施例 A b - 4 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 3 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールから合成)

- 実施例 A b - 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 3 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 A c - 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 6 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 4 とピペリジンから合成)

・実施例 A c - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 6 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 3 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 4 とモルホリンから合成)

- 実施例 B a - 1 : 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 5 とピペリジンから合成)

・実施例 B a - 2 : 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参照例 P - I 5 とモルホリンから合成)

・実施例 C a - 1 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 6 とピペリジンから合成)

・実施例 C a - 2 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
(参考例 P - I 6 とモルホリンから合成)

・実施例 C a - 3 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 6 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールから合成)

・実施例 C a - 4 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [

2 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 6 と 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノンから合成)

・実施例 C a - 5 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 6 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノンから合成)

・実施例 C b - 1 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 7 と ピペリジンから合成)

・実施例 C b - 2 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 7 と モルホリンから合成)

・実施例 C b - 3 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 7 と 1 , 4 - オキサゼパンから合成)

・実施例 C b - 4 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 7 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノン - 3 - オールから合成)

・実施例 C b - 5 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 7 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノンから合成)

・実施例 D a - 1 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と ピペリジンから合成)

・実施例 D a - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と モルホリンから合成)

・実施例 D a - 3 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンから合成)

・実施例 D a - 4 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と 1 , 4 - オキサゼパンから合成)

・実施例 D a - 5 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル]

10

20

30

40

50

} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 D a - 6 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 8 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールから合成)

・実施例 D b - 1 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 5 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 9 と ピペリジンから合成)

・実施例 D b - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 9 と モルホリンから合成)

・実施例 D b - 3 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 9 と 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンから合成)

・実施例 D b - 4 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 9 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 D b - 5 : 2 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 9 と 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールから合成)

・実施例 E a - 1 : 2 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 2 と ピペリジンから合成)

・実施例 E a - 2 : 2 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 2 と モルホリンから合成)

・実施例 E a - 3 : 2 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 2 と 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンから合成)

・実施例 A d - 17 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - I 10 と モルホリンから合成)

・実施例 A d - 18 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル]

10

20

30

40

50

] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - I 10 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 B a - 3 : 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - I 5 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

・実施例 B d - 1 : N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - I 11 と モルホリンから合成) 10

・実施例 B d - 2 : N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - I 11 と 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

実施例 A a - 4 から A a - 13 , A b - 1 から A b - 5 、 A c - 1 から A c - 2 、 B a - 1 から B a - 2 、 C a - 1 から C a - 5 、 C b - 1 から C b - 5 、 D a - 1 から D a - 6 、 D b - 1 から D b - 5 、 E a - 1 から E a - 3 、 A d - 17 、 A d - 18 、 B a - 3 、 B d - 1 、 B d - 2 の ¹H - NMR 、 MS の測定結果を表 1 - 1 ~ 表 1 - 8 に示す。 20

【 0 4 1 4 】

【表 1 - 1】

実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z
Aa-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.35 - 1.44 (1 H, m), 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.89 - 2.00 (2 H, m), 2.18 - 2.31 (2 H, m), 2.57 - 2.68 (2 H, m), 2.78 - 2.94 (4 H, m), 3.68 - 3.79 (1 H, m), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.38 - 6.46 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 7.50 - 7.54 (1 H, m), 7.76 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz).	498([M+H] ⁺)
Aa-5		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.20 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.50 - 1.68 (4 H, m), 1.80 - 1.92 (1 H, m), 2.31 - 2.72 (6 H, m), 2.80 - 2.89 (2 H, m), 3.83 - 3.91 (1 H, m), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.38 - 6.46 (1 H, m), 7.29 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.76 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8.7 Hz).	498([M+H] ⁺)
Aa-6		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.75 - 1.82 (1 H, m), 2.18 - 2.25 (1 H, m), 2.34 - 2.41 (1 H, m), 2.57 - 2.62 (1 H, m), 2.73 - 2.82 (3 H, m), 2.84 - 2.90 (2 H, m), 2.97 - 3.02 (1 H, m), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.34 - 4.40 (3 H, m), 6.40 - 6.45 (1 H, m), 7.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.76 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.7 Hz).	484([M+H] ⁺)
Aa-7		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.74 - 1.82 (1 H, m), 2.02 - 2.12 (1 H, m), 2.40 - 2.47 (1 H, m), 2.66 - 3.07 (8 H, m), 3.58 (1 H, dd, J=10.1, 5.5 Hz), 3.71 (1 H, dd, J=10.3, 4.4 Hz), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.41 - 6.45 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.46 - 7.54 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 - 7.87 (1 H, m), 7.95 (2 H, d, J=8.3 Hz).	498([M+H] ⁺)
Aa-8		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.18 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.24 - 1.33 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m), 1.93 - 2.03 (2 H, m), 2.09 - 2.24 (3 H, m), 2.60 - 2.76 (2 H, m), 2.82 - 2.98 (2 H, m), 3.26 - 3.41 (2 H, m), 4.05 - 4.13 (2 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.38 - 6.44 (1 H, m), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 7.50 - 7.54 (1 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.85 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.90 - 7.95 (2 H, m).	524([M+H] ⁺)
Aa-9		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.80 - 1.91 (4 H, m), 2.34 - 2.38 (2 H, m), 2.56 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.76 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.05 - 4.12 (1 H, m), 4.26 - 4.30 (2 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.40 - 6.45 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.45 - 7.53 (2 H, m), 7.74 - 7.77 (1 H, m), 7.85 - 7.87 (1 H, m), 7.89 - 7.94 (2 H, m).	510([M+H] ⁺)

【0 4 1 5】

【表1-2】

〔 0 4 1 6 〕

【表 1 - 3】

Ab-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.87 - 1.98 (2 H, m), 2.72 - 2.89 (8 H, m), 3.75 (2 H, br. s.), 3.81 (2 H, t, J=6.0 Hz), 4.07 - 4.14 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.24 - 6.31 (1 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.69 - 7.73 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.88 - 7.91 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.44 - 8.47 (1 H, m)	499([M+H] ⁺)
Ab-4		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) : 1.00 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.89 - 1.96 (2 H, m), 2.11 - 2.25 (3 H, m), 2.33 - 2.41 (2 H, m), 3.02 - 3.13 (2 H, m), 3.19 - 3.26 (2 H, m), 3.74 - 3.82 (1 H, m), 3.87 - 4.06 (3 H, m), 4.39 (2 H, s), 4.88 - 4.97 (1 H, m), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.63 - 7.74 (3 H, m), 7.91 - 8.02 (2 H, m), 8.20 - 8.26 (1 H, m), 8.45 - 8.51 (1 H, m)	525([M+H] ⁺)
Ab-5		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.90 (4 H, br. s.), 2.50 - 2.57 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.07 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, d, J=9.6 Hz), 3.71 (2 H, d, J=10.5 Hz), 4.08 - 4.14 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.23 - 6.31 (1 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.71 - 7.79 (2 H, m), 7.88 - 7.91 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.46 - 8.49 (1 H, m)	511([M+H] ⁺)
Ac-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.11 - 1.19 (6 H, m), 1.39 - 1.83 (6 H, m), 2.43 - 2.65 (4 H, m), 2.73 - 2.90 (2 H, m), 3.01 - 3.15 (2 H, m), 3.98 - 4.14 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.27 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 - 7.51 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.73 (1 H, dt, J=7.8, 1.8 Hz), 7.82 (1 H, t, J=1.8 Hz), 8.23 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 9.18 (1 H, d, J=2.3 Hz)	483([M+H] ⁺)
Ac-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.21 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.56 (4 H, d, J=3.7 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.96 - 3.11 (2 H, m), 3.67 - 3.80 (4 H, m), 4.01 - 4.18 (1 H, m), 4.37 (2 H, s), 6.16 - 6.30 (1 H, m), 7.31 (1 H, s), 7.48 - 7.59 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.85 (1 H, d, J=3.7 Hz), 8.15 - 8.36 (1 H, m), 9.23 (1 H, d, J=2.8 Hz)	485([M+H] ⁺)
Ba-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.23 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.86 - 1.98 (4 H, m), 2.23 - 2.38 (2 H, m), 2.62 - 2.76 (2 H, m), 3.14 - 3.37 (4 H, m), 3.61 - 3.72 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.09 - 4.18 (1 H, m), 4.41 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.11 - 7.15 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.39 - 7.43 (2 H, m), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 8.04 (2 H, d, J=8.7 Hz)	478([M+H] ⁺)

