

(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 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 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 2 4 番 1 号
 (72) 発明者 ▲くわ▼田 剛志
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 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 2 4 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 2 4 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 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内

最終頁に続く

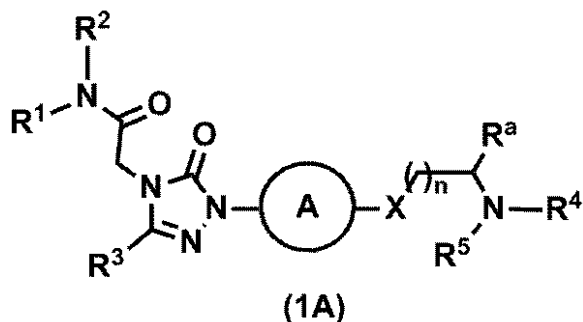
(54) 【発明の名称】 1, 2, 4-トリアゾロン誘導体を含む医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1A)

【化 1】



[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；

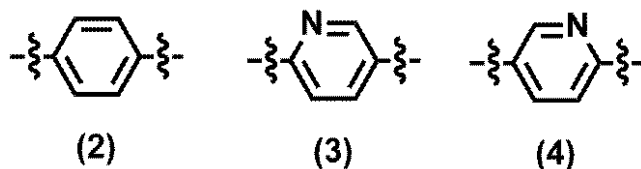
R³は、アリール、又はヘテロアリール（該アリール、又はヘテロアリールは、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ及びジフルオロメトキシからなる群より選ばれる1～2個の基で置換

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あって、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-イルを示し；

Aは式(2)～(4)を示し；

【化2】



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-アザピシクロ[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。

30

【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】

40

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】

50

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 - 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、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 - 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、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 (A V P) の V 1 b 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 (A V P) 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】

A V P 受容体は、これまで V 1 a 、 V 1 b 及び V 2 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。 V 2 受容体は、 G s と共役し c A M P 量を増加させる。 V 1 a 受容体は、 G q / 11 と共役して P I 応答を促進し、細胞内 C a を増加させる。 V 1 a 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、 V 1 b 受容体も、 V 1 a 受容体と同様に G q / 11 と共役し、 P I 応答を促進する (非特許文献 1 及び非特許文献 2 参照) 。 V 1 b 受容体は、下垂体に最も多く存在し (前葉の A C T H 分泌細胞の 90 % 以上に発現) 、 A V P による下垂体前葉からの A C T H 分泌に関与すると推測されている。 V 1 b 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、 V 1 b 受容体と気分障害、不安障害との関連が示唆されており、 V 1 b 受容体拮抗物質の有用性が研究されている。 V 1 b 受容体 K O 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、 V 1 b 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 - 2 H - インドール - 2 - オン化合物である V 1 b 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 - 2 H - 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、 V 1 b 受容体に高親和性 ($1 \times 10^{-9} \text{mol/L} \sim 4 \times 10^{-9} \text{mol/L}$) かつ選択的に作用する化合物であるが、 A V P 、 A V P + C R F および拘束ストレス誘発 A C T H 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、V 1 b 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 A V P が上昇していること、下垂体前葉において V 1 b 受容体が上昇していることやストレス応答に関与する視床下部 - 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 1 2 参照）。また、退薬後に見られる血漿 A C T H 上昇に対して、V 1 b 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 1 2 参照）。以上のことから、薬物依存に関連するうつ様症状に対する V 1 b 受容体拮抗物質の有用性が示唆される。さらに、V 1 b 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 1 3 参照）。

10

【 0 0 0 5 】

最近、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン化合物とは異なる構造を有する V 1 b 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 1 0 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 1 0 参照）、ピリドピリミジン - 4 - オン誘導体（特許文献 1 1 参照）、ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン誘導体（特許文献 1 2 参照）、ピラゾロ [1 , 2 - a] ピラジン誘導体（特許文献 1 3 参照）、キノリン誘導体（特許文献 1 4 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 1 0 参照）およびスルホンアミド誘導体（非特許文献 1 1 ）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 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 W O 2 0 0 1 / 0 5 5 1 3 0 号公報

【 特許文献 2 】 W O 2 0 0 5 / 0 2 1 5 3 4 号公報

【 特許文献 3 】 W O 2 0 0 5 / 0 3 0 7 5 5 号公報

【 特許文献 4 】 W O 2 0 0 6 / 0 9 5 0 1 4 号公報

【 特許文献 5 】 W O 2 0 0 6 / 1 0 2 3 0 8 号公報

【 特許文献 6 】 W O 2 0 0 6 / 1 3 3 2 4 2 号公報

30

【 特許文献 7 】 W O 2 0 0 7 / 1 0 9 0 9 8 号公報

【 特許文献 8 】 W O 2 0 0 8 / 0 2 5 7 3 6 号公報

【 特許文献 9 】 W O 2 0 0 8 / 0 3 3 7 5 7 号公報

【 特許文献 1 0 】 W O 2 0 0 8 / 0 3 3 7 6 4 号公報

【 特許文献 1 1 】 W O 2 0 0 9 / 0 1 7 2 3 6 号公報

【 特許文献 1 2 】 W O 2 0 0 9 / 1 3 0 2 3 1 号公報

【 特許文献 1 3 】 W O 2 0 0 9 / 1 3 0 2 3 2 号公報

【 特許文献 1 4 】 W O 2 0 1 1 / 0 9 6 4 6 1 号公報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

40

【 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.

50

【非特許文献 1 0】Chris A S, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011.

【非特許文献 1 1】James B, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 3603-3607, 2011.

【非特許文献 1 2】Zhou Y, et al., Neuropsychopharmacology, 36, 2062-2075, 2011.

【非特許文献 1 3】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、V 1 b 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、ハンチントン舞踏病、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 V 1 b 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、V 1 b 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。

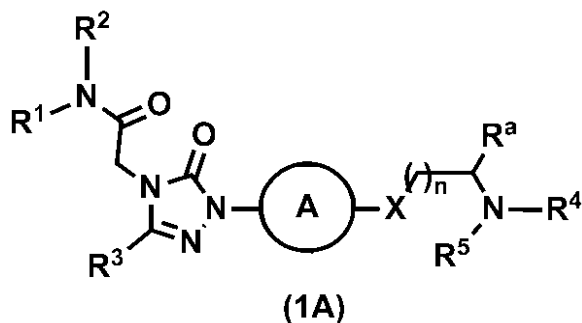
20

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】



30

【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し；

R²は、水素原子、又はC₁₋₅アルキルを示し；

40

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。）を示し；

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

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 R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、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] ヘプタ - 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 - NR^6 - を示し；

R^6 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；

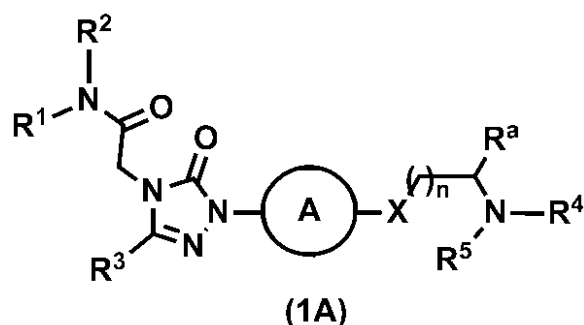
n は、0 ~ 3 の整数である。]

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、ハンチントン舞踏病、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、

(I I) 式 (1 A)

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



【 0 0 1 3 】

[式 (1 A) 中、

R^1 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；

R^2 は、水素原子、又は C_{1-5} アルキルを示し；

R^3 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；

R^4 及び R^5 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

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 R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒に、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。）、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；

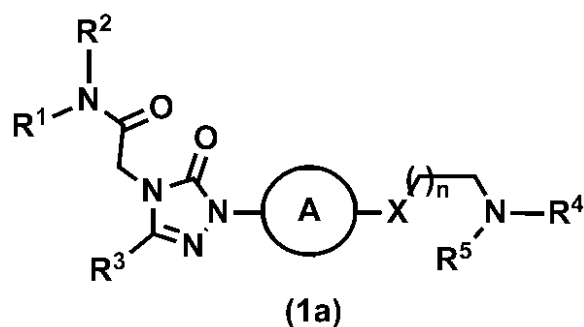
nは、1～3の整数である。]

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

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 R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒に、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。）

）、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し；

X は、単結合、- O -、又は - N R^6 - を示し；

R^6 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；

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) R^1 が C_{1-5} アルキルであり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 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、

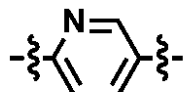
(V I I) A が式 (2) ～ (4) である、(V I) に記載の 1, 2, 4 - トリアゾロン誘導体、又はその医薬上許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症等の疾患の治療又は予防剤、

【 0 0 1 6 】

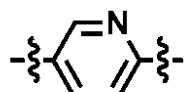
【 化 4 】



(2)



(3)



(4)

10

20

30

40

【 0 0 1 7 】

(V I I I) 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あって、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 ） ~ （ V 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、

10

(I X)

R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にあって、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 ） ~ （ V 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、

20

(X)

R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にあって、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 ） ~ （ V 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、及び

30

(X I)

(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。

40

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

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 - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリ

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 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
- 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 20
- 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 30
- 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 - tert - 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 40
- 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 - 4 H - 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 - 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) - 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 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 - 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 - 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 - (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 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 - 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 - { 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 - (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 - 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 - { 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 - 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
 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 - 40
 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 - { 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 - 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 - 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 - { 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 10
- 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 20
- 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 30
- 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 40
- 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
 ザール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド 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 - 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 - 4 H
- 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセトアミド

N - tert - 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 - tert - 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 - tert - 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 - オキシ
- 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 - オキシ - 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 - tert - 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
- オキシ - 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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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。

10

【発明の効果】

【 0 0 1 8 】

本発明の新規 1 , 2 , 4 - トリアゾロン誘導体は、V 1 b 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。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用される用語は、以下の意味を有する。

【 0 0 2 0 】

「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。

【 0 0 2 1 】

「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。

30

【 0 0 2 2 】

「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。

【 0 0 2 3 】

「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。

【 0 0 2 4 】

「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。

40

【 0 0 2 5 】

「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。

【 0 0 2 6 】

50

「モノC₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅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C₁₋₅アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C₁₋₅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。

10

【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。

20

【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。

30

【0031】

「隣接する窒素原子と一緒にあって、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。

40

【0032】

「C₁₋₅アルキレン」とは、前記の「C₁₋₅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C₁₋₅アルキレンで架橋された、該4-8員の飽

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あって、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あって、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あって、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】

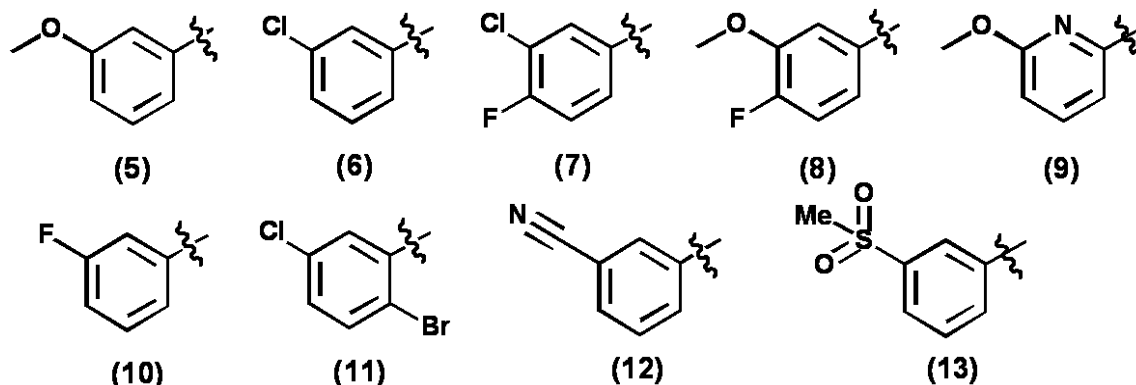
さらに好ましいR³は、フェニル(該フェニルはC₁₋₅アルコキシ、塩素原子、フッ素原子、シアノ、C₁₋₅アルキルスルホニルから選ばれる1～2個の基で置換されてもよい。)、若しくはピリジル(該ピリジルはC₁₋₅アルコキシで置換されてもよい。)である。

【 0 0 4 1 】

さらに好ましい R^3 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。

【 0 0 4 2 】

【化5】



10

【 0 0 4 3 】

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、 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。

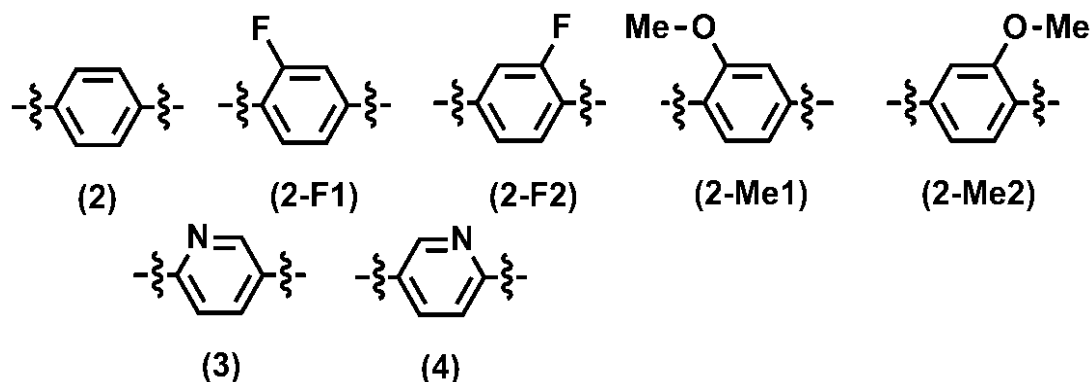
20

【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

【化6】



30

【 0 0 4 6 】

本発明における好ましいXは、単結合である。

【 0 0 4 7 】

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。

40

【 0 0 4 8 】

本発明における好ましいnは、1である。

【 0 0 4 9 】

本発明における好ましい R^4 及び R^5 は、隣接する窒素原子と一緒に、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あって、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あって、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あ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、ガラクトール酸、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わせて医薬的製剤とすることができる。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

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ソルベート、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。

【 0 0 5 5 】

また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に必要な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の種類、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。

【 0 0 5 6 】

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。

【 0 0 5 7 】

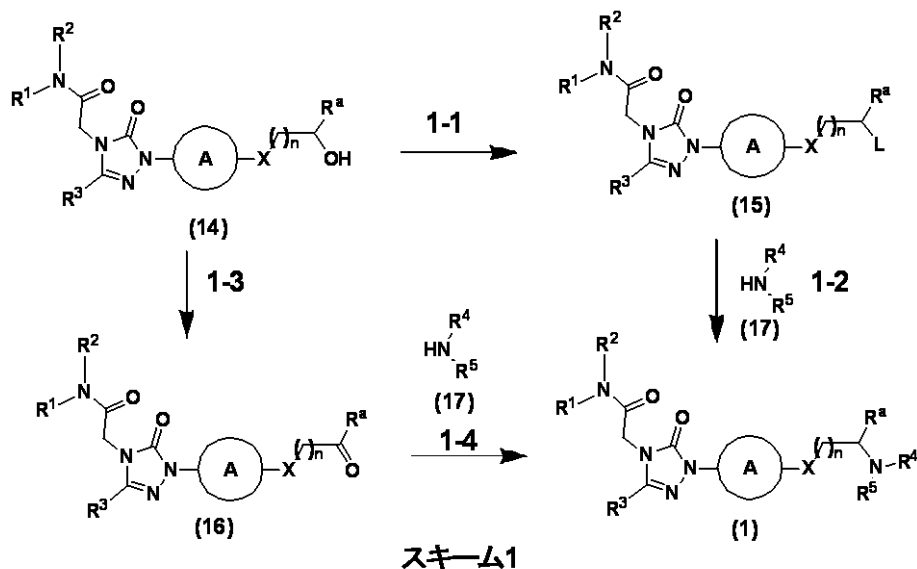
本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【 0 0 5 8 】