【0417】

【表 1 - 4】

Ba-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.17 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.80 - 2.97 (2 H, m), 3.12 - 3.36 (4 H, m), 3.50 (2 H, br. s.), 3.88 (3 H, s), 4.00 (2 H, br. s.), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.15 - 4.30 (2 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.41 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.05 - 7.10 (1 H, m), 7.32 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 - 7.37 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 8.01 (2 H, d, J=8.7 Hz)	480([M+H] ⁺)
Ca-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.41 - 1.51 (2 H, m), 1.60 - 1.71 (4 H, m), 2.42 - 2.66 (6 H, m), 2.80 - 2.94 (2 H, m), 4.01 (3 H, s), 4.04 - 4.11 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.65 - 6.71 (1 H, m), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 7.31 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.38 - 7.42 (1 H, m), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.92 (2 H, d, J=8.3 Hz)	496([M+H] ⁺)
Ca-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.20 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.49 - 2.67 (6 H, m), 2.81 - 2.88 (2 H, m), 3.76 (4 H, br. s.), 4.01 (3 H, s), 4.05 - 4.11 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.63 - 6.69 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=11.0, 8.3 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.38 - 7.42 (1 H, m), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.7 Hz)	498([M+H] ⁺)
Ca-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.21 - 1.28 (1 H, m), 1.66 (2 H, d, J=14.2 Hz), 1.90 - 1.98 (2 H, m), 2.03 - 2.15 (4 H, m), 2.53 - 2.63 (2 H, m), 2.77 - 2.83 (2 H, m), 3.24 (2 H, br. s.), 3.99 (3 H, s), 4.03 - 4.10 (2 H, m), 4.33 (2 H, s), 6.68 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.22 (1 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1 H, ddd, J=8.5, 4.1, 2.1 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.87 - 7.93 (2 H, m)	538([M+H] ⁺)
Ca-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.16 - 1.21 (6 H, m), 1.78 - 1.92 (4 H, m), 2.33 - 2.39 (2 H, m), 2.56 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.62 (2 H, d, J=11.0 Hz), 2.76 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.97 - 4.01 (3 H, m), 4.07 (1 H, dd, J=14.2, 6.4 Hz), 4.28 (2 H, d, J=2.3 Hz), 4.34 (2 H, s), 6.63 - 6.70 (1 H, m), 7.22 (1 H, dd, J=11.0, 8.3 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1 H, ddd, J=8.3, 4.1, 1.8 Hz), 7.53 - 7.57 (1 H, m), 7.88 - 7.93 (2 H, m)	524([M+H] ⁺)
Ca-5		¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.20 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.86 - 1.96 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.79 - 2.85 (2 H, m), 3.10 (2 H, br. s.), 3.51 - 3.56 (2 H, m), 3.74 (2 H, d, J=10.5 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.63 - 6.70 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.38 - 7.42 (1 H, m), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.92 (2 H, d, J=8.7 Hz)	524([M+H] ⁺)

【0 4 1 8】

【表 1 - 5】

Cb-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.43 - 1.50 (2 H, m), 1.59 - 1.65 (4 H, m), 2.42 - 2.51 (4 H, m), 2.54 - 2.60 (2 H, m), 2.82 - 2.87 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.05 - 4.12 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.48 - 6.55 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=11.0, 8.3 Hz), 7.40 - 7.43 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=8.0, 2.1 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.3 Hz)	497([M+H] ⁺)
Cb-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.60 - 2.65 (2 H, m), 2.85 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.70 - 3.77 (4 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.46 - 6.51 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.46 (1 H, d, J=1.8 Hz)	499([M+H] ⁺)
Cb-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.18 - 1.21 (6 H, m), 1.88 - 1.96 (2 H, m), 2.72 - 2.88 (8 H, m), 3.72 - 3.77 (2 H, m), 3.81 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.98 - 4.00 (3 H, m), 4.05 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.47 - 6.54 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=10.8, 8.5 Hz), 7.38 - 7.44 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.3 Hz)	513([M+H] ⁺)
Cb-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.21 - 1.25 (1 H, m), 1.67 (2 H, d, J=14.2 Hz), 1.88 - 1.98 (2 H, m), 2.02 - 2.15 (4 H, m), 2.54 - 2.63 (2 H, m), 2.77 - 2.84 (2 H, m), 3.21 (2 H, br. s.), 3.99 (3 H, s), 4.03 - 4.13 (2 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.46 - 6.55 (1 H, m), 7.18 - 7.24 (1 H, m), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.53 - 7.58 (1 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 8.03 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1 H, d, J=2.3 Hz)	539([M+H] ⁺)
Cb-5		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.85 - 1.95 (4 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (2 H, m), 3.07 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, d, J=9.2 Hz), 3.70 (2 H, d, J=10.1 Hz), 3.99 (3 H, s), 4.05 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.46 - 6.53 (1 H, m), 7.19 - 7.24 (1 H, m), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.53 - 7.58 (1 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.48 (1 H, d, J=2.3 Hz)	525([M+H] ⁺)
Da-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.15 - 1.21 (6 H, m), 1.82 - 2.05 (4 H, m), 2.23 - 2.34 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (2 H, m), 3.11 - 3.18 (2 H, m), 3.25 - 3.31 (2 H, m), 3.58 - 3.65 (2 H, m), 4.03 - 4.11 (1 H, m), 4.32 (2 H, s), 6.35 - 6.41 (1 H, m), 7.28 - 7.35 (3 H, m), 7.79 (1 H, ddd, J=8.7, 4.1, 2.3 Hz), 7.93 - 8.00 (3 H, m)	500([M+H] ⁺)

【0419】

【表 1 - 6】

[0 4 2 0]

【表 1 - 7】

Db-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.15 - 1.20 (6 H, m), 2.51 (4 H, br. s.), 2.56 - 2.64 (2 H, m), 2.83 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.72 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.02 - 4.13 (1 H, m), 4.32 (2 H, s), 6.30 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.26 - 7.32 (1 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.76 - 7.85 (1 H, m), 7.98 - 8.07 (2 H, m), 8.44 (1 H, d, J=2.3 Hz)	503([M+H] ⁺)
Db-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 3.11 - 3.23 (2 H, m), 3.27 - 3.72 (4 H, m), 3.78 (2 H, d, J=13.3 Hz), 3.98 - 4.14 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.68 - 4.92 (4 H, m), 6.40 (1 H, d, J=1.4 Hz), 7.26 - 7.31 (1 H, m), 7.73 (1 H, d, J=6.0 Hz), 7.79 - 7.86 (1 H, m), 7.86 - 7.94 (1 H, m), 8.02 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.49 (1 H, s)	515([M+H] ⁺)
Db-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 3.11 - 3.23 (2 H, m), 3.27 - 3.72 (4 H, m), 3.78 (2 H, d, J=13.3 Hz), 3.98 - 4.14 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.68 - 4.92 (4 H, m), 6.40 (1 H, d, J=1.4 Hz), 7.26 - 7.31 (1 H, m), 7.73 (1 H, d, J=6.0 Hz), 7.79 - 7.86 (1 H, m), 7.86 - 7.94 (1 H, m), 8.02 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.49 (1 H, s)	529([M+H] ⁺)
Db-5		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm); 0.97 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.88 (2 H, s), 2.28 (6 H, s), 3.05 (2 H, br. s.), 3.18 (2 H, br. s.), 3.65 - 3.79 (1 H, m), 3.82 - 4.08 (2 H, m), 4.36 (2 H, s), 4.90 (1 H, br. s.), 7.62 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.82 - 7.99 (3 H, m), 8.14 - 8.30 (1 H, m), 8.44 (1 H, br. s.), 8.98 - 9.20 (1 H, m)	543([M+H] ⁺)
Ea-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.42 - 1.66 (6 H, m), 2.41 - 2.52 (4 H, m), 2.54 - 2.60 (2 H, m), 2.80 - 2.87 (2 H, m), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.41 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.79 - 7.84 (1 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 - 8.21 (2 H, m)	473([M+H] ⁺)
Ea-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.08 (1 H, dq, J=13.8, 6.9 Hz), 4.34 (2 H, s), 6.38 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.65 - 7.69 (1 H, m), 7.80 - 7.83 (1 H, m), 7.91 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 - 8.20 (2 H, m)	475([M+H] ⁺)

【0 4 2 1】

【表 1 - 8】

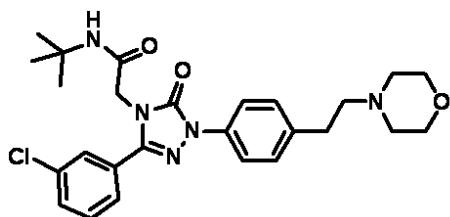
Ea-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.61 - 2.69 (4 H, m), 3.35 (4 H, s), 4.08 (1 H, dq, J=13.7, 6.7 Hz), 4.34 (2 H, s), 4.73 (4 H, s), 6.38 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.25 - 7.29 (2 H, m), 7.68 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.82 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.17 - 8.20 (2 H, m)	487([M+H] ⁺)
Ad-17		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) : 1.18 (9 H, s), 3.07 - 3.17 (4 H, m), 3.32 - 3.45 (2 H, m), 3.51 (2 H, d, J=12.4 Hz), 3.74 - 3.81 (2 H, m), 4.00 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.38 (2 H, s), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.64 - 7.69 (2 H, m), 7.69 - 7.72 (1 H, m), 7.92 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.96 - 8.02 (2 H, m), 8.46 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.73 - 10.81 (1 H, m)	499([M+H] ⁺)
Ad-18		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) : 1.18 (9 H, s), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 2.17 - 2.25 (2 H, m), 3.12 - 3.19 (2 H, m), 3.21 - 3.28 (2 H, m), 3.74 (2 H, d, J=11.1 Hz), 3.99 - 4.08 (4 H, m), 4.38 (2 H, s), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.64 - 7.73 (3 H, m), 7.93 - 8.03 (3 H, m), 8.46 - 8.51 (1 H, m), 10.42 (1 H, br. s.)	525([M+H] ⁺)
Ba-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.18 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.85 - 1.94 (4 H, m), 2.50 - 2.56 (2 H, m), 2.78 - 2.83 (2 H, m), 3.09 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, J=10.1 Hz), 3.73 (2 H, d, J=10.1 Hz), 3.89 (3 H, s), 4.08 (1 H, dq, J=13.6, 6.9 Hz), 4.36 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.08 (1 H, dd, J=6.9, 2.3 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.35 - 7.39 (2 H, m), 7.41 - 7.45 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.7 Hz)	506([M+H] ⁺)
Bd-1		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) : 1.19 (9 H, s), 3.13 (4 H, m, J=8.7 Hz), 3.30 - 3.46 (3 H, m), 3.48 - 3.54 (2 H, m), 3.72 - 3.79 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 4.01 (1 H, m, J=2.1 Hz), 4.34 (2 H, s), 7.14 - 7.17 (1 H, m), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.92 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.46 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.62 (1 H, br. s.)	495([M+H] ⁺)
Bd-2		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) : 1.19 (9 H, s), 2.01 - 2.07 (2 H, m), 2.18 - 2.25 (2 H, m), 3.10 - 3.16 (2 H, m), 3.22 - 3.39 (2 H, m), 3.75 (2 H, d, J=11.1 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.97 (2 H, d, J=12.4 Hz), 4.03 - 4.08 (2 H, m), 4.34 (2 H, s), 7.16 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.47 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.92 - 7.96 (2 H, m), 7.96 - 8.00 (1 H, m), 8.46 - 8.51 (1 H, m), 10.12 (1 H, br. s.)	521([M+H] ⁺)

【0422】

・実施例 Ad-1 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミドの合成

【0423】

【化165】



【0424】

参考例 P - P 1 で得られた化合物 (36 mg)、tert - ブチルアミン (0.086 ml)、HATU (0.046 g)、DIEA (0.028 ml)、DMF (1.00 ml) の混合物を室温で一晩攪拌した。飽和重曹水 (20 ml) 及び酢酸エチル (20 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出した。有機層を合わせて Phase Separator で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 10 g) にて精製し、得られた固体を n - Hexane で洗浄、ろ取りし表題化合物 (9 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 498 ([M+H]⁺).

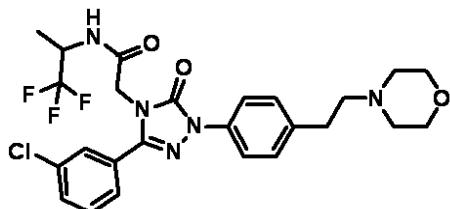
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.37 (9 H, s), 2.50 - 2.69 (6 H, m), 2.81 - 2.88 (2 H, m), 3.73 - 3.79 (4 H, m), 4.30 (2 H, s), 6.30 - 6.33 (1 H, m), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.45 - 7.53 (2 H, m), 7.73 - 7.76 (1 H, m), 7.81 - 7.83 (1 H, m), 7.91 - 7.95 (2 H, m).