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。

【 0 0 5 9 】

【 化 7 】



【 0 0 6 0 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 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。

【 0 0 6 1 】

クロロ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

、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】

ブ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】

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 - ベンゾヨードオキサール - 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。

40

【0068】

また、別の例として、例えばIBX(1 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンゾヨードオキサール - 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

【 0 0 6 9 】

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 - クロロスクシンイミド、ジシク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（V I I）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。

【 0 0 7 0 】

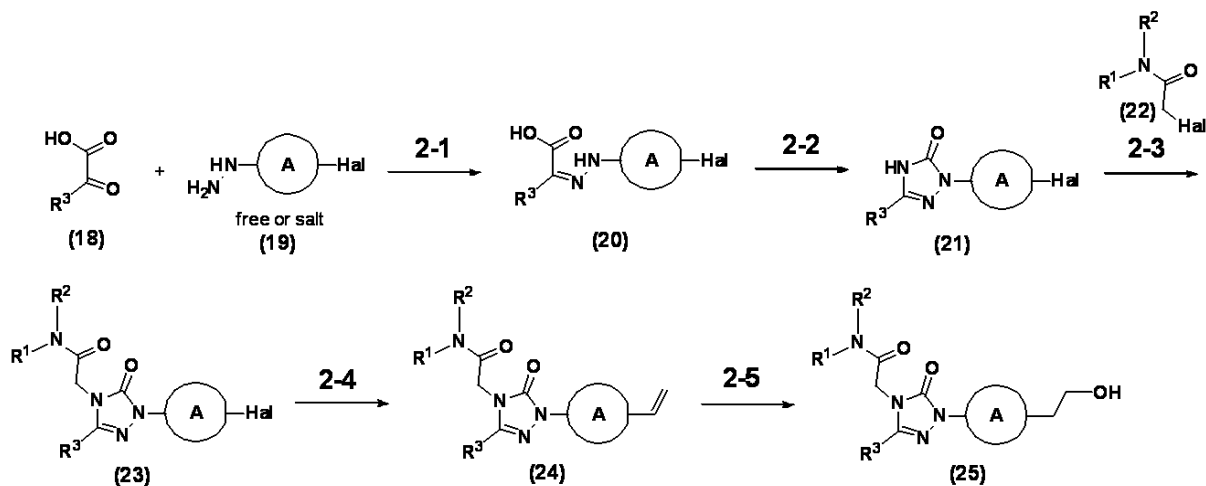
工程 1 - 4 における還元的アミノ化反応は、カルボニル（16）と対応するアミン（17）を反応させることによりイミン誘導体を生成し、例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することにより達成される。本反応は、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、又はそれら混合溶媒中 - 70 ~ 室温の間の温度条件下にて進行する。また、この反応に例えばパラジウム炭素等を触媒として水素ガスを用いることもできるし、他にその他のホウ素試薬である例えばホウ化水素、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて行うこともできる。

【 0 0 7 1 】

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。

【 0 0 7 2 】

【 化 8 】



スキーム2

【 0 0 7 3 】

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 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、カンファースルホン酸等の有機酸存在下進行する。

【 0 0 7 4 】

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、

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

【 0 0 7 5 】

式 (2 3) で表される化合物は、式 (2 1) 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 (2 2) 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)。

【 0 0 7 6 】

式 (2 4) で表される化合物は、式 (2 3) 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。

【 0 0 7 7 】

式 (2 5) で表される化合物は、式 (2 4) 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 (2 4) 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、- 1 0 ~ 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、ペルオキシホウ酸ナトリウム (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。

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。

【 0 0 7 8 】

上記式 (1) で表される化合物のうち、式 (3 2) 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。

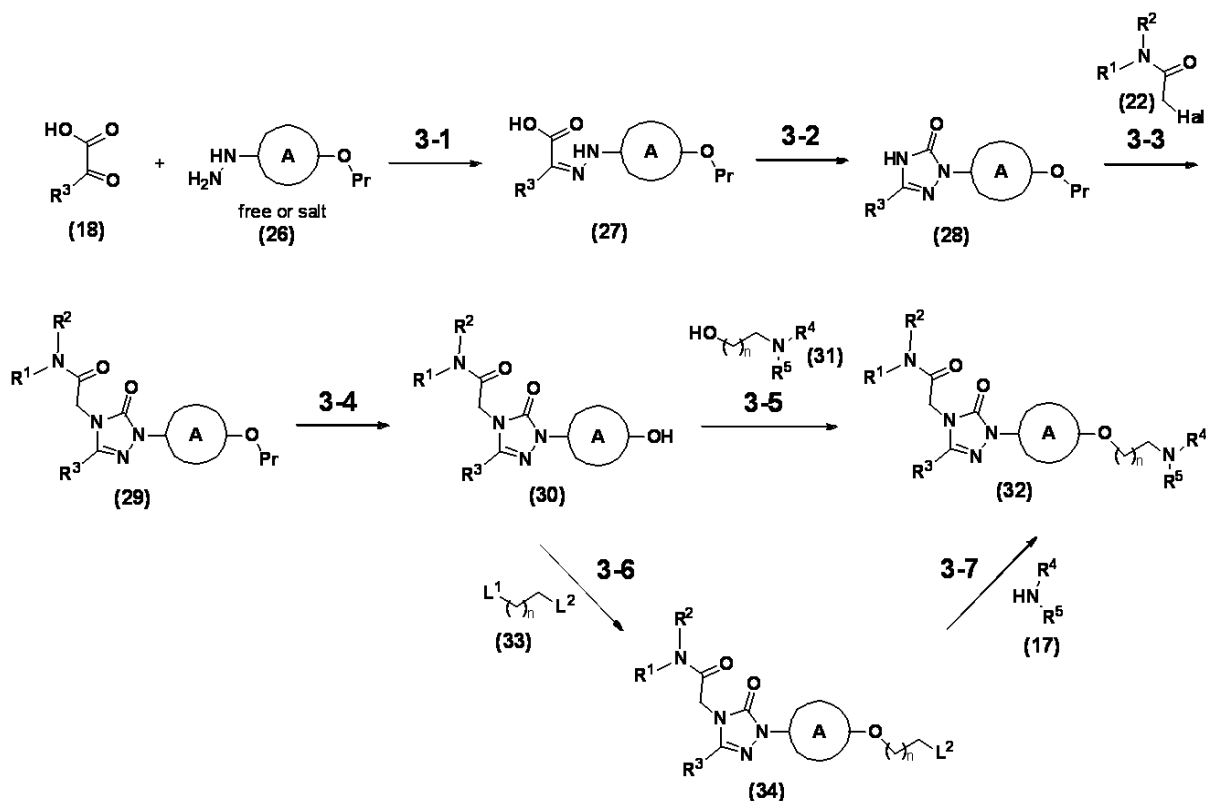
【 0 0 7 9 】

10

20

30

【化 9】



【0080】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 Hal 及び n は上記と同じである。 L^1 及び L^2 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】

10

20

30

40

50

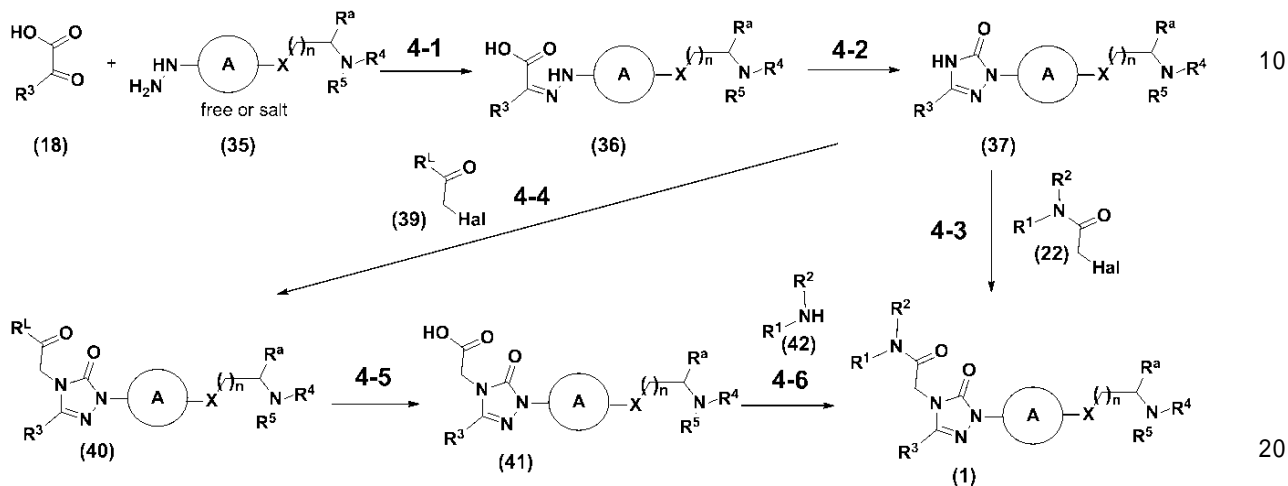
式(32)で表される化合物は、式(34)で表される化合物と、アミン類である式(17)で表される化合物とを反応させることにより得ることができる(工程3-7)。工程3-7における反応は、工程1-2と同様の条件下進行する。

【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】



【0086】

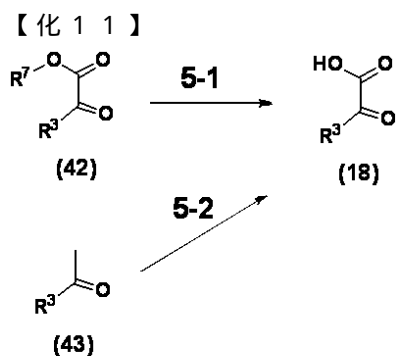
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n 、 X 、 R^a 及び Hal は上記と同じである。 R^L は、 C_{1-5} アルコキシ、ベンジルオキシ等のカルボン酸の一般的な保護基を示す。)

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。

【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】



スキーム5

10

【 0 0 8 9 】

(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。

【 0 0 9 0 】

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。

【 0 0 9 1 】

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

【 0 0 9 2 】

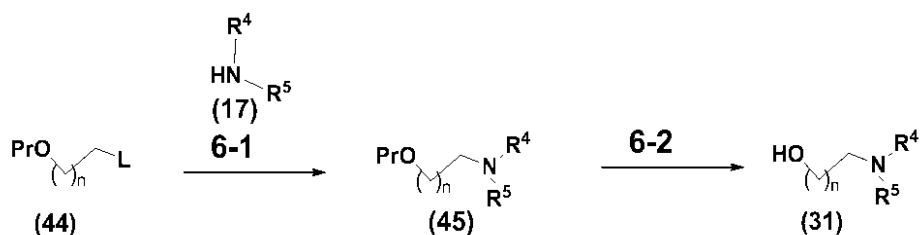
(19)および式(26)で表されるヒドラジン誘導体は、対応するアミンを原料とし、JCS, Transactions, 1922, 121, 715-721.; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 1873-1876.; US 2 005 021 557 7号広報等に記載の方法により製造することができる。

【 0 0 9 3 】

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。

【 0 0 9 4 】

【化 1 2】



スキーム6

40

【 0 0 9 5 】

(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(Pr)を、一般的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】

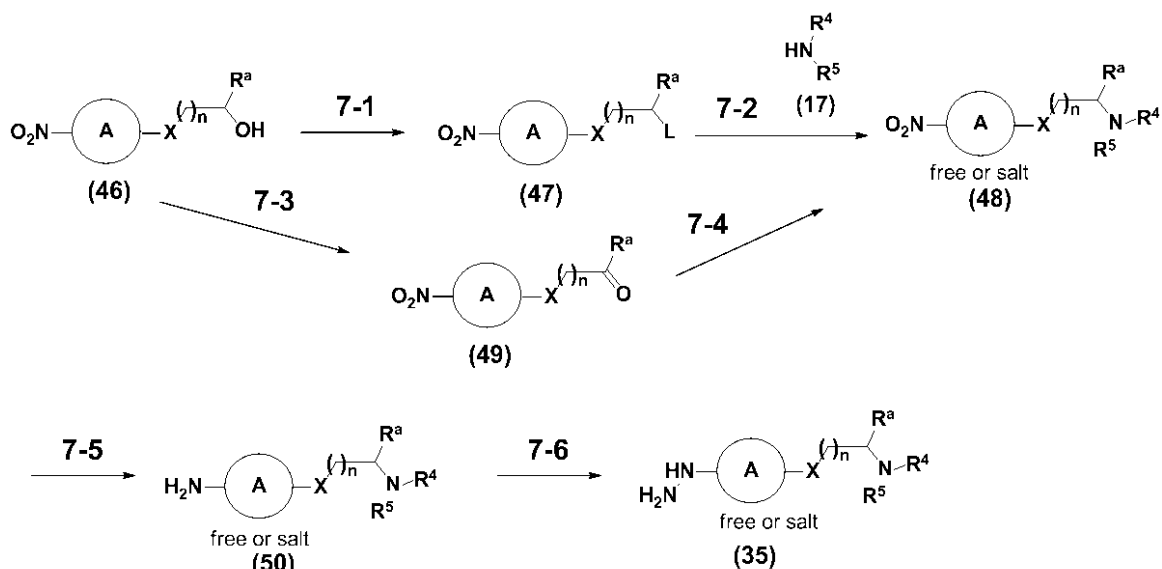
式(31)で表される化合物の内、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール、3-ジエチルアミノ-1-プロパノール、3-(イソプロピルアミノ)-プロパン-1-オール、3-(ジブチルアミノ)-1-プロパノール、3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オール、1-(3-ヒドロキシプロピル)-ピロリジン、4-(3-ヒドロキシプロピル)モルホリン、1-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン等は市販されている。

【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、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 X 、 n 及び L は上記と同じである。)