実施例 Ad - 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

実施例 Ad - 2 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アセトアミド (参考例 P - P 1 と 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミンから合成)

【0425】

【化166】



【0426】

MS (ESI pos.) m/z : 538 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.37 (3 H, d, J=6.9 Hz), 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.62 (2 H, d, J=8.3 Hz), 2.82 - 2.86 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.43 (2 H, s), 4.66 - 4.74 (1 H, m), 7.04 - 7.09 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.46 - 7.51 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.66 - 7.69 (1 H, m), 7.80 - 7.83 (1 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m).

実施例 Ad - 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)アセトアミド (参考例 P - P 1 と 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オールから合成)

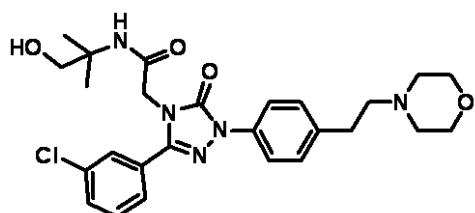
【0427】

10

30

40

【化 1 6 7 】



【 0 4 2 8 】

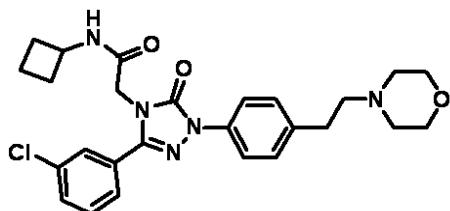
MS (ESI pos.) m/z : 514([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.33 (6 H, s), 2.49 - 2.56 (4 H, m), 2.58 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 3.62 (2 H, s), 3.75 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.35 (2 H, s), 6.57 - 6.60 (1 H, m), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.68 - 7.72 (1 H, m), 7.78 - 7.81 (1 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m).

実施例 A d - 4 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - シクロブチルアセトアミド (参照例 P - P 1 とシクロブタンアミンから合成)

【 0 4 2 9 】

【化 1 6 8】



【 0 4 3 0 】

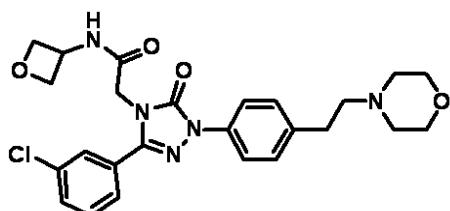
MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.65 - 2.02 (4 H, m), 2.31 - 2.40 (2 H, m), 2.50 - 2.57 (4 H, m), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J = 4.6 Hz), 3.98 - 4.43 (3 H, m), 6.87 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.45 - 7.54 (2 H, m), 7.71 - 7.76 (1 H, m), 7.84 - 7.86 (1 H, m), 7.90 - 7.94 (2 H, m).

実施例 A d - 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (オキセタン - 3 - イル) アセトアミド (参考例 P - P 1 とオキセタン - 3 - アミンから合成)

【 0 4 3 1 】

【化 1 6 9】



【 0 4 3 2 】

MS (ESI pos.) m/z : 498([M+H]⁺).

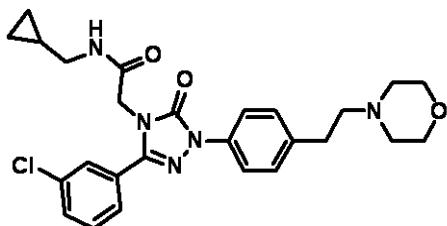
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.4 Hz), 4.41 (2 H, s), 4.56 (2 H, t, J=6.6 Hz), 4.92 (2 H, t, J=7.3 Hz), 5.03 - 5.09 (1 H, m), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.47 50

- 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.56 (2 H, m), 7.69 - 7.72 (1 H, m), 7.82 - 7.85 (1 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m).

実施例 A d - 6 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (シクロプロピルメチル)アセトアミド (参考例 P - P 1 と 1 - シクロプロピルメタンアミンから合成)

【0433】

【化170】



10

【0434】

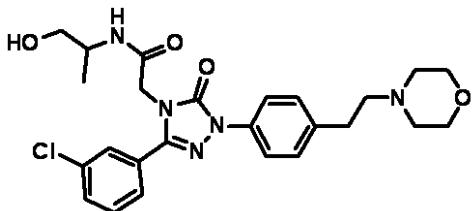
MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 0.20 - 0.25 (2 H, m), 0.50 - 0.55 (2 H, m), 0.94 - 1.01 (1 H, m), 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.17 (2 H, dd, J=7.1, 5.7 Hz), 3.75 (4 H, t, J=4.4 Hz), 4.40 (2 H, s), 6.67 - 6.75 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.45 - 7.55 (2 H, m), 7.73 - 7.77 (1 H, m), 7.84 - 7.88 (1 H, m), 7.90 - 7.95 (2 H, m).

実施例 A d - 20 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)アセトアミド (参考例 P - P 1 と DL - アラニノールから合成)

【0435】

【化171】



30

【0436】

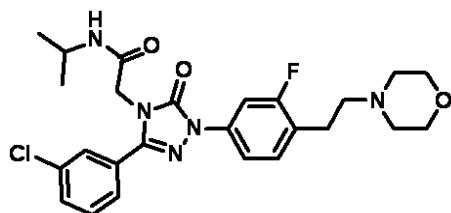
MS (ESI pos.) m/z : 500([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (ppm) ; 0.97 (3 H, d, J=6.6 Hz), 2.40 - 2.46 (4 H, m), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.74 - 2.80 (2 H, m), 3.16 - 3.22 (1 H, m), 3.26 - 3.31 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (4 H, m), 3.67 - 3.76 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 4.71 (1 H, t, J=5.6 Hz), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.55 - 7.61 (1 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.71 - 7.75 (1 H, m), 7.83 - 7.89 (2 H, m), 8.17 (1 H, d, J=8.3 Hz).

・実施例 A d - 7 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {3 - フルオロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミドの合成

【0437】

【化 1 7 2 】



〔 0 4 3 8 〕

窒素気流下、参考例 P - Q 2 で得られた化合物 (80 mg)、参考例 P - R 1 - 1 (82 mg)、ヨウ化銅 (52 mg)、リン酸三カリウム (115 mg)、trans-(1R, 2R)-N, N'-ビスマルチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (0.04 ml) の 1, 4-ジオキサン (4 ml) 懸濁液を外温 80 にて 2 日間攪拌した。放冷後、20% アンモニア水を加え、トルエン (10% EtOAc 含有) 抽出し、Na₂SO₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge KP-NH 28 g、移動相: n-Hexane / CHCl₃ = 80 / 20 ~ 0 / 100; v / v) にて精製し、得られた化合物を混合溶媒中 (n-Hexane / EtOAc = 6 / 1; v / v) にて洗浄後固体を濾取し、表題化合物 (3 mg、無色粉体) を得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.58 - 2.63 (2 H, m), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.3 Hz), 4.06 - 4.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.27 (1 H, d, J=5.8 Hz), 7.21 - 7.32 (1 H, m), 7.48 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.74 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.76 - 7.80 (2 H, m), 7.84 (1 H, t, J=1.9 Hz).

MS (ESI pos.) m/z : 502([M+H]⁺).

実施例 A d - 7 と同様の手法により、以下の化合物を合成了。

- ・実施例 A d - 8 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 1 - 2 から合成)
 - ・実施例 A d - 9 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - メトキシ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 2 - 1 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 0 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 3 - メトキシ - 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 2 - 2 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 3 - 1 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 2 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 4 - 1 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 3 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P -

Q 2 と参考例 P - S 1 から合成)

- ・実施例 A d - 1 4 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 5 - 2 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 6 - 1 から合成)
 - ・実施例 A d - 1 6 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 2 と参考例 P - R 6 - 2 から合成) 10
 - ・実施例 I a - 1 : 2 - (3 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 1 と 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) エチル] モルホリンから合成)
 - ・実施例 B d - 3 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - Q 4 と参考例 P - R 5 - 2 から合成) 20
 - ・実施例 B d - 4 : N - t e r t - プチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド (参考例 P - Q 4 と参考例 P - R 6 - 2 から合成)
 - ・実施例 C d - 2 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 3 と参考例 P - R 5 - 2 から合成) 30
 - ・実施例 C d - 3 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) プロピル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 3 と参考例 P - R 6 - 2 から合成)
 - ・実施例 C d - 4 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 3 と 1 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - メチルピペラジンから合成) 40
 - ・実施例 J a - 1 : 2 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 5 と 4 - [2 - (4 - プロモフェニル) エチル] モルホリンから合成)
 - ・実施例 J a - 2 : 2 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - Q 5 と参考例 P - R 7 - 1 から合成)
- 実施例 A d - 8 から A d - 1 6 、 I a - 1 、 B d - 3 、 B d - 4 、 C d - 2 から C d - 50

4、Ja-1、Ja-2の¹H-NMR、MSの測定結果を表2-1～表2-3に示す。

【0439】

【表2-1】

実施例	構造	¹ H-NMR	MS (ESI pos.) m/z
Ad-8		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.85 - 1.94 (4 H, m), 2.51 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.82 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.09 (2 H, br. s.), 3.52 (2 H, d, J=9.5 Hz), 3.71 (2 H, d, J=10.3 Hz), 4.09 (1 H, dq, J=13.9, 6.8 Hz), 4.34 (2 H, s), 6.28 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.28 - 7.33 (1 H, m), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.73 - 7.79 (3 H, m), 7.84 (1 H, t, J=1.7 Hz)	528([M+H] ⁺). 10
Ad-9		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.50 - 2.60 (6 H, m), 2.80 - 2.86 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.3 Hz), 3.89 (3 H, s), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.34 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.21 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.46 - 7.49 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (2 H, m), 7.57 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.75 (1 H, dt, J=7.5, 1.4 Hz), 7.85 (1 H, t, J=1.7 Hz)	514([M+H] ⁺). 20
Ad-10		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.83 - 1.95 (4 H, m), 2.45 - 2.51 (2 H, m), 2.77 - 2.84 (2 H, m), 3.13 (2 H, br. s.), 3.53 (2 H, d, J=9.9 Hz), 3.75 (2 H, d, J=10.3 Hz), 3.89 (3 H, s), 4.09 (1 H, dq, J=13.4, 6.7 Hz), 4.34 (2 H, s), 6.34 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 - 7.50 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (2 H, m), 7.57 (1 H, s), 7.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1 H, s)	540([M+H] ⁺). 30
Ad-11		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.18 (6 H, d, J=6.2 Hz), 2.52 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.82 - 2.87 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.5 Hz), 4.04 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.47 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.09 - 7.14 (2 H, m), 7.43 - 7.53 (3 H, m), 7.76 (1 H, dt, J=7.5, 1.4 Hz), 7.85 (1 H, t, J=1.9 Hz)	502([M+H] ⁺). 40
Ad-12		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 1.18 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.65 (2 H, m), 2.82 - 2.87 (2 H, m), 3.72 - 3.78 (4 H, m), 3.86 (3 H, s), 4.06 - 4.12 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.70 (1 H, d, J=6.6 Hz), 6.89 - 6.92 (2 H, m), 7.34 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.43 - 7.51 (2 H, m), 7.76 (1 H, dt, J=7.4, 1.4 Hz), 7.87 (1 H, t, J=1.7 Hz)	514([M+H] ⁺). 40
Ad-13		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) : 0.97 (3 H, d, J=6.6 Hz), 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.46 (1 H, dd, J=13.4, 9.3 Hz), 2.58 - 2.66 (4 H, m), 2.75 - 2.82 (1 H, m), 3.01 (1 H, dd, J=13.2, 5.0 Hz), 3.73 (4 H, t, J=4.3 Hz), 4.05 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.40 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.24 - 7.28 (2 H, m), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.75 (1 H, dt, J=7.7, 1.3 Hz), 7.86 (1 H, t, J=1.7 Hz), 7.92 (2 H, d, J=8.7 Hz)	498([M+H] ⁺). 40

【0440】

【表 2 - 2】

(0 4 4 1)

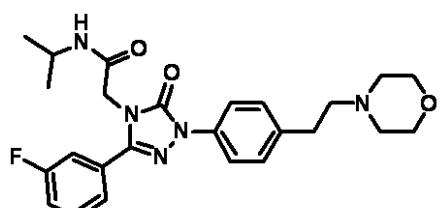
【表 2 - 3】

【 0 4 4 2 】

・実施例 Fa - 1 : 2 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホ
リン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 ,
4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

〔 0 4 4 3 〕

【化 1 7 3 】



[0 4 4 4]

参考例 P - N 1 で得られた化合物 (2 0 0 m g) の D M F 懸濁液 (4 . 0 m l) に、 K_2CO_3 (1 5 0 m g) 、 2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (1 4 7 m g) を加え、 室温下 1 4 時間半攪拌した。反応液に $CHCl_3$ 、 水を加え分液し、 水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 乾燥後、 乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて 2 回精製 (S N A P Cartridge HP - S i L 2 5 g 、 移動相 : $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 99 / 1 / 0$. 1 ~ 9 5 / 5 / 0 . 5 ; v / v / v) 、 (S N A P Cartridge HP - S i L 5 0 g 、 移動相 : $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 99 / 1 / 0$. 1 ~ 9 5 / 5 / 0 . 5 ; v / v / v) し、 得られた分画の濃縮物を n - H e x a n e / E t O A c = 6 / 1 (v / v ; 5 m l) 中、 室温下 2 時間攪拌した後、 析出物を濾取することにより、 表題化合物 (1 3 8 m g 、 無色固体) を得た。

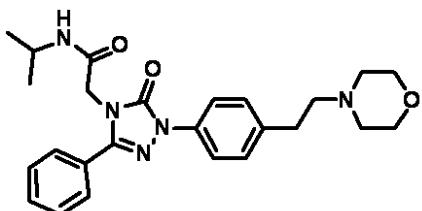
MS (ESI pos.) m/z : 468 ($[M+H]^+$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.18 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.8 Hz), 4.09 (1 H, dq, J=14.2, 6.6 Hz), 4.36 (2 H, s), 6.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1 H, td, J=8.0, 5.5 Hz), 7.60 (1 H, dt, J=9.2, 2.1 Hz), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.91 - 7.95 (2 H, m).