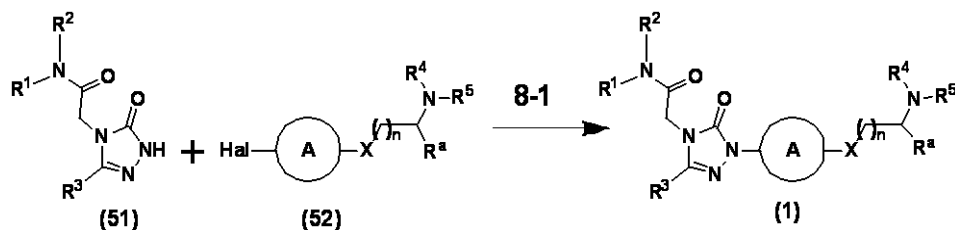
式(48)で表される化合物は、(46)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換し(工程7-1)、対応するアミン(17)と反応させることにより得ることができる(工程7-2)。工程7-1は工程1-1と、工程7-2は工程1-2と同じ反応条件下進行する。また、式(48)で表される化合物は、(46)で表される化合物のヒドロキシ基を一般的な酸化反応でカルボニルに変換し(工程7-3)、対応するアミン(17)との一般的な還元的アミノ化反応により得ることができる(工程7-4)。工程7-3は工程1-3と、工程7-4は工程1-4と同じ反応条件下進行する。式(50)で表される化合物は、式(48)で表される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, に見出し得る。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。

【 0 1 0 1 】

【 化 1 4 】



スキーム8

10

【 0 1 0 2 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 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, 65, 1158-1174.に見出され得る。

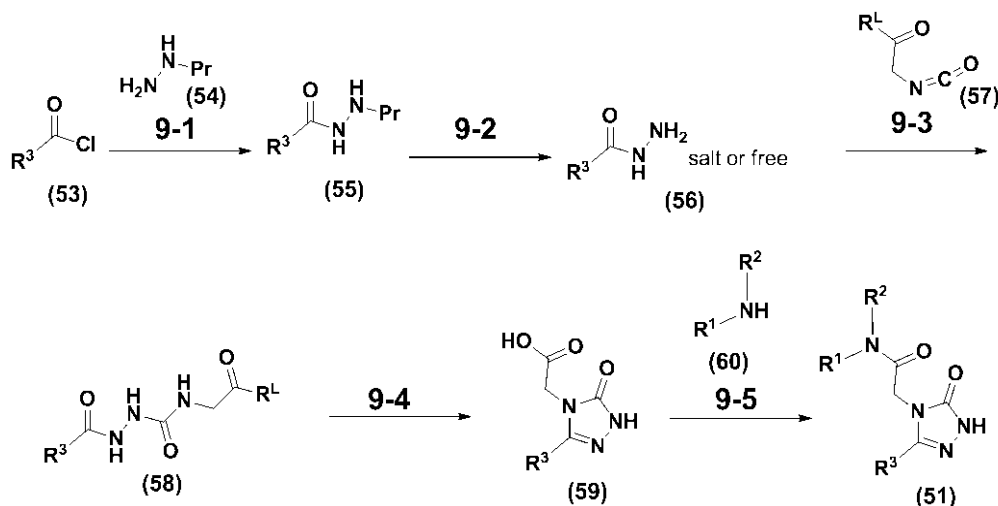
20

【 0 1 0 3 】

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。

【 0 1 0 4 】

【 化 1 5 】



30

40

スキーム9

【 0 1 0 5 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 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

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 (5 6) 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体として得ることができる。式 (5 8) で表される化合物は、式 (5 6) で表される化合物に、イソシアナート誘導体 (5 7) 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 (5 9) で表される化合物は、式 (5 8) 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 (5 1) で表される化合物は、式 (5 9) で表される化合物とアミン (6 0) 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 - 5 0 から反応溶媒の沸点付近で行うことができる。

【 0 1 0 6 】

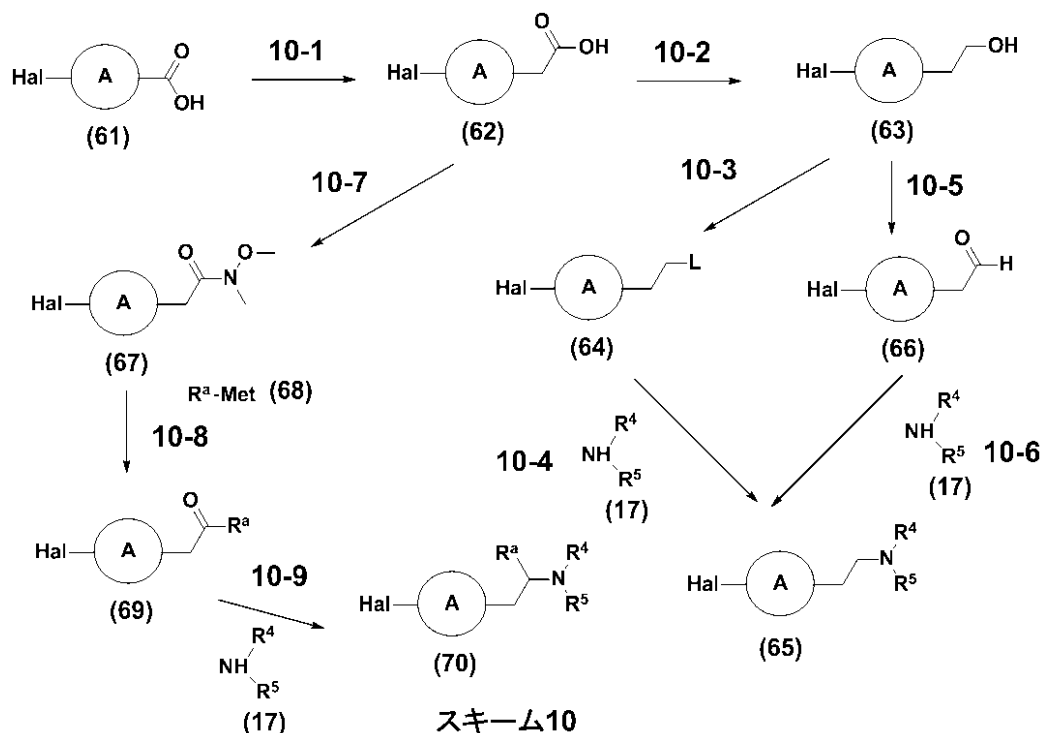
式 (5 7) で表される化合物の内、メチル イソシアナトアセテート、エチル イソシアナトアセテート、イソプロピル イソシアナトアセテート及び n - ブチル イソシアナトアセテートは市販されている。

【 0 1 0 7 】

式 (5 2) で表される化合物の内、式 (6 5) および式 (7 0) で表される化合物は、下記スキーム 1 0 に示す合成法で得ることができる。

【 0 1 0 8 】

【化 1 6】



【0109】

(式中、R⁴、R⁵、Hal及びLは上記と同じである。R^aはC₁₋₅アルキル、Metは、MgBr、MgCl、又はLiなどの金属を示す。)

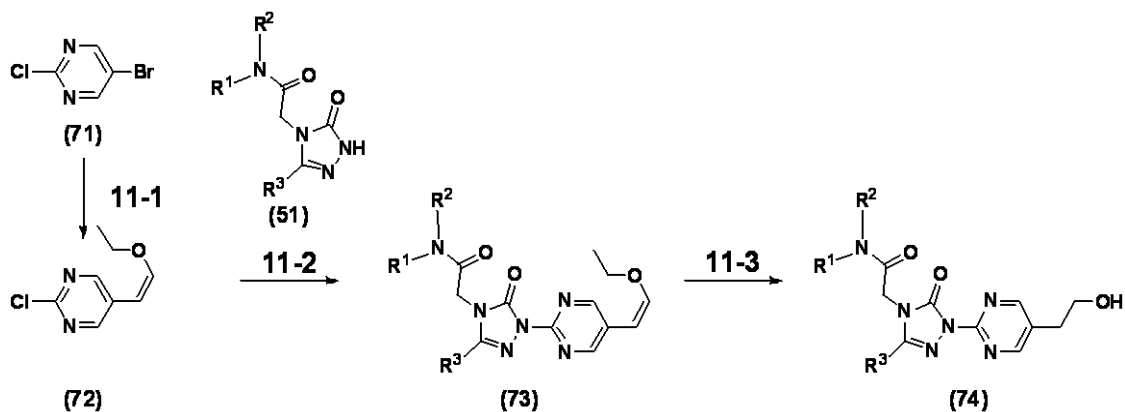
式(62)で表される化合物は、式(61)で表される化合物をArndt-Eistert反応によって増炭することにより得ることができる(工程10-1)。Arndt-Eistert反応の包括的概念は、Chem Ber. 1927, 60, 1364.に見出すことができる。式(63)で表される化合物は、式(62)で表される化合物を還元することにより得ることができる(工程10-2)。工程10-2における還元反応は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の溶媒、又はそれらの混合溶媒中、ボラン・THF錯体、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤の存在下、-78 ~ 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】



10

スキーム11

【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。

20

30

【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。

40

【0114】

参考例、実施例において、後処理の際の「Phase Separator」とはBiotage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Biotage社SNAP Cartridge KP-NH、「SNAP Cartridge KP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-Sil、「SNAP Cartridge HP-Sil」にはBiotage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

50

グラフィー (P T L C) を使用して精製した際にはメルク社シリカゲル 6 0 F₂₅₄、2 0 c m × 2 0 c m 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 W a t e r s S u n f i r e p r e p C 1 8 O B D , 5 . 0 μ m , 3 0 × 5 0 m m を用いた。

【 0 1 1 5 】

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。

N M R スペクトル：日本電子社 J N M - E C A 6 0 0 (6 0 0 M H z)、日本電子社 J N M - E C A 5 0 0 (5 0 0 M H z)、V a r i a n 社 U N I T Y N O V A 3 0 0 (3 0 0 M H z)、V a r i a n 社 G E M I N I 2 0 0 0 / 2 0 0 (2 0 0 M H z)

M S スペクトル：島津社 L C M S - 2 0 1 0 E V あるいは m i c r o m a s s 社 P l a t f o r m L C 10

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ペクトル (L C M S) は以下の条件により測定した。

条件 1

測定機器：m i c r o m a s s 社 P l a t f o r m L C および A g i l e n t 社 A g i l e n t 1 1 0 0

カラム：W a t e r s 社 S u n F i r e C 1 8 , 2 . 5 μ m , 4 . 6 × 5 0 m m

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 = 9 0 / 1 0)、0 . 5 分 (A 液 / B 液 = 9 0 / 1 0)、5 . 5 分 (A 液 / B 液 = 2 0 / 8 0)、6 . 0 分 (A 液 / B 液 = 1 / 9 9)、6 . 3 分 (A 液 / B 液 = 1 / 9 9) 20

流速：1 m L / m i n、検出法：2 5 4 n m

イオン化法：電子衝撃イオン化法 E l e c t r o n S p r a y I o n i z a t i o n : E S I)

条件 2 - 1

測定機械：A g i l e n t 2 9 0 0 および A g i l e n t 6 1 5 0

カラム：W a t e r s A c q u i t y C S H C 1 8 , 1 . 7 μ m , 2 . 1 × 5 0 m m

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 30

グラジエント：0 分 (A 液 / B 液 = 8 0 / 2 0)、1 . 2 - 1 . 4 分 (A 液 / B 液 = 1 / 9 9)

流速：0 . 8 m l / m i n、検出法：2 5 4 n m

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 . 8 m L / m i n、0 m i n (A 液 / B 液 = 9 5 / 5)、1 . 2 0 m i n (A 液 / B 液 = 5 0 / 5 0)、1 . 0 m L / m i n、1 . 3 8 m i n (A 液 / B 液 = 3 / 9 7)

検出法：2 5 4 n m

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。 40

測定機器：G I L S O N 社 H P L C システム

溶媒：n - H e x a n e / E t O H = 7 0 / 3 0 ; v / v

カラム：C H I R A L P A K A D - H , 3 . 0 μ m , 4 . 6 × 2 5 0 m m

流速：1 m l / m i n

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：J A S C O P - 2 3 0 0 P o l a r i m e t e r 以下の参考例、実施例において、化合物名は A C D / N a m e (A C D / L a b s 1 2 . 0 1 , A d v a n c e d C h e m i s t r y D e v e l o p m e n t I n c .) により命名した。

【 0 1 1 6 】

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。

Brine (飽和食塩水)、MeOH (メタノール)、MgSO₄ (無水硫酸マグネシウム)、K₂CO₃ (炭酸カリウム)、Na₂CO₃ (炭酸ナトリウム)、Na₂SO₄ (無水硫酸ナトリウム)、NaHCO₃ (炭酸水素ナトリウム)、NaOH (水酸化ナトリウム)、KOH (水酸化カリウム)、HCl (塩酸)、IPE (ジイソプロピルエーテル)、THF (テトラヒドロフラン)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、Et₂O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、NH₄OH (25~28%アンモニア水)、EtOAc (酢酸エチル)、CHCl₃ (クロロホルム)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、MeCN (アセトニトリル)、n-Hexane (n-ヘキサン)、Et₃N (トリエチルアミン)、iPr₂NEt (ジイソプロピルエチルアミン)、Pd(PPh₃)₄ [テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)]、HATU [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ホスファート]、DPPA (ジフェニルリン酸アジド)、BH₃·THF (ボラン-テトラヒドロフランコンプレックス)、NaBO₃·4H₂O (過ホウ酸ナトリウム四水和物)、9-BBN (9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)、IBX (1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン 1-オキシド)、BBR₃ (三臭化ホウ素)、MsCl (塩化メタンスルホニル)、TMSCl (TMSジメタン)、n-BuLi (n-ブチルリチウム)、EDC·HCl [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]、HOBt·H₂O (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物)、Cs₂CO₃ (炭酸セシウム)、PdCl₂(PPh₃)₂ [ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 二塩化物]、NaBH₄ (水素化ホウ素ナトリウム)。

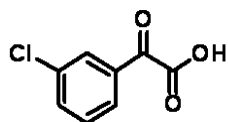
10

20

・参考例 P-A1: (3-クロロフェニル)(オキシ)酢酸の合成

【0117】

【化18】



【0118】

エチル(3-クロロフェニル)(オキシ)アセタート(2.00g)のTHF/MeOH溶液(1:1)(48ml)に、氷浴下2mol/L NaOH水溶液(24ml)を加え、室温下一晩撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、氷浴下3mol/L HCl水溶液を加えた。析出した固体を濾取し、表題化合物(2.00g、無色固体)を得た。

30

MS (ESI neg.) m/z: 183([M-H]⁻).

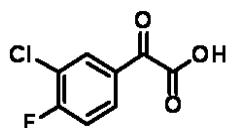
参考例 P-A1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P-A2: (3-クロロ-4-フルオロフェニル)(オキシ)酢酸

[エチル(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(オキシ)アセタートから合成]

【0119】

【化19】



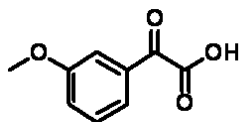
40

【0120】

・参考例 P-A3: (3-メトキシフェニル)(オキシ)酢酸の合成

【0121】

【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 にて希釈後、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。

10

MS (ESI neg.) m/z : 179([M-H]⁻).

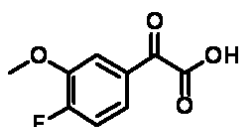
参考例 P - A 3 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・参考例 P - A 4 : (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) (オキシ) 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】

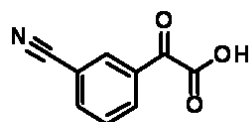
MS (ESI neg.) m/z : 197([M-H]⁻).