・実施例 G a - 1 : 2 - (1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 3 - フェニル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

〔 0 4 4 5 〕

【化 1 7 4 】



【 0 4 4 6 】

実施例 A a - 1 で得られた化合物 (1 0 0 m g) 、 1 0 % P d - C (0 . 0 2 0 g) 、トリエチルアミン (0 . 0 3 5 m l) 及び M e O H (2 m l) の混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物をセライト (登録商標) にてろ別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (8 9 m g 、無色固体)を得た。

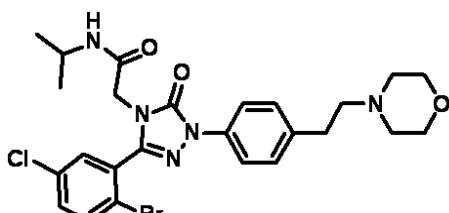
MS (ESI pos.) m/z : 450 ($[M+H]^+$).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) (ppm) ; 0.99 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.43 (4 H, br. s.) , 2.51 - 2.56 (2 H, m), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 3.52 - 3.65 (4 H, m), 3.70 - 3.85 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 7.35 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.48 - 7.61 (3 H, m), 7.64 - 7.72 (2 H, m), 7.82 - 7.95 (2 H, m), 8.08 - 8.22 (1 H, m).

・実施例 H a - 1 : 2 - [3 - (2 - プロモ - 5 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

[0 4 4 7]

【化 175】



〔 0 4 4 8 〕

参考例 P - Q 1 で得られた化合物 (1.10 g)、無水 K_2CO_3 (656 mg) の DMF (22 ml) 懸濁液に、2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (470 mg) を加え、室温下 16.5 時間攪拌した。反応液に水、 $CHCl_3$ を加え分液し、水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP - Sil 50 g、移動相: $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 99 / 1 / 0.1 \sim 95 / 5 / 0.5$; v / v / v) にて 2 回精製し、得られた固体を混合溶媒 (15 ml、 $EtOAc / n - Hexane = 1 / 6$; v / v) 中室温下攪拌した後固体を濾取後乾燥し、表題化合物 (749 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 562, 564([M+H]⁺).

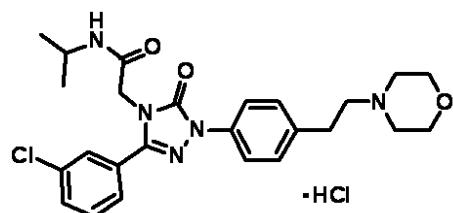
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.11 (6 H, d, J=6.6Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.58 - 2.63 (2 H, m), 2.80 - 2.85 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.5 Hz), 3.95 - 4.03 (1 H, m), 4.20 (2 H, s), 5.93 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.28 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.61 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.62 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.7 Hz).

・実施例 A a - 1 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホ
リン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 ,
4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド塩

酸塙

[0 4 4 9]

【化 1 7 6 】



【 0 4 5 0 】

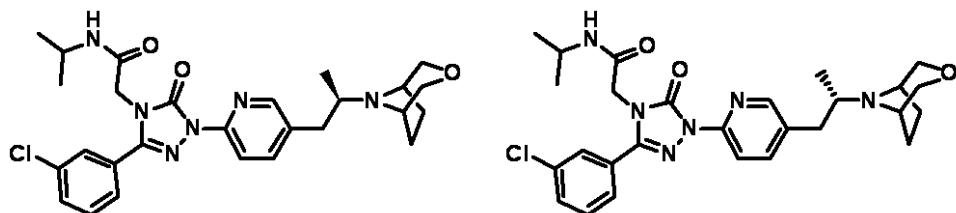
実施例 A a - 1 で得られた化合物 (550 mg) の EtOAc 溶液に 4 M HCl / EtOAc 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、EtOAc にて 2 回共沸を行った。得られた残渣を Et₂O にて洗浄し、固体を濾取して、表題化合物 (575 mg、無色固体)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) (ppm) ; 1.00 (6 H, d, J=6.5 Hz), 3.03 - 3.16 (4 H, m), 3.34 - 3.41 (2 H, m), 3.45 - 3.55 (2 H, m), 3.71 - 3.82 (3 H, m), 3.97 - 4.04 (2 H, m), 4.39 (2 H, s), 7.42 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.64 - 7.70 (2 H, m), 7.72 - 7.75 (1 H, m), 7.96 (2 H, d, J=8.2 Hz), 8.22 - 8.28 (1 H, m), 10.52 - 10.64 (1 H, m).

実施例 A d - 1 9 - 1 : (-) - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド及び実施例 A d - 1 9 - 2 : (+) - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 5 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【 0 4 5 1 】

【化177】



【0452】

実施例 A d - 1 6 で得られた化合物 (5 0 m g) 用いてラセミ体の分割を行った。

<分取条件>

10

溶媒 : n - H e x a n e / E t O H = 1 0 0 / 0 ~ 8 5 / 1 5 ; v / v

カラム : C H I R A L P A K A D

流速 : 5 m l / m i n

実施例 A d - 1 6 で得られた化合物 (5 × 1 0 m g / E t O H 1 m l) をアプライし、フラクションコレクター (タイムモード) でフラクションを得て、表題化合物 : A d - 1 9 - 1 (保持時間の早いピーク、 1 1 m g 、無色アモルファス) 、表題化合物 : A d - 1 9 - 2 (保持時間の遅いピーク、 1 0 m g 、淡黄色オイル状化合物) を得た。

実施例 A d - 1 9 - 1 : []_D²⁷ = - 2.26° (c = 0 . 2 、 MeOH)

Retention Time : 13.486min

MS (E S I pos.) m/z : 525 ([M + H]⁺).

20

¹H-NMR (600 MHz, C D C l₃) (ppm) ; 0.92 (3 H, d, J = 6.2 Hz), 1.19 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.75 - 1.84 (1 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.56 - 2.65 (2 H, m), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 3.27 - 3.32 (1 H, m), 3.39 - 3.45 (1 H, m), 3.53 - 3.59 (2 H, m), 3.70 - 3.79 (2 H, m), 4.07 - 4.15 (1 H, m), 4.37 (2 H, s), 6.23 - 6.30 (1 H, m), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.68 - 7.73 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.90 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 8.43 - 8.46 (1 H, m).

実施例 A d - 1 9 - 2 : []_D²⁸ = + 1.94° (c = 0 . 2 、 MeOH)

Retention Time : 16.008min

MS (E S I pos.) m/z : 525 ([M + H]⁺).

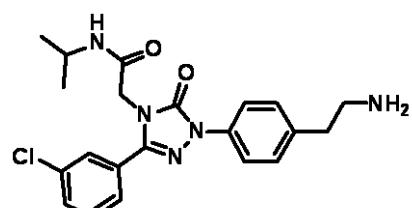
30

¹H-NMR (600 MHz, C D C l₃) (ppm) ; 0.91 (3 H, d, J = 5.8 Hz), 1.19 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.80 (1 H, dd, J = 11.1, 6.2 Hz), 1.88 - 1.98 (3 H, m), 2.54 - 2.66 (2 H, m), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 3.30 (1 H, d, J = 5.8 Hz), 3.42 (1 H, br. s.), 3.52 - 3.60 (2 H, m), 3.69 - 3.80 (2 H, m), 4.11 (1 H, dd, J = 13.6, 6.6 Hz), 4.37 (2 H, s), 6.29 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.44 - 7.49 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.90 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 8.44 (1 H, d, J = 2.1 Hz).

・実施例 A d - 2 1 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - アミノエチル) フェニル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドの合成

【0453】

【化178】



【0454】

参考例 P - U 1 で得られた化合物 (8 2 m g) 、 1 , 4 - ジオキサン (2 m l) の混合物に 4 M H C l / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (0 . 8 0 m l) を加え、室温で 1 6 時間攪

50

拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗体を *E t O A c / n - H e x a n e* (1/4) で洗浄し表題化合物 (37 mg、無色固体)を得た。

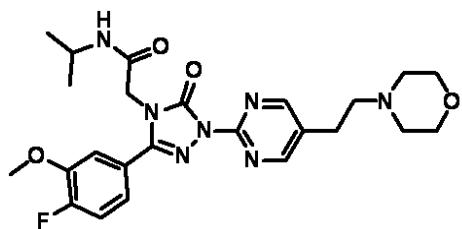
MS (ESI pos.) *m/z* : 414([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (ppm) ; 1.00 (6 H, d, *J*=6.6 Hz), 2.63 - 2.70 (2 H, m), 2.76 - 2.81 (2 H, m), 3.74 - 3.82 (1 H, m), 4.38 (2 H, s), 7.32 (2 H, d, *J*=8.7 Hz), 7.56 - 7.61 (1 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.72 - 7.74 (1 H, m), 7.83 - 7.89 (2 H, m), 8.22 (1 H, d, *J*=7.4 Hz).

・実施例 C d - 1 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - {5 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル]ピリミジン - 2 - イル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミドの合成 10

【0455】

【化179】



20

【0456】

参考例 P - I 1 と同様の手法により、参考例 P - T 1 で得られた化合物 (35 mg) を用いて、メシリル体を得た。

【0457】

実施例 A a - 1 と同様の手法により、得られたメシリル体から表題化合物 (15 mg、無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) *m/z* : 500([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.20 (6 H, d, *J*=6.6 Hz), 2.51 (4 H, br. s.), 2.63 (2 H, s), 2.82 (2 H, s), 3.67 - 3.76 (4 H, m), 4.00 (3 H, s), 4.05 - 4.14 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.48 - 6.59 (1 H, m), 7.19 - 7.25 (1 H, m), 7.42 - 7.48 (1 H, m), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 8.75 (2 H, s). 30

実施例 C d - 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 3 で得られた化合物を用いて、以下の化合物を合成した。

・実施例 C a - 6 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - {4 - [2 - (7 - オキサ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナ - 2 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミド

・実施例 C a - 7 : 2 - [1 - {4 - [2 - (3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル)エチル]フェニル} - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミド 40

・実施例 C a - 8 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - {4 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチル]フェニル} - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミド

・実施例 C a - 9 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - {4 - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)エチル]フェニル} - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル)アセトアミド 50

- ・実施例 Ca - 1 0 : 2 - [1 - { 4 - [2 - (4 - シアノピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 1 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 2 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (4 - プロピルピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 3 : 1 - [2 - (4 - { 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド
- ・実施例 Ca - 1 4 : 2 - [1 - (4 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 5 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (オクタヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 6 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
- ・実施例 Ca - 1 7 : 2 - [1 - (4 - { 2 - [4 - (アセチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 1 8 : 2 - [1 - { 4 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エチル } フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
- ・実施例 Ca - 1 9 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
- ・実施例 Ca - 2 0 : 2 - [1 - (4 - { 2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] エチル } フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド
- ・実施例 Ca - 2 1 : 2 - [1 - { 4 - [2 - (3 , 5 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) エチル } フェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
- ・実施例 Ca - 2 2 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) エチル } フェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

・実施例 Ca - 23 : 2 - [1 - { 4 - [2 - (3 - エチルモルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド

・実施例 Ca - 24 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド ギ酸塩

・実施例 Ca - 25 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

・実施例 Ca - 26 : 2 - [1 - { 4 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

・実施例 Ca - 27 : 2 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 Ca - 6 から Ca - 27 の LCMS (条件 2 - 1 または条件 2 - 2) の Retention Time、MS の測定結果を表 3 - 1 ~ 表 3 - 3 に示す。

【0458】

【表3-1】

実施例	構造	塩	LC-MSの測定条件	Retention time (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M+H] ⁺)
Ca-6		Free	2-1	0.519	538
Ca-7		Free	2-1	0.529	494
Ca-8		Free	2-1	0.529	514
Ca-9		Free	2-1	0.578	510
Ca-10		Free	2-1	0.518	521
Ca-11		Free	2-1	0.537	526
Ca-12		Free	2-1	0.67	538
Ca-13		Free	2-1	0.475	539
Ca-14		Free	2-2	0.648	539

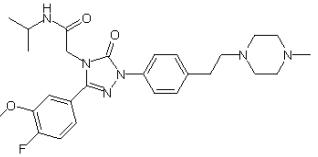
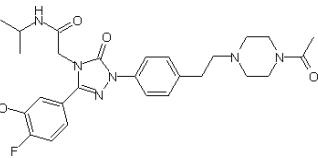
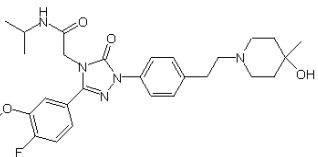
【0459】

【表3-2】

Ca-15		Free	2-1	0.662	550
Ca-16		CF ₃ CO ₂ H	2-1	0.536	514
Ca-17		Free	2-1	0.483	553
Ca-18		CF ₃ CO ₂ H	2-1	0.556	532
Ca-19		CF ₃ CO ₂ H	2-1	0.596	564
Ca-20		Free	2-1	0.551	526
Ca-21		CF ₃ CO ₂ H	2-1	0.532	526
Ca-22		Free	2-1	0.511	512
Ca-23		Free	2-1	0.547	526
Ca-24		HCO ₂ H	2-1	0.516	482