・参考例 P - A 5 : (3 - シアノフェニル) (オキシ) 酢酸

[3 - アセチルベンゾニトリルから合成]

【0125】

【化22】



30

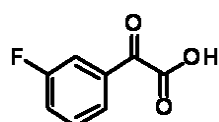
【0126】

・参考例 P - A 6 : (3 - フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸

[1 - (3 - フルオロフェニル) エタノンから合成]

【0127】

【化23】



40

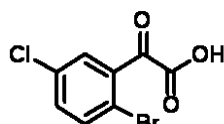
【0128】

・参考例 P - A 7 : (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) (オキシ) 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】

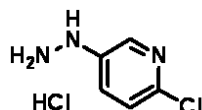
50

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

【 0 1 3 1 】

【 化 2 5 】



【 0 1 3 2 】

ドライアイス - アセトンパス冷却下 (- 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 - Hexane 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。

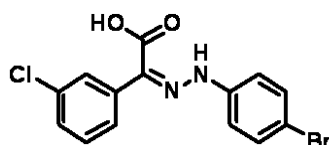
10

MS (ESI pos.) m/z : 144([M+H]⁺).

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

【 0 1 3 3 】

【 化 2 6 】



20

【 0 1 3 4 】

(4 - ブロモフェニル) 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。

30

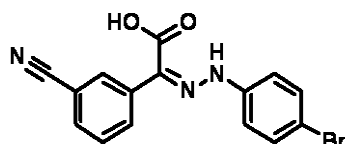
MS (ESI neg.) m/z : 351, 353([M-H]⁻).

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 - ブロモフェニル) 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 - ブロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩 から合成)

【 0 1 3 5 】

【 化 2 7 】



40

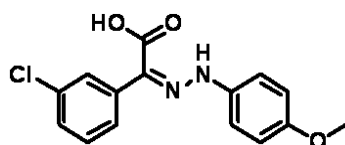
【 0 1 3 6 】

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)

【 0 1 3 7 】

【化 2 8】



【0 1 3 8】

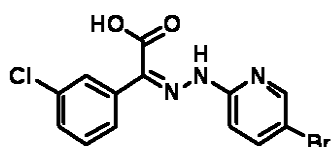
MS (ESI neg.) m/z : 303([M-H]⁻).

・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

【0 1 3 9】

【化 2 9】



【0 1 4 0】

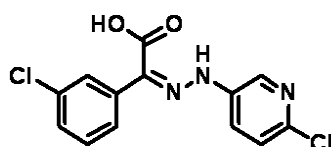
MS (ESI pos.) m/z : 354, 356([M+H]⁺).

・参考例 P - C 5 : 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

【0 1 4 1】

【化 3 0】



【0 1 4 2】

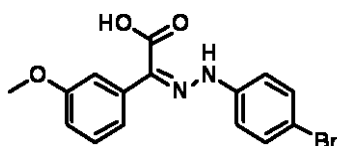
MS (ESI pos.) m/z : 310([M+H]⁺).

・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

【0 1 4 3】

【化 3 1】



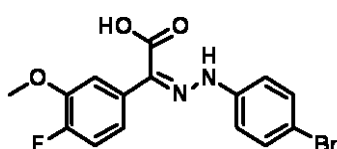
【0 1 4 4】

・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

【0 1 4 5】

【化 3 2】



【0 1 4 6】

MS (ESI neg.) m/z : 365, 367([M-H]⁻).

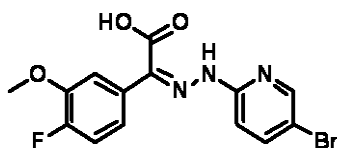
・参考例 P - C 8 : 2 - [2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ヒドラジニリデン]

50

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

【 0 1 4 7 】

【 化 3 3 】



【 0 1 4 8 】

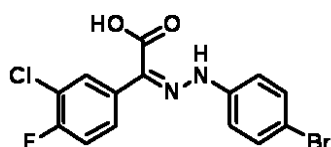
MS (ESI pos.) m/z : 368, 370([M+H]⁺).

10

・ 参考例 P - C 9 : 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 - A 2 及び (4 - ブロモフェニル) ヒドラジン 塩酸塩から合成)

【 0 1 4 9 】

【 化 3 4 】



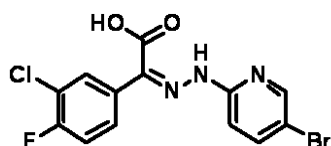
【 0 1 5 0 】

20

・ 参考例 P - C 1 0 : 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 - A 2 及び 5 - ブロモ - 2 - ヒドラジニルピリジンから合成)

【 0 1 5 1 】

【 化 3 5 】



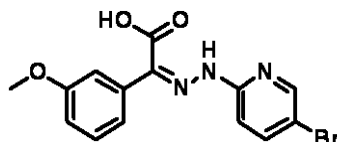
【 0 1 5 2 】

30

・ 参考例 P - C 1 1 : 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 - A 3 及び 5 - ブロモ - 2 - ヒドラジニルピリジンから合成)

【 0 1 5 3 】

【 化 3 6 】



【 0 1 5 4 】

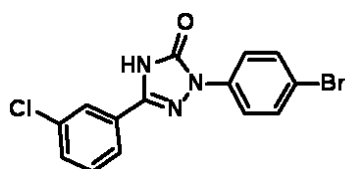
40

MS (ESI pos.) m/z : 350, 352([M+H]⁺).

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

【 0 1 5 5 】

【 化 3 7 】



50

【 0 1 5 6 】

窒素雰囲気下、参考例 P - C 1 で得られた化合物 (5 . 1 4 g) のトルエン懸濁液 (1 0 0 m l) に、 Et_3N (2 . 1 m l) を加え、溶液になるまで室温で撹拌した。D P P A (3 . 1 m l) を加え、徐々に加熱しながら撹拌し、還流を 8 時間行った。放冷後、1 0 % KOH 水溶液 (1 2 0 m l) を加え、室温でしばらく撹拌した。有機層を除去した後に、氷浴下、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 . 9 2 g 、無色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 348, 350 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

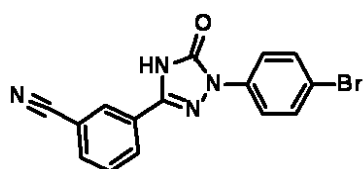
参考例 P - D 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

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

10

【 0 1 5 7 】

【 化 3 8 】



【 0 1 5 8 】

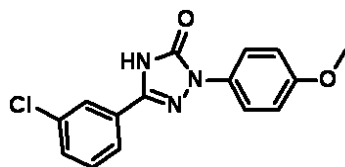
20

MS (ESI neg.) m/z : 339, 341 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

・参考例 P - D 3 : 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 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 3 から合成)

【 0 1 5 9 】

【 化 3 9 】



30

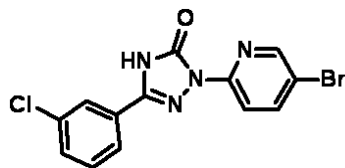
【 0 1 6 0 】

MS (ESI pos.) m/z : 324 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

・参考例 P - D 4 : 2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 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 4 から合成)

【 0 1 6 1 】

【 化 4 0 】



40

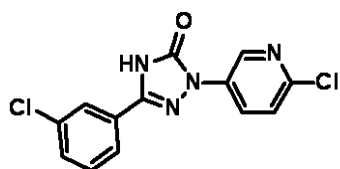
【 0 1 6 2 】

MS (ESI pos.) m/z : 351, 353 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・参考例 P - D 5 : 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 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - C 5 から合成)

【 0 1 6 3 】

【化 4 1】



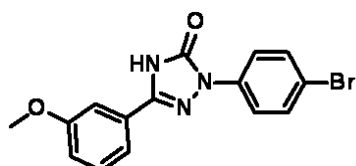
【 0 1 6 4 】

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】



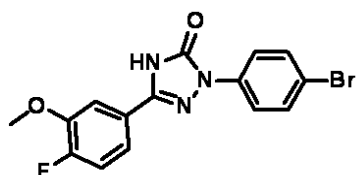
【 0 1 6 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 346, 348 ($[M+H]^+$).

・参考例 P - D 7 : 2 - (4 - ブロモフェニル) - 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) 20

【 0 1 6 7 】

【化 4 3】



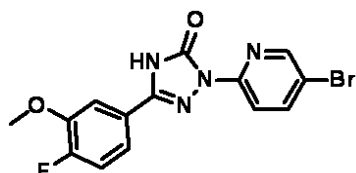
【 0 1 6 8 】

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) 30

【 0 1 6 9 】

【化 4 4】



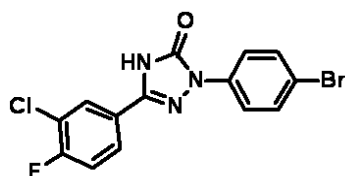
【 0 1 7 0 】

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

・参考例 P - D 9 : 2 - (4 - ブロモフェニル) - 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) 40

【 0 1 7 1 】

【化 4 5】



【 0 1 7 2 】

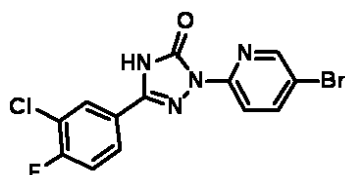
MS (ESI neg.) m/z : 366, 368 ($[M-H]^-$).

・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

【 0 1 7 3 】

【化 4 6】



【 0 1 7 4 】

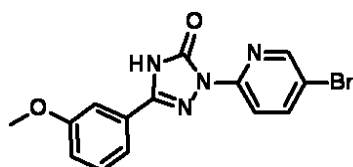
MS (ESI pos.) m/z : 369, 371 ($[M+H]^+$).

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)

【 0 1 7 5 】

【化 4 7】



30

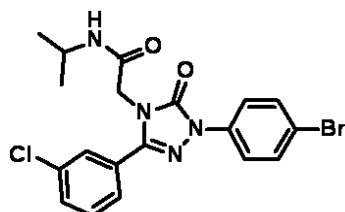
【 0 1 7 6 】

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

【 0 1 7 7 】

【化 4 8】



40

【 0 1 7 8 】

参考例 P - D 1 で得られた化合物 (4 . 9 2 g) の DMF 懸濁液 (9 0 m l) に、 K_2CO_3 (3 . 8 7 g)、2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (3 . 7 8 g) を加え、外温 9 0 で 1 時間半攪拌した。放冷後、水 (2 0 0 m l) を加え、析出した固体を濾取し、表題化合物 (5 . 4 0 g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 449, 451 ($[M+H]^+$).

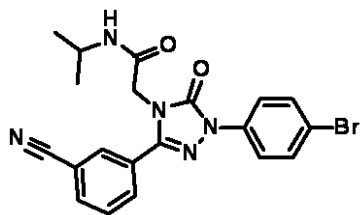
参考例 P - E 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

50

・参考例 P - E 2 : 2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 7 9 】

【 化 4 9 】



10

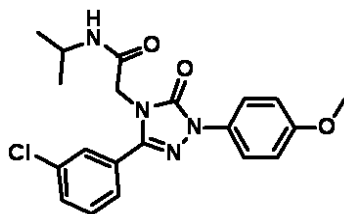
【 0 1 8 0 】

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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 8 1 】

【 化 5 0 】



20

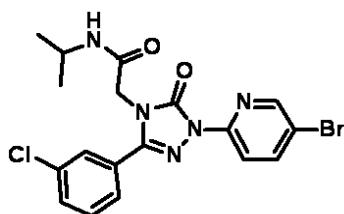
【 0 1 8 2 】

MS (ESI pos.) m/z : 401 ($[M+H]^+$).

・参考例 P - E 4 : 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 - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (参考例 P - D 4 及び 2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 8 3 】

【 化 5 1 】



30

【 0 1 8 4 】

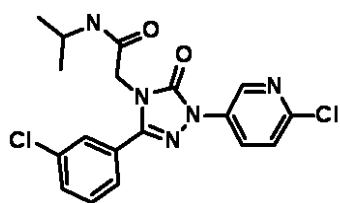
MS (ESI pos.) m/z : 450,452 ($[M+H]^+$).

・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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 8 5 】

40

【化 5 2】



【 0 1 8 6 】

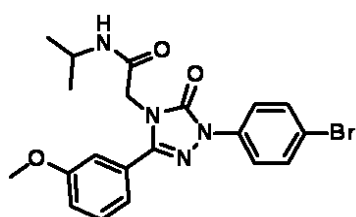
MS (ESI pos.) m/z : 406($[M+H]^+$).

・参考例 P - E 6 : 2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

10

【 0 1 8 7 】

【化 5 3】



20

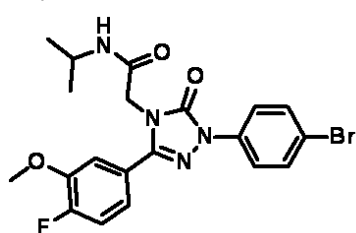
【 0 1 8 8 】

MS (ESI pos.) m/z : 445,447($[M+H]^+$).

・参考例 P - E 7 : 2 - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 8 9 】

【化 5 4】



30

【 0 1 9 0 】

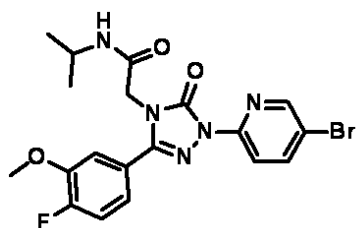
MS (ESI pos.) m/z : 463,465($[M+H]^+$).

・参考例 P - E 8 : 2 - [1 - (5 - ブロモピリジン - 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 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

40

【 0 1 9 1 】

【化 5 5】



【 0 1 9 2 】

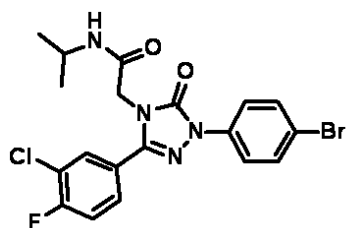
MS (ESI pos.) m/z : 464,466([M+H]⁺).

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)

【 0 1 9 3 】

【化 5 6】



20

【 0 1 9 4 】

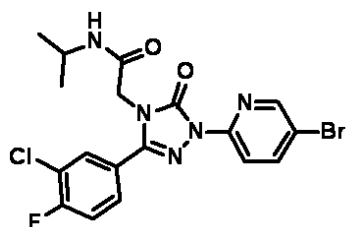
MS (ESI pos.) m/z : 467,469([M+H]⁺).

・参考例 P - E 1 0 : 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 1 0 及び 2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミドから合成)

【 0 1 9 5 】

30

【化 5 7】



【 0 1 9 6 】

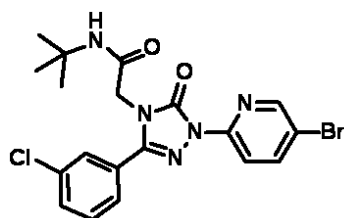
MS (ESI pos.) m/z : 468,470([M+H]⁺).

40

・参考例 P - E 1 1 : 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 - tert - ブチルアセトアミド (参考例 P - D 4 及び 2 - ブロモ - N - tert - ブチルアセトアミドから合成)

【 0 1 9 7 】

【化 5 8】



【 0 1 9 8】

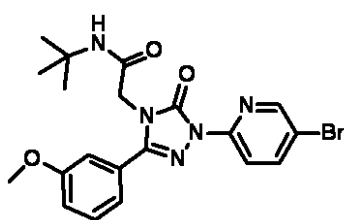
MS (ESI pos.) m/z : 464, 466([M+H]⁺).

・参考例 P - E 1 2 : 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 - tert - ブチルアセトアミド (参考例 P - D 1 1 及び 2 - ブロモ - N - tert - ブチルアセトアミドから合成)

10

【 0 1 9 9】

【化 5 9】



20

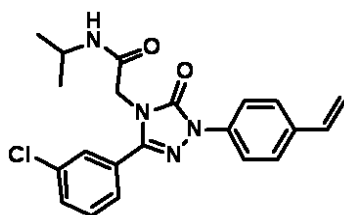
【 0 2 0 0】

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

【 0 2 0 1】

【化 6 0】



30

【 0 2 0 2】

窒素雰囲気下、参考例 P - E 1 で得られた化合物 (5 0 0 m g)、トリブチル (ビニル) スズ (0 . 2 5 m l)、Pd (P P h ₃) ₄ (1 2 8 m g)、トルエン (1 0 m l) の混合物を外温 1 0 0 °C で 5 時間撹拌した。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 Cartridge KP - NH 2 8 g、移動相 : n - Hexane / C H C l ₃ = 7 5 / 2 5 ~ 0 / 1 0 0 ; v / v) にて精製した。粗精製物を Et O A c 及び n - ヘキサンの混合溶媒 (Et O A c / n - ヘキサン = 1 / 6 ; v / v) にて撹拌洗浄することにより、表題化合物 (2 2 2 m g、無色固体) を得た。

40

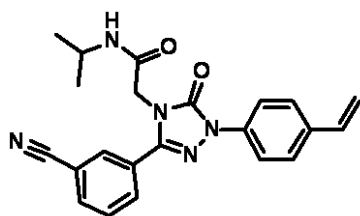
MS (ESI pos.) m/z : 397([M+H]⁺).

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)

【 0 2 0 3】

【化 6 1】



【 0 2 0 4】

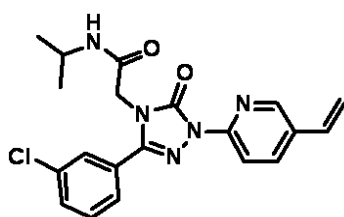
MS (ESI pos.) m/z : 388([M+H]⁺).

・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 4 から合成)

10

【 0 2 0 5】

【化 6 2】



20

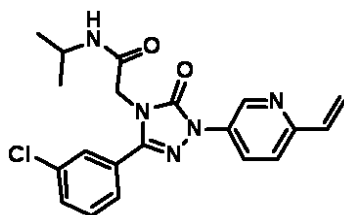
【 0 2 0 6】

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

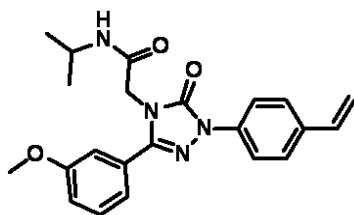
【 0 2 0 8】

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]⁺).

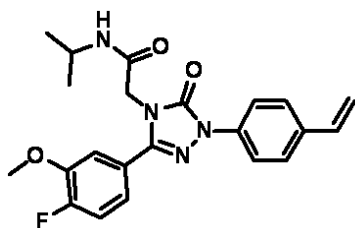
・参考例 P - F 6 : 2 - [1 - (4 - エテニルフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

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

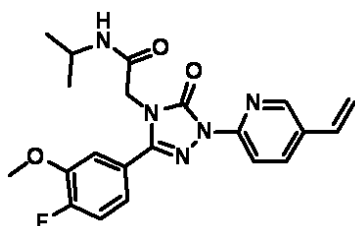
【 0 2 1 2 】

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 】

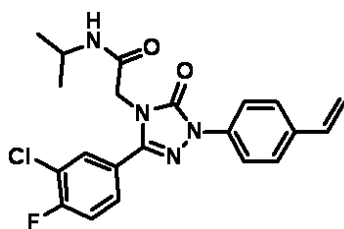
MS (ESI pos.) m/z : 412([M+H]⁺).

・ 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 】



【 0 2 1 6 】

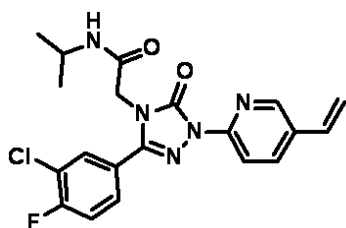
MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

・ 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)

40

【 0 2 1 7 】

【化 6 8】



【 0 2 1 8】

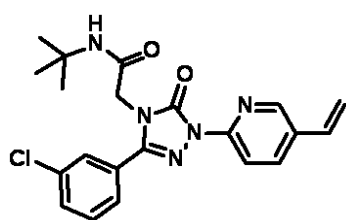
MS (ESI pos.) m/z : 416($[M+H]^+$).

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)

【 0 2 1 9】

【化 6 9】



20

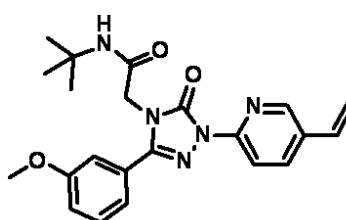
【 0 2 2 0】

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)

【 0 2 2 1】

【化 7 0】



30

【 0 2 2 2】

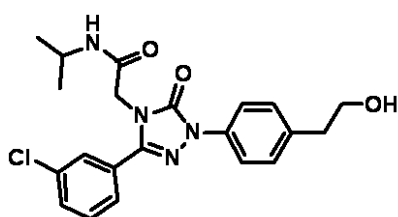
MS (ESI pos.) m/z : 408($[M+H]^+$).

・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

【 0 2 2 3】

40

【化 7 1】



【 0 2 2 4】

窒素雰囲気下、参考例 P - F 1 で得られた化合物 (2 2 2 m g) の T H F 溶液 (6 . 0 m l) に、氷浴下、1 . 0 9 m o l / L B H ₃ · 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)、 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (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、 CHCl_3 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。

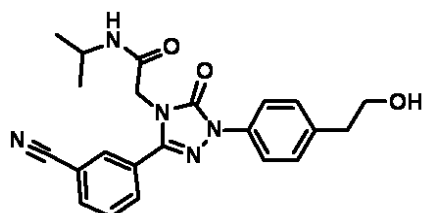
MS (ESI pos.) m/z : 415([M+H]⁺).

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)

【0225】

【化72】



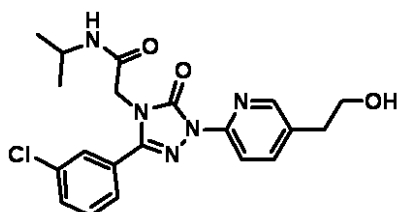
【0226】

MS (ESI pos.) m/z : 428([M+Na]⁺).

・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】



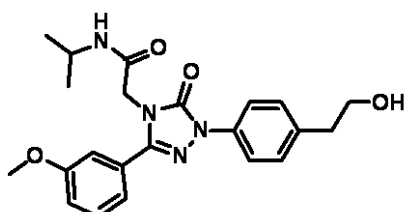
【0228】

MS (ESI pos.) m/z : 416([M+H]⁺).

・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】

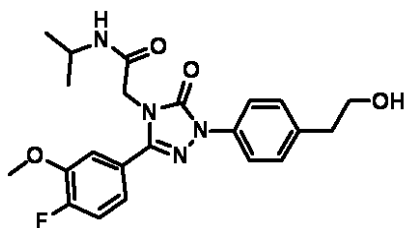
MS (ESI pos.) m/z : 411([M+H]⁺).

・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-

F 6 から合成)

【 0 2 3 1 】

【 化 7 5 】



10

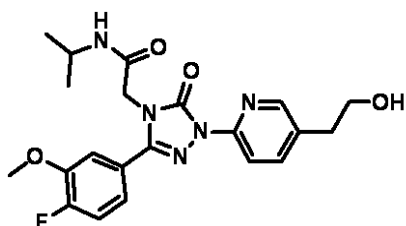
【 0 2 3 2 】

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)

【 0 2 3 3 】

【 化 7 6 】



20

【 0 2 3 4 】

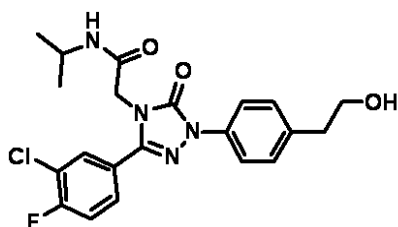
MS (ESI pos.) m/z : 430([M+H]⁺).

・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

【 0 2 3 5 】

【 化 7 7 】



40

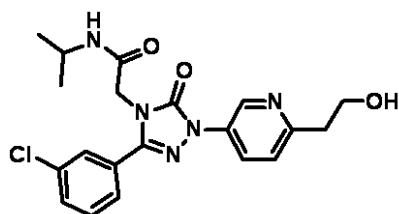
【 0 2 3 6 】

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

【 0 2 3 7 】

【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、2 M 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 HP - Sil 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。

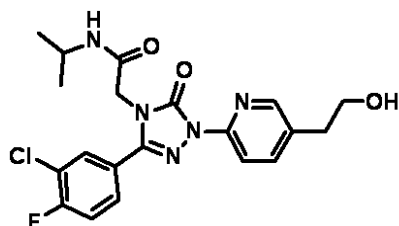
MS (ESI pos.) m/z : 416 ([M+H]⁺).

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 - 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 9 から合成)

【0239】

【化 79】



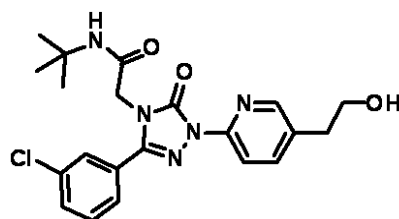
【0240】

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】



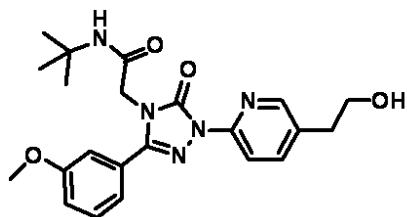
【0242】

MS (ESI pos.) m/z : 430 ([M+H]⁺).

・参考例 P - H 4 : N - t e r t - ブチル - 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 1 1 から合成)

【 0 2 4 3 】

【 化 8 1 】



10

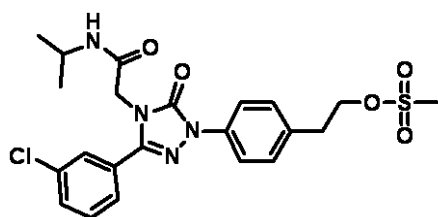
【 0 2 4 4 】

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

【 0 2 4 5 】

【 化 8 2 】



20

【 0 2 4 6 】

参考例 P - G 1 で得られた化合物 (1 7 0 m g) 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 (1 0 0 m g、無色固体) を得た。

30

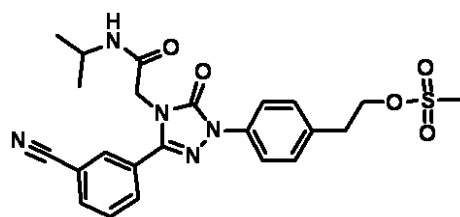
MS (ESI pos.) m/z : 493([M+H]⁺).

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)

【 0 2 4 7 】

【 化 8 3 】



40

【 0 2 4 8 】

MS (ESI pos.) m/z : 506([M+Na]⁺).

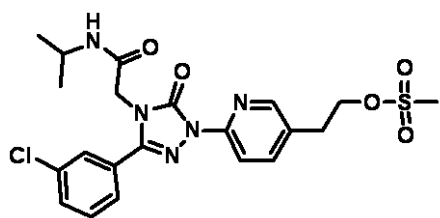
・参考例 P - I 3 : 2 - (6 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2

50

- オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 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 - G 3 から合成)

【0249】

【化84】



10

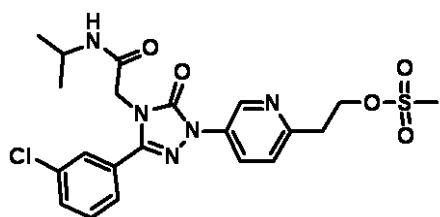
【0250】

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 - 1H - 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

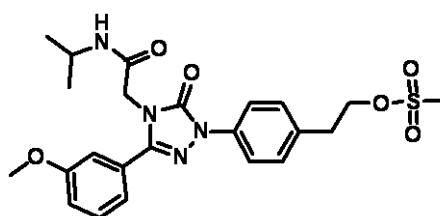
【0252】

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 - 1H - 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)

【0253】

【化86】



30

【0254】

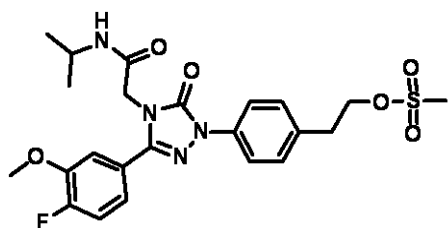
MS (ESI pos.) m/z : 489([M+H]⁺).

・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 - 1H - 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】

40

【化 8 7】



【 0 2 5 6 】

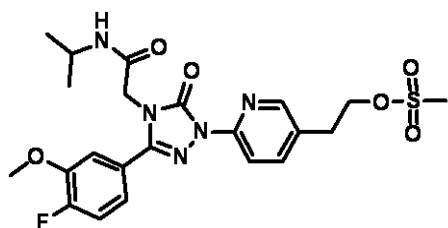
MS (ESI pos.) m/z : 507([M+H]⁺).

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)

【 0 2 5 7 】

【化 8 8】



20

【 0 2 5 8 】

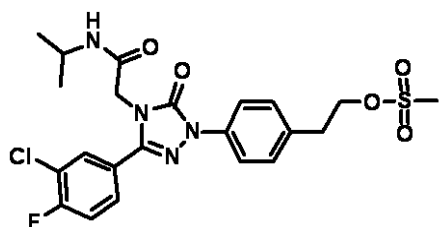
MS (ESI pos.) m/z : 508([M+H]⁺).

・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)

【 0 2 5 9 】

30

【化 8 9】



【 0 2 6 0 】

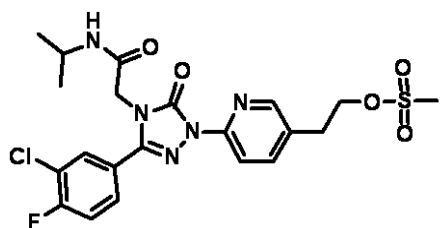
MS (ESI pos.) m/z : 511([M+H]⁺).

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)

【 0 2 6 1 】

【化 9 0】



【 0 2 6 2】

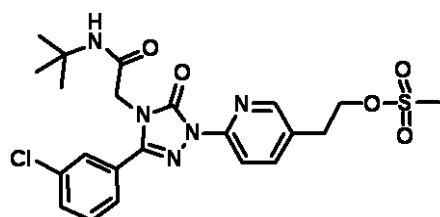
MS (ESI pos.) m/z : 512([M+H]⁺).

10

・参考例 P - I 1 0 : 2 - (6 - { 4 - [2 - (t e r t - 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 - 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 3 から合成)

【 0 2 6 3】

【化 9 1】



20

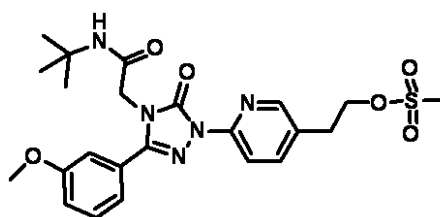
【 0 2 6 4】

MS (ESI pos.) m/z : 508([M+H]⁺).

・参考例 P - I 1 1 : 2 - (6 - { 4 - [2 - (t e r t - 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 - 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 4 から合成)

【 0 2 6 5】

【化 9 2】



30

【 0 2 6 6】

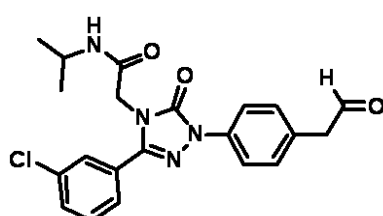
MS (ESI pos.) m/z : 504([M+H]⁺).

・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 - 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

40

【 0 2 6 7】

【化 9 3】



【 0 2 6 8】

50

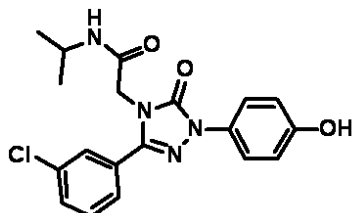
I B X (2 4 3 m g) の D M S O 溶液 (5 m l) に参考例 P - G 1 で得られた化合物 (3 0 0 m g) を加え、室温で 4 時間撹拌した。E t O A c にて希釈した後に、飽和 N a H C O ₃ 水を加え、E t O A c にて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (3 6 0 m g 、無色固体) を得た。

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

【 0 2 6 9 】

【 化 9 4 】



【 0 2 7 0 】

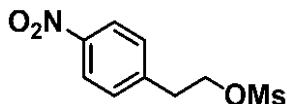
窒素雰囲気下、参考例 P - E 3 で得られた化合物 (2 8 6 m g) の C H C l ₃ 懸濁液 (3 m l) に、氷浴下、1 m o l / L B B r ₃ n - H e x a n e 溶液 (1 . 8 m l) を徐々に加え、室温で一晩撹拌した。塩氷浴下、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を徐々に加えた。I P E (1 0 % E t O A c 含有) を加え、室温で 1 時間撹拌した。析出した固体を濾出し、表題化合物 (2 5 4 m g 、無色固体) を得た。

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 メタンサルホナートの合成

【 0 2 7 1 】

【 化 9 5 】



【 0 2 7 2 】

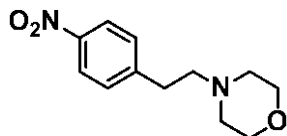
窒素雰囲気下、2 - (4 - ニトロフェニル) エタノール (2 5 . 0 g) 、 E t ₃ N (3 1 . 3 m l) の C H C l ₃ (アミレン入り、6 2 5 m l) 懸濁液に、氷冷下 M s C l (1 3 . 9 m l) を 1 0 分間かけて滴下した後、室温下 2 時間撹拌した。反応液に飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え分液し、水層を C H C l ₃ にて抽出した。あわせた有機層を M g S O ₄ 乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (4 1 . 8 g 、淡黄色固体) を得た。

¹H-NMR (600 MHz, C D C l ₃) (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

【 0 2 7 3 】

【 化 9 6 】



【 0 2 7 4 】

窒素雰囲気下、参考例 P - L 1 で得られた化合物 (4 1 . 8 g) 、モルホリン (2 4 . 8 g) 、ヨウ化カリウム (2 3 . 6 g) 、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 6 . 8 g) の M e C N (7 1 2 m l) 懸濁液を 8 0 にて 3 . 5 時間、1 0 0 にて 6 時間加

10

20

30

40

50

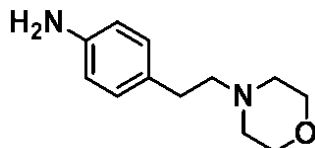
熱攪拌した。反応液を放冷後、EtOAc、水を加え分液し、水層をEtOAc抽出した。合わせた有機層をBrine洗浄、MgSO₄乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を減圧下濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Chromatorex NH、移動相：EtOAc / n - Hexane = 1 / 9 ~ 1 / 1 (v / v)）にて精製し、表題化合物（30.9 g、オレンジ色オイル状化合物）を得た。

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

【 0 2 7 5 】

【 化 9 7 】



10

【 0 2 7 6 】

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。CHCl₃を加え、飽和NaHCO₃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CHCl₃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CHCl₃抽出した。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IPE（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（IPEで洗浄）し、表題化合物（24.6 g、オレンジ色固体）を得た。

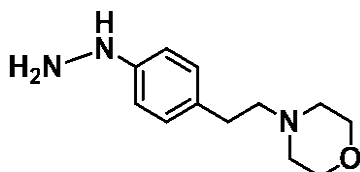
20

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

【 0 2 7 7 】

【 化 9 8 】



30

【 0 2 7 8 】

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NaHCO₃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（Silicagel 60、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（3.88 g、オレンジ色オイル状化合物）を得た。

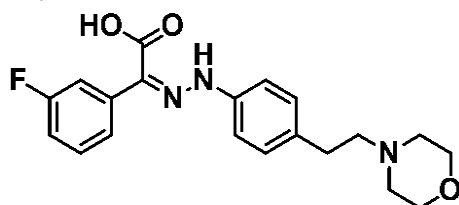
40

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

【 0 2 7 9 】

【化 9 9】



【0280】

参考例 P - A 6 で得られた化合物 (1 5 0 m g)、参考例 P - L 4 で得られた化合物 (1 9 7 m g) の E t O H (3 . 0 m l) 懸濁液に、2 m o l / L H C l / I P A (0 . 6 6 9 m l) を加えた後、室温下 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物 (4 5 3 m g、茶色固体) を得た。

10

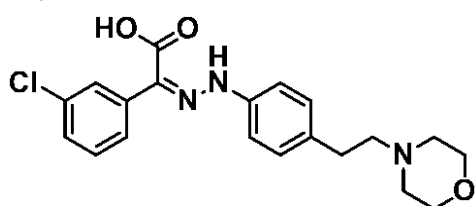
MS (ESI pos.) m/z : 372([M+H]⁺).

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)

【0281】

【化 1 0 0】



20

【0282】

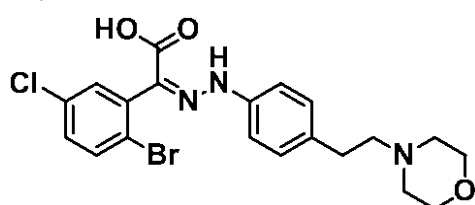
MS (ESI pos.) m/z : 388([M+H]⁺).

・参考例 P - M 3 : 2 - (2 - ブロモ - 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)

30

【0283】

【化 1 0 1】



【0284】

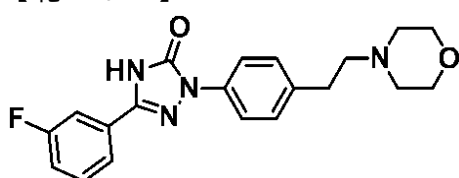
MS (ESI pos.) m/z : 467([M+H]⁺).

40

・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

【0285】

【化 1 0 2】



50

【 0 2 8 6 】

参考例 P - M 1 で得られた化合物 (4 5 3 m g)、 Et_3N (0 . 2 6 1 m l)、 DPPA (0 . 2 1 1 m l) のトルエン (8 . 9 m l) 溶液を 1 0 0 にて 3 時間加熱攪拌した。放冷後、 CHCl_3 、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え分液し、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 ($\text{SNAP Cartridge HP-Sil}$ 5 0 g、移動相 : $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} = 99 / 1 / 0.1 \sim 95 / 5 / 0.5$; $v / v / v$) にて精製し、表題化合物 (2 0 9 m g、オレンジ色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

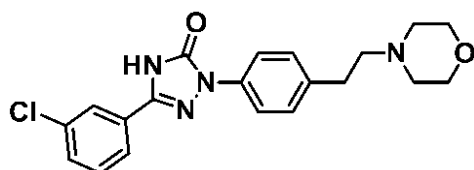
10

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 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - M 2 から合成)

【 0 2 8 7 】

【 化 1 0 3 】



20

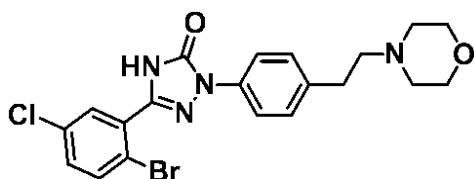
【 0 2 8 8 】

MS (ESI pos.) m/z : 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

P - N 3 : 5 - (2 - ブロモ - 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 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (参考例 P - M 3 から合成)

【 0 2 8 9 】

【 化 1 0 4 】



30

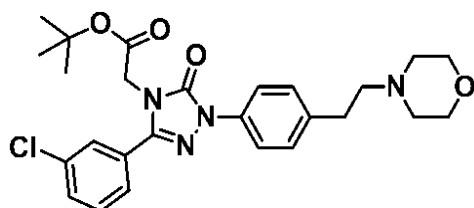
【 0 2 9 0 】

MS (ESI pos.) m/z : 463, 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

・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 - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] アセタートの合成

【 0 2 9 1 】

【 化 1 0 5 】



40

【 0 2 9 2 】

参考例 P - N 2 で得られた化合物 (5 6 4 m g) の DMF 懸濁液 (1 0 m l) に、 K_2CO_3 (4 0 5 m g)、プロモ酢酸 *tert* - ブチル (0 . 2 5 8 m l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水 (3 0 m l) 及び酢酸エチル (3 0 m l) を加え分液し、有機層を飽和

50

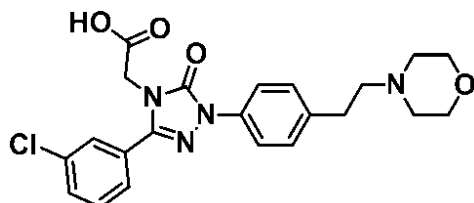
食塩水 (30 ml) で洗浄した Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤をろ別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge HP-Sil 50 g、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 \sim 96/4$; v/v) にて精製し、表題化合物 (550 mg、淡褐色油状物) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 499([M+H]⁺).

・参考例 P - P1 : [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] 酢酸の合成

【0293】

【化106】



【0294】

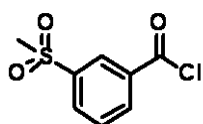
参考例 P - O1 で得られた化合物 (440 mg) のクロロホルム (15 ml) に、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で1日間攪拌した。氷冷後に NaOH 水溶液で pH 7 としクロロホルム (20 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) を加え分液後、クロロホルム (20 ml) で4回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後に乾燥剤をろ別し母液を濃縮した。得られた残渣にクロロホルムを加え固体をろ取、乾燥し、表題化合物 (321 mg、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 443([M+H]⁺).

参考例 P - Q1 a : 3 - (メチルスルホニル) ベンゾイル クロリドの合成

【0295】

【化107】



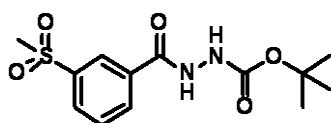
【0296】

窒素気流下、氷冷下、3 - (メチルスルホニル) 安息香酸 (2.00 g) の CHCl_3 (アミレン入り、40 ml) 溶液に、DMF (0.4 ml)、オキサリルクロリド (1.90 g) 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 - Q1 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

【0297】

【化108】



【0298】

窒素気流下、氷冷下、tert - ブチルカルバゼート (1.58 g)、トリエチルアミン (2.09 ml) の CHCl_3 (アミレン入り、40 ml) 溶液に、参考例 P - Q1 a で得られた化合物 (9.99 mmol 相当) の CHCl_3 (10 ml) 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 (100 ml)、酢酸エチル (100 ml) を加え、室温下攪拌した。固体を濾別し、無色固体 (2.00

10

20

30

40

50

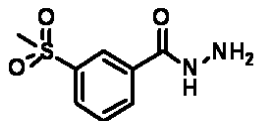
g)を得た。濾液を分液し、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、表題化合物(2.53g、無色固体)を得た。

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時間加熱撹拌した。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]⁺).

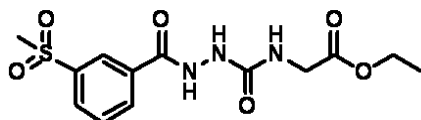
・参考例 P - Q 1 d : エチル N - ({ 2 - [3 - (メチルスルホニル)ベンゾイル]

20

ヒドラジニル } カルボニル) グリシナートの合成

【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時間撹拌した。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。

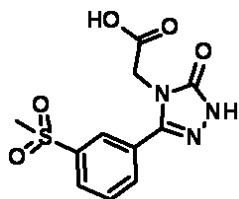
30

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-ジヒドロ - 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時間加熱撹拌した後、100℃にて18.5時間加熱撹拌した。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

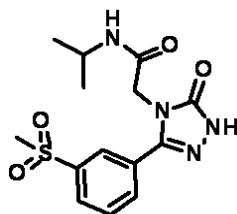
1.56 g、淡黄色固体)を得た。

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ィー (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。

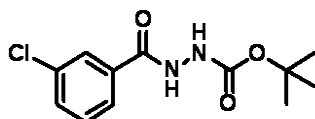
20

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】

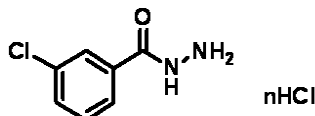
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、3 - クロロベンゾイル クロリド (2 ml)、tert - ブチルカルバゼート (2.49 g) から、表題化合物 (4.41 g、無色粉体) を合成した。

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。

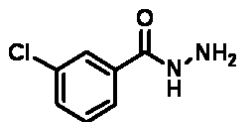
MS (ESI pos.) m/z : 171($[M+H]^+$).

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 1 1 5】



【0 3 1 2】

参考例 P - Q 2 b で得られた化合物 (2 . 7 3 g) の水 (2 0 m l) 懸濁液に、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (4 0 m l) を氷冷下加えた。E t O A c (5 0 m l) 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 E t O A c を加えた。分液し、水層を E t O A c (5 0 m l * 6) 抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ 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 . 1 8 g 、無色粉体) を得た。

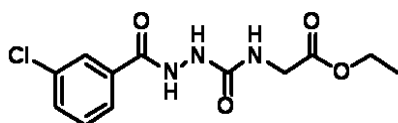
10

MS (ESI pos.) m/z : 171([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 2 c : 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

【0 3 1 3】

【化 1 1 6】



20

【0 3 1 4】

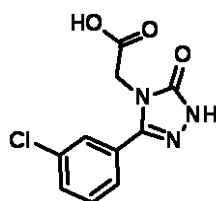
参考例 P - Q 1 d と同様の手法により、参考例 P - Q 2 b - f で得られた化合物 (5 0 0 m g) から、表題化合物 (4 3 0 m g 、無色粉体) を合成した。

MS (ESI pos.) m/z : 322([M+Na]⁺).

・参考例 P - Q 2 d : [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] 酢酸の合成

【0 3 1 5】

【化 1 1 7】



30

【0 3 1 6】

参考例 P - Q 1 e と同様の手法により、参考例 P - Q 2 c で得られた化合物 (3 . 8 9 g) から、表題化合物 (2 . 8 5 g 、無色粉体) を合成した。

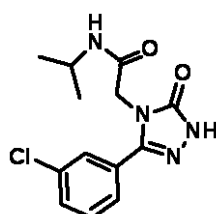
MS (ESI pos.) m/z : 254([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 2 : 2 - [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

40

【0 3 1 7】

【化 1 1 8】



50

【 0 3 1 8 】

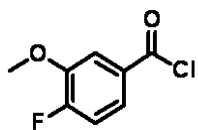
参考例 P - Q 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 2 d で得られた化合物 (2 . 8 4 g) から、表題化合物 (2 . 2 3 g 、無色粉体) を合成した。

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

【 0 3 1 9 】

【 化 1 1 9 】



10

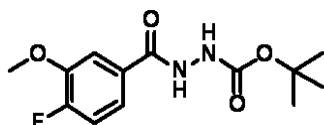
【 0 3 2 0 】

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 . 0 0 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 : tert - ブチル 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

【 0 3 2 1 】

【 化 1 2 0 】



20

【 0 3 2 2 】

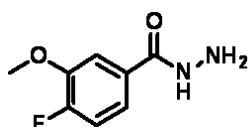
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、参考例 P - Q 3 a から、表題化合物 (8 . 1 9 g 、無色固体) を得た。

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

【 0 3 2 3 】

【 化 1 2 1 】



30

【 0 3 2 4 】

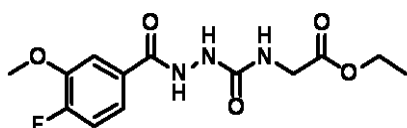
参考例 P - Q 1 c と同様の手法により、参考例 P - Q 3 b (8 . 1 9 g) から、表題化合物 (5 . 1 2 g 、無色固体) を得た。

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

【 0 3 2 5 】

【 化 1 2 2 】



40

【 0 3 2 6 】

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

MS (ESI pos.) m/z : 314([M+H]⁺).

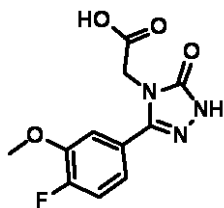
・参考例 P - Q 3 e : [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - オキソ - 1

50

、5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸の合成

【0327】

【化123】



【0328】

10

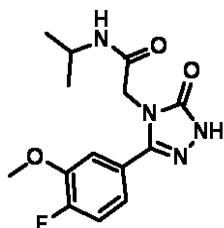
参考例 P - Q 1 e と同様の手法により、参考例 P - Q 3 d (8 . 5 5 g) から、表題化合物 (7 . 2 5 g 、無色固体) を得た。

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

【0329】

【化124】



20

【0330】

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。

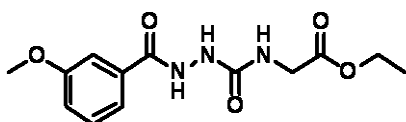
MS (ESI pos.) m/z : 309([M+H]⁺).

・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] カルボニル } グリシナートの合成

30

【0331】

【化125】



【0332】

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 (1 0 . 0 g) から、表題化合物 (1 7 . 5 g 、無色固体) を得た。

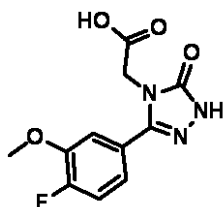
40

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

【0333】

【化 1 2 6】



【 0 3 3 4】

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

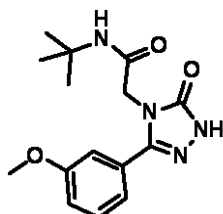
10

MS (ESI pos.) m/z : 250 ([M+H]⁺).

・参考例 P - Q 4 : N - tert - ブチル - 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

【 0 3 3 5】

【化 1 2 7】



20

【 0 3 3 6】

参考例 P - Q 4 e (1 . 0 0 g)、tert - ブチルアミン (4 . 2 m l)、HATU (2 . 2 9 g)、DIEA (1 . 4 m l)、DMF (1 0 m l) の混合物を室温で一晩撹拌した。氷浴中、水 (2 0 m l)、3 M HCl 水溶液 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、Brine 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 (SNAP Cartridge HP - Sil 5 0 g、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 9 8 / 2 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (7 4 3 m g、無色固体) を得た。

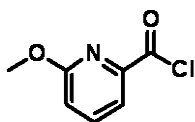
30

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

【 0 3 3 7】

【化 1 2 8】



【 0 3 3 8】

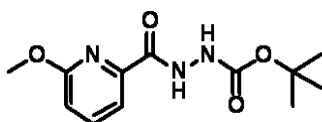
参考例 P - Q 1 a と同様の手法により、6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸 (2 . 5 0 g) から、表題化合物を得た。得られた粗体を次反応に付した。

40

・参考例 P - Q 5 b : tert - ブチル 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

【 0 3 3 9】

【化 1 2 9】



【 0 3 4 0】

50

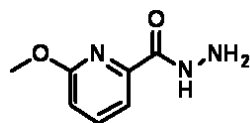
参考例 P - Q 1 b と同様の手法により、参考例 P - Q 5 a から、表題化合物 (4 . 6 2 g 、無色固体) を得た。

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 】

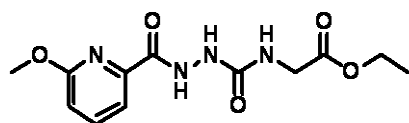
参考例 P - Q 1 c と同様の手法により、参考例 P - Q 5 b (4 . 6 2 g) から、表題化合物 (2 . 8 1 g 、淡黄色固体) を得た。

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 】

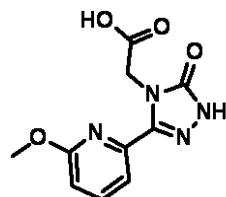
参考例 P - Q 1 d と同様の手法により、参考例 P - Q 5 c (2 . 8 1 g) から、表題化合物 (4 . 7 2 g 、無色固体) を得た。

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。

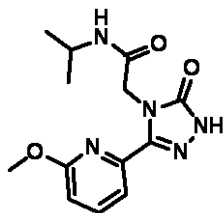
MS (ESI pos.) m/z : 251([M+H]⁺).

・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 】

40

【化 1 3 3】



【 0 3 4 8】

参考例 P - Q 1 と同様の手法により、参考例 P - Q 5 e (2 . 0 0 g) から、表題化合物 (1 . 8 0 g 、無色固体) を得た。

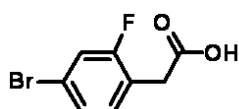
10

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

【 0 3 4 9】

【化 1 3 4】



【 0 3 5 0】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 (4 . 0 g) の CHCl_3 (4 0 m l) 懸濁液に、氷浴中、オキザリルクロリド (3 . 2 m l) と DMF (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 THF : MeCN 混合液 (1 / 1 ; v / v , 4 0 m l) を加え、0 にて TMSCH_2N_2 (2 m o l / L Et₂O 溶液、1 8 . 3 m l) 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 , 6 0 m l) を加え、酢酸銀 (9 1 6 m g) を加えた後 1 0 0 にて 2 時間攪拌した。濃縮した後飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、室温下 1 時間攪拌した。EtOAc 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 m o l / L HCl を加え系内を酸性とし、 CHCl_3 (5 0 m l * 9) 抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (2 . 4 6 g 、無色粉体) を得た。

20

MS (ESI neg.) m/z : 231, 233([M-H]⁻).

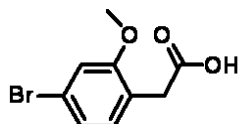
30

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)

【 0 3 5 1】

【化 1 3 5】



【 0 3 5 2】

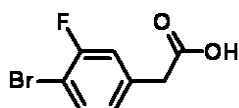
MS (ESI neg.) m/z : 243, 245([M-H]⁻).

40

・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)

【 0 3 5 3】

【化 1 3 6】



【 0 3 5 4】

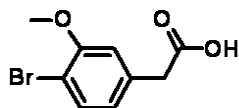
MS (ESI neg.) m/z : 231, 233([M-H]⁻).

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)

【 0 3 5 5 】

【 化 1 3 7 】



【 0 3 5 6 】

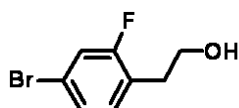
MS (ESI neg.) m/z : 243, 245([M-H]⁻).

・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

【 0 3 5 7 】

【 化 1 3 8 】



【 0 3 5 8 】

参考例 P - R 1 a で得られた化合物 (2 . 4 6 0 g) の T H F (4 0 m l) 溶液に、氷冷下 1 . 0 9 m o l / L B H ₃ · T H F (1 4 . 5 m l) を加え、徐々に室温に戻しながら 5 時間攪拌した。氷冷下、M e O H 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 (4 0 m l) 、C H C l ₃ (2 0 m l) を加え、室温下攪拌した。C H C l ₃ にて抽出し、P h a s e S e p a r a t o r 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 (S N A P C a r t r i d g e H P - S i l 5 0 g 、 n - H e x a n e / E t O A c = 9 0 / 1 0 ~ 5 0 / 5 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (1 . 9 3 g 、無色オイル状物質) を得た。

20

MS (EI pos.) m/z : 218, 220(M⁺).

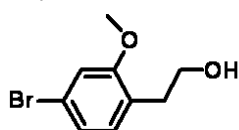
参考例 P - R 1 b と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・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)

【 0 3 5 9 】

【 化 1 3 9 】

30



【 0 3 6 0 】

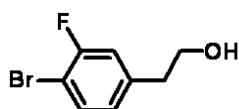
MS (ESI pos.) m/z : 231, 233([M+H]⁺).

・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)

【 0 3 6 1 】

【 化 1 4 0 】

40



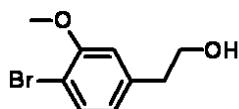
【 0 3 6 2 】

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)

【 0 3 6 3 】

【化 1 4 1】



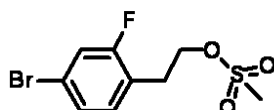
【0 3 6 4】

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

【0 3 6 5】

【化 1 4 2】



【0 3 6 6】

氷冷下、参考例 P - R 1 b で得られた化合物 (5 0 0 m g) の CHCl_3 (8 m l) 溶液に、 Et_3N (0 . 4 8 m l) 、メシルクロリド (0 . 2 1 m l) を順次加え、室温下 1 時間攪拌した。水 (1 0 m l) を加えた後、 CHCl_3 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 (6 7 5 m g 、淡黄色オイル状化合物) を得た。

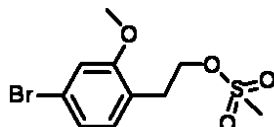
MS (EI, pos.) m/z : 296, 298(M^+).

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)

【0 3 6 7】

【化 1 4 3】



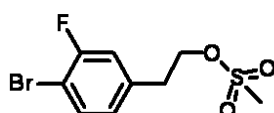
【0 3 6 8】

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)

【0 3 6 9】

【化 1 4 4】



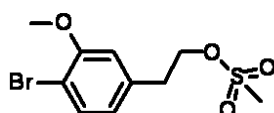
【0 3 7 0】

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)

【0 3 7 1】

【化 1 4 5】



10

20

30

40

50

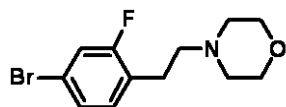
【 0 3 7 2 】

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

【 0 3 7 3 】

【 化 1 4 6 】



【 0 3 7 4 】

10

参考例 P - R 1 c で得られた化合物 (3 3 7 m g) を MeCN (6 m l) に溶解し、iPr₂NEt (0 . 4 0 m l)、モルホリン (0 . 2 0 m l) を加え、100℃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 (SNAP Cartridge HP - Sil 10 g、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 99 / 1 ~ 95 / 5 ; v / v) で精製し、表題化合物 (3 1 5 m g、淡茶色油状物質) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 288, 290([M+H]⁺).

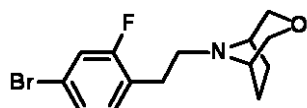
参考例 P - R 1 - 1 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・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 (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)

20

【 0 3 7 5 】

【 化 1 4 7 】



【 0 3 7 6 】

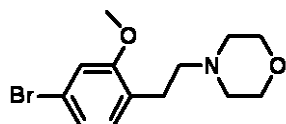
MS (ESI pos.) m/z : 314, 316([M+H]⁺).

・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)

30

【 0 3 7 7 】

【 化 1 4 8 】



【 0 3 7 8 】

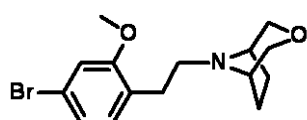
MS (ESI pos.) m/z : 300, 302([M+H]⁺).

・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 (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)

40

【 0 3 7 9 】

【 化 1 4 9 】



【 0 3 8 0 】

MS (ESI pos.) m/z : 326, 328([M+H]⁺).

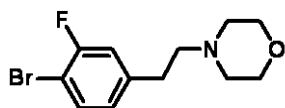
・参考例 P - R 3 - 1 : 4 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) エチル] モ

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)

【 0 3 8 1 】

【 化 1 5 0 】



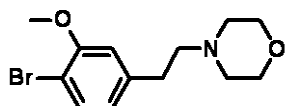
【 0 3 8 2 】

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)

【 0 3 8 3 】

【 化 1 5 1 】



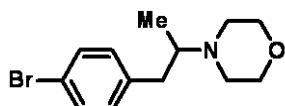
【 0 3 8 4 】

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

【 0 3 8 5 】

【 化 1 5 2 】



【 0 3 8 6 】

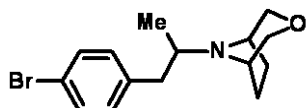
1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オン (2 . 0 3 g) を CHCl_3 (4 0 m l) に溶解し、モルホリン (1 . 2 4 m l) を加え、室温下終夜、6 0 にて4時間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4 . 0 3 g)、酢酸 (1 . 1 m l) を順次加えた後、終夜攪拌した。水を加え反応を停止した後、 CHCl_3 、飽和 NaHCO_3 水溶液で分液した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : $\text{CHCl}_3 / \text{EtOAc} = 8 0 / 2 0 \sim 6 0 / 4 0 ; (\text{v} / \text{v})$) で精製し、表題化合物 (1 . 6 7 g , 無色オイル状物質) を得た。

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

【 0 3 8 7 】

【 化 1 5 3 】



【 0 3 8 8 】

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。

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

【 0 3 8 9 】

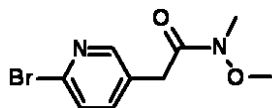
10

20

30

40

【化 1 5 4】



【0 3 9 0】

(6-クロロピリジン-3-イル)酢酸(5.0 g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.98 g)、EDC・HCl(5.87 g)、N-メチルモルホリン(9.6 ml)のDMF(70 ml)溶液を、室温下4日間攪拌した。氷冷下、水(150 ml)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

10

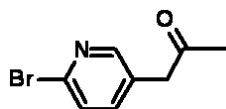
グラフィー(SNAP Cartridge HP-Sil 50 g、移動相:n-Hexane/EtOAc=75/25~0/100; v/v)にて精製し、表題化合物(3.56 g、淡黄色オイル状物質)を得た。

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

【0 3 9 1】

【化 1 5 5】



20

【0 3 9 2】

窒素気流下、氷冷下、参考例 P - R 6 a で得られた化合物(1.0 g)のTHF(15 ml)溶液に、3 mol/Lメチルマグネシウムブロミド/Et₂O溶液(1.6 ml)を滴下し、室温下1時間攪拌した。氷冷下、3 mol/L塩酸(2 ml)、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)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 50 g、移動相:n-Hexane/EtOAc=80/20~0/100; v/v)にて精製し、表題化合物(235 mg、淡黄色オイル状物質)を得た。

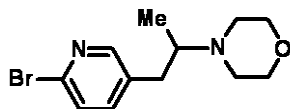
30

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

【0 3 9 3】

【化 1 5 6】



【0 3 9 4】

参考例 P - R 6 b で得られた化合物(235 mg)およびモルホリン(0.21 ml)のメタノール/酢酸混合液(5 ml、10/1; v/v)溶液に、ボラン-2-ピコリンコンプレックス(252 mg)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 25 g、移動相:EtOAc/MeOH=100/0~90/10; v/v)にて精製し、表題化合物(166 mg、淡黄色オイル状物質)を得た。

40

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。

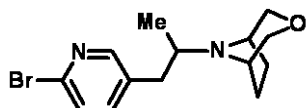
・参考例 P - R 6 - 2 : 8 - [1 - (6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(参考例 P - R 6 b で得ら

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 】



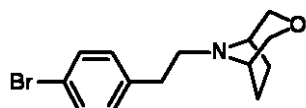
【 0 3 9 6 】

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

【 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 CHCl_3 (1 0 m l) 溶液に、 Et_3N (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、 CHCl_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。

【 0 3 9 9 】

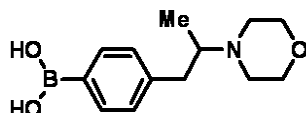
得られた残渣 (淡褐色オイル)、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9 0 4 m g)、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン (2 . 0 m l)、 MeCN (1 0 m l) の混合物を外温 9 5 ° で 4 日間攪拌した。放冷後、水を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機層を Phase Separator 濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SNAP Cartridge H P - Sil 5 0 g、移動相 : $\text{EtOAc} / \text{MeOH} = 9 9 / 1 \sim 9 0 / 1 0 ; \text{v} / \text{v}$) 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

【 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 THF (3 2 . 3 m l) に溶解し、- 7 8 ° にて 2 . 6 6 m o l / L $n\text{-BuLi} / n\text{-Hexane}$ 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 NaHCO_3 水溶液で塩基性に調整した。濃縮し、 CHCl_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 : $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} = 1 0 0 / 0 \sim 9 0 / 1 0 ; \text{v} / \text{v}$) にて精製し、表題化合物 (1 . 0 9 g、クリーム色粉体) を得た。

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

10

20

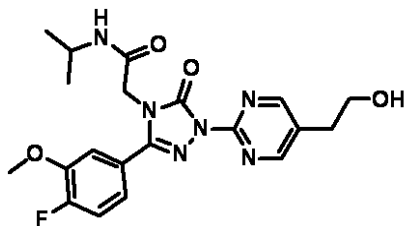
30

40

50

【 0 4 0 2 】

【 化 1 6 0 】



【 0 4 0 3 】

10

窒素雰囲気下、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (8 0 0 m g)、C I S - トリブチル [2 - エトキシエテニル] スズ (1 . 8 0 g)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 0 m g)、トルエン (1 0 m l) の混合物を外温 1 0 0 で 4 時間撹拌した。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 Cartridge K P - N H 2 8 g、移動相 : n - H e x a n e / E t O A c = 1 0 0 / 0 ~ 8 5 / 1 5 ; 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 (2 5 0 m g、無色固体) を得た。

【 0 4 0 4 】

得られた 2 - クロロ - 5 - [(Z) - 2 - エトキシエテニル] ピリミジン (1 8 4 m g)、参考例 P - Q 3 で得られた化合物 (3 0 8 m g) の D M S O 溶液 (4 . 0 m l) に、 Cs_2CO_3 (9 7 5 m g) を加え、室温下 1 2 時間撹拌した後、外温 8 5 で 8 時間撹拌した。放冷後、反応液に $CHCl_3$ 、水を加え分液し、水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を水、B r i n e 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 (S N A P Cartridge H P - S i l 2 5 g、移動相 : $CHCl_3$ / M e O H = 1 0 0 / 0 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、2 - [1 - { 5 - [(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 - 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 (5 0 m g) を得た。

20

【 0 4 0 5 】

得られた 2 - [1 - { 5 - [(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 - 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 (5 0 m g) の M e C N : H_2O 混合液 (1 0 / 1 ; v / v) に、4 m o l / L 塩酸 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 0 滴) を加え、室温下 1 2 時間撹拌した。濃縮後、残渣に $CHCl_3$ 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を水、B r i n e で順次洗浄し、 Na_2SO_4 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 M e O H 溶液 (5 m l) に、 $NaBH_4$ を加え、室温下 3 0 分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 $CHCl_3$ を加え分液し、水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を水、B r i n e で順次洗浄し、 Na_2SO_4 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 (S N A P Cartridge H P - S i l 1 0 g、移動相 : $CHCl_3$ / M e O H = 1 0 0 / 0 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (7 0 m g、淡黄色固体) を得た。

30

40

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (ppm) ; 1.18 (6 H, m), 2.90 (2 H, s), 3.88 - 3.93 (2 H, m), 3.98 (3 H, d, $J=0.8$ Hz), 4.03 - 4.15 (1 H, m), 4.33 (2 H, s), 6.51 - 6.63 (1 H, m), 7.14 - 7.23 (1 H, m), 7.36 - 7.47 (1 H, m), 7.51 - 7.63 (1 H, m), 8.74 (2 H, s).

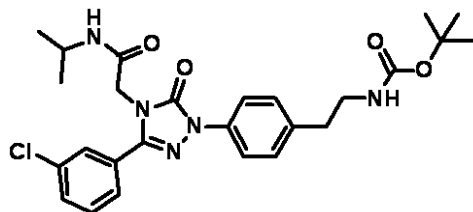
・参考例 P - U 1 : [2 - (4 - { 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) エチル] カルバミン酸 t e r t - ブチ

50

ルの合成

【 0 4 0 6 】

【 化 1 6 1 】



【 0 4 0 7 】

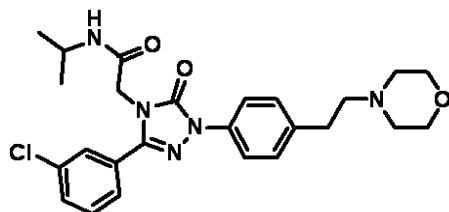
窒素気流下、参考例 P - Q 2 で得られた化合物 (7 3 m g)、N - B O C - 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミン (7 8 m g)、ヨウ化銅 (4 7 m g)、リン酸三カリウム (1 0 5 m g)、trans - (1 R , 2 R) - N , N ' - ビスメチル - 1 , 2 - シクロヘキサジアミン (0 . 0 3 9 m l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m l) 懸濁液を外温 1 0 0 にて 2 日間攪拌した。放冷後、2 0 % アンモニア水を加え、CHCl₃抽出し、有機層を Phase Separator 濾過し、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 1 0 g、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 1 0 0 / 0 ~ 9 0 / 1 0 ; v / v) にて精製し、表題化合物 (8 4 m g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 536 ([M+Na]⁺).

・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 - 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 0 8 】

【 化 1 6 2 】



【 0 4 0 9 】

参考例 P - I 1 で得られた化合物 (1 0 0 m g)、モルホリン (0 . 0 3 m l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 5 m l)、MeCN (3 . 0 0 m l) の混合物を外温 8 0 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 1 0 g、移動相 : CHCl₃ / MeOH = 9 8 / 2 ~ 8 5 / 1 5 ; v / v)、(SNAP Cartridge KP - NH 2 8 g、移動相 : n - Hexane / CHCl₃ = 8 0 / 2 0 ~ 0 / 1 0 0 ; v / v)、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) (1 . 0 m m シリカゲル 6 0 F₂₅₄ プレート、移動相 : EtOAc / MeOH = 9 5 / 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 (7 0 m g、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 484 ([M+H]⁺).

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 - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 -

10

20

30

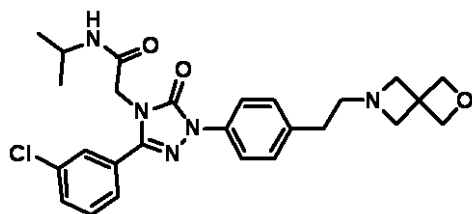
40

50

イル) アセトアミドの合成

【0410】

【化163】



【0411】

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 CHCl_3 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水素化ナトリウム (231 mg) を加え、3 日間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水を加え、 CHCl_3 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 プレート、移動相 : CHCl_3 / 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。

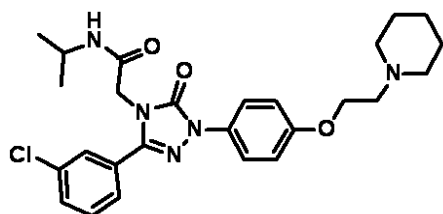
MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3) (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】

【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 (0.03 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 (0.06 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 : CHCl_3 / 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。

MS (ESI pos.) m/z : 498([M+H]⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) (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 (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 (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 - 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

10

20

30

40

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 (参考例 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 (参考例 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 - [

10

20

30

40

50

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-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-I8と3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタンから合成)

・実施例Da-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-アザピシクロ[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(参考例P-I8と8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールから合成)

・実施例Db-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-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-I9とピペリジンから合成)

・実施例Db-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-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-I9とモルホリンから合成)

・実施例Db-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-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-I9と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから合成)

・実施例Db-4:2-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザピシクロ[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(参考例P-I9と3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタンから合成)

・実施例Db-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-アザピシクロ[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(参考例P-I9と8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールから合成)

・実施例Ea-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-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-I2とピペリジンから合成)

・実施例Ea-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-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-I2とモルホリンから合成)

・実施例Ea-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-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-I2と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから合成)

・実施例Ad-17: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(参考例P-I10とモルホリンから合成)

・実施例Ad-18:N-tert-ブチル-2-[3-(3-クロロフェニル)-1-{5-[2-(3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-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 1 0 と 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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 1 1 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 - アザピシクロ [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 1 1 と 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタンから合成)

実施例 A a - 4 から A a - 1 3 , 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 - 1 7 、 A d - 1 8 、 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】

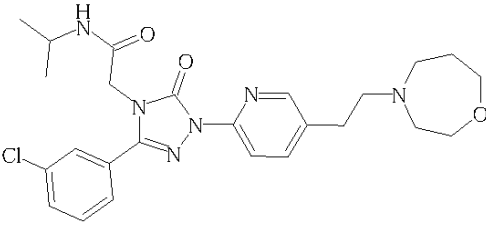
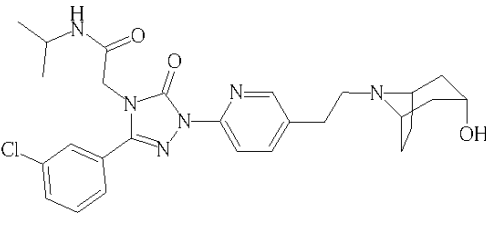
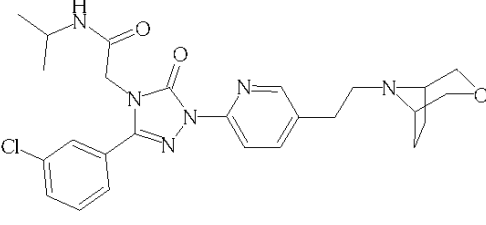
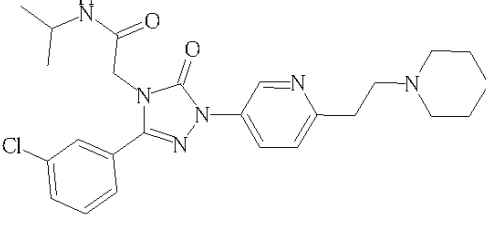
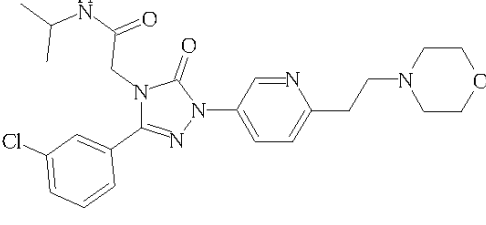
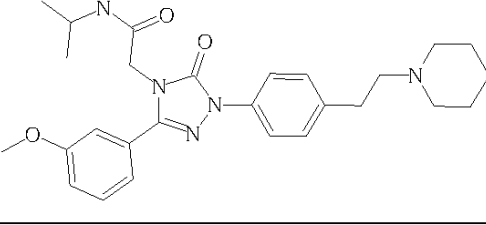
実施例	構造	¹ H NMR	MS (ESI pos.) m/z
Aa-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.35 - 1.44 (1 H, m), 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.89 - 2.00 (2 H, m), 2.18 - 2.31 (2 H, m), 2.57 - 2.68 (2 H, m), 2.78 - 2.94 (4 H, m), 3.68 - 3.79 (1 H, m), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.38 - 6.46 (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】

Aa-10		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), 2.49 - 2.56 (2 H, m), 2.77 - 2.84 (2 H, m), 3.05 - 3.12 (2 H, m), 3.49 - 3.56 (2 H, m), 3.69 - 3.77 (2 H, m), 4.04 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.45 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.28 - 7.33 (2 H, m), 7.44 - 7.54 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.89 - 7.95 (2 H, m).	510([M+H] ⁺)
Aa-11		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) ; 1.00 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.34 - 1.42 (2 H, m), 1.46 - 1.52 (4 H, m), 2.39 (4 H, d, J=1.4 Hz), 2.44 - 2.53 (2 H, m), 2.71 - 2.77 (2 H, m), 3.74 - 3.82 (1 H, m), 4.38 (2 H, s), 7.34 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.56 - 7.61 (1 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.73 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.21 (1 H, d, J=7.8 Hz).	482([M+H] ⁺)
Aa-12		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.18 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.76 - 2.86 (4 H, m), 2.89 - 2.95 (2 H, m), 3.60 - 3.64 (2 H, m), 4.05 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.43 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.45 - 7.54 (2 H, m), 7.75 (1 H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.85 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.91 - 7.96 (2 H, m)	458([M+H] ⁺)
Aa-13		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.90 - 1.96 (2 H, m), 2.76 - 2.86 (8 H, m), 3.74 - 3.78 (2 H, m