【0460】

【表3-3】

Ca-25		CF3CO2H	2-1	0.391	511
Ca-26		CF3CO2H	2-1	0.481	539
Ca-27		CF3CO2H	2-1	0.503	526

【0461】

試験例1

・V1b受容体結合試験

293FT細胞（インピトロジエン）にヒトV1b受容体を一過性に発現させ、細胞を回収し、15mmol/L トリス塩酸緩衝液（pH 7.4、2mmol/L 塩化マグネシウム、0.3mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸を含む）中でホモジナイズした。得られたホモジネートを50,000×g、4℃で20分間遠心分離し、沈殿物を75mmol/L トリス塩酸緩衝液（pH 7.4、12.5mmol/L 塩化マグネシウム、0.3mmol/L エチレンジアミン四酢酸、1mmol/L グリコールエーテルジアミン四酢酸、250mmol/L ショ糖を含む）に再懸濁して粗膜標品とし、結合試験実施前まで-80℃にて保存した。結合試験の際は、この粗膜標品を50mmol/L トリス塩酸緩衝液（pH 7.4、10mmol/L 塩化マグネシウム、0.1% ウシ血清アルブミンを含む）にて希釈し、各被検化合物、及び[³H]AVP（最終濃度0.4~1nmol/L）と混合し、室温で60分間インキュベーションした。被検化合物はDMSOにて段階的に希釈し、混合時の被検化合物の最終濃度は、0.01nmol/L~1μmol/Lである。インキュベーション後、混合溶液を0.3% ポリエチレンイミンを浸透させたGF/Cフィルターへと吸引濾過した。このGF/Cフィルターを乾燥させてシンチレーターを加えた後、トップカウント（パーキンエルマー社）を用いてフィルター上に残存する放射活性を測定した。10μmol/Lの未標識AVP存在下での放射活性を0%とし、未標識AVP非存在下での放射活性を100%とする。各濃度の被検化合物存在下での放射活性より用量反応曲線を作成し、被検化合物の50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。本発明の化合物のIC₅₀値は、約1nM~約1000nMの範囲であった。代表的な化合物のIC₅₀値を表4に示す。

【0462】

10

20

30

40

【表4】

表4 V1b binding

実施例番号	I C ₅₀ 値 (n m o l / L)	実施例番号	I C ₅₀ 値 (n m o l / L)	実施例番号	I C ₅₀ 値 (n m o l / L)
A a - 1	8. 6	D a - 4	1 2	B d - 4	0. 4 4
A a - 6	5 6	D a - 5	2. 5	C a - 6	1 0 ~ 1 0 0
A a - 7	3 4	D a - 6	4. 4	C a - 7	1 0 ~ 1 0 0
A a - 8	4. 1	D b - 1	1 6	C a - 8	< 1 0
A a - 9	1 8	D b - 2	7. 1	C a - 9	1 0 ~ 1 0 0
A a - 1 0	4. 7	D b - 3	1 0	C a - 1 0	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A a - 1 1	3 7	D b - 4	2. 9	C a - 1 1	1 0 ~ 1 0 0
A a - 1 3	2 0	E a - 2	4 8	C a - 1 2	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A b - 2	4 1	F a - 1	4 6	C a - 1 3	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A b - 4	2 0	G a - 1	1 1 4	C a - 1 4	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A b - 5	8. 6	A d - 7	3. 8	C a - 1 5	1 0 ~ 1 0 0
A c - 2	7 9	A d - 8	1. 5	C a - 1 6	1 0 ~ 1 0 0
A d - 1	2. 5	A d - 9	2. 3	C a - 1 7	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A d - 2	1 5	A d - 1 0	1. 3	C a - 1 8	1 0 ~ 1 0 0
A d - 3	5 5	A d - 1 3	2. 9	C a - 1 9	1 0 0 ~ 1 0 0 0
A d - 4	1 0 2	A d - 1 4	0. 5 4	C a - 2 0	1 0 ~ 1 0 0
A d - 5	9 7	A d - 1 5	5. 1	C a - 2 1	1 0 ~ 1 0 0
A d - 6	6 2	A d - 1 6	0. 9 2	C a - 2 2	1 0 ~ 1 0 0
B a - 2	1 9	A d - 1 7	3. 5	C a - 2 3	1 0 ~ 1 0 0
C a - 1	2 6	A d - 1 8	2. 6	C a - 2 4	1 0 ~ 1 0 0
C a - 2	1 0	B a - 3	9. 4	C a - 2 5	1 0 0 ~ 1 0 0 0
C a - 3	6. 0	B d - 1	4. 1	C a - 2 6	1 0 0 ~ 1 0 0 0
C a - 5	4. 4	B d - 2	3. 6	C a - 2 7	1 0 0 ~ 1 0 0 0
C b - 2	1 7	I a - 1	4 6	C d - 1	1 6 6
C b - 4	8. 6	A d - 1 9 - 1	0. 5 9	C d - 2	0. 5 1
C b - 5	1 6	A d - 1 9 - 2	1 7	C d - 3	0. 5 5
D a - 1	1 7	A d - 2 0	9 6	C d - 4	8 6 3
D a - 2	4. 3	A d - 2 1	3 6 5	J a - 1	1 6
D a - 3	3 2	B d - 3	0. 2 1	J a - 2	2 0

【0463】

試験例 2

・V1b受容体拮抗作用測定

CHO細胞(ATCC)にヒトV1b受容体を安定発現させた細胞を使用し、Ham's F-12(10% FBS、0.5 mg / ml Geneticinを含む)にて培養した。試験前日に96well1ポリDリジンコーティング黒プレートにて、1wellあたり20,000細胞数にて播種した。試験当日に培養液を除いた後、ロード用液(1×HBSS、10 mmol / L HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン、1.25 mmol / L Probenecid、0.02% Pluronics F-127、1.5 μmol / L Fluo-4-AM、pH 7.4)を添加し、CO₂インキュベーター内で10

10

20

30

40

50

時間インキュベーションした。インキュベーション後、上記のロード用液を除き、各被検化合物を含む試験溶液（1×HBSS、10 mmol/L HEPES、0.1%ウシ血清アルブミン、1.25 mmol/L Probeneclid、pH 7.4）を加え、CO₂インキュベーター内で30分間インキュベーションした。被検化合物はDMSOにて段階的に希釈し、測定時の被検化合物の最終濃度は、0.1 nmol/L～1 μmol/Lとなる。インキュベーション後、FDS（浜松ホトニクス社）にて蛍光値の測定とAVPの添加を行った。AVPは、測定時の最終濃度が2.5 nmol/Lとなるよう添加した。この濃度は、AVPによる最大反応の70～80%を示す濃度である。被検化合物およびAVPを添加しないwellの蛍光値を0%とし、被検化合物の添加がなく、AVPのみを添加するwellの蛍光値を100%とする。各濃度の被検化合物存在下でのAVP添加後の蛍光値より用量反応曲線を作成し、50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。その結果を表5に示す。

【0464】

【表5】

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
Aa-1	9.3	Ca-3	16
Aa-8	23	Cb-2	26
Aa-10	20	Da-2	6.3
Ab-2	13	Da-5	6
Ab-5	29	Da-6	12
Ba-2	30		
Ca-2	11		

【産業上の利用可能性】

【0465】

本発明により、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の治療又は予防剤を提供することができる。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30

(72)発明者 城川 伸一
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 服部 信隆
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 島崎 洋一
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 宮腰 直樹
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

審査官 長岡 真

(56)参考文献 國際公開第2012/043791 (WO, A1)
Neuroscience Letters, 1996, vol.217, p.101-104
PNAS, 2002, vol.99, No.9, p.6370-6375
Neuropsychopharmacology, 2005, vol.30, p.1996-2005

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31 / 33 - 31 / 555
A 6 1 P 25 / 00
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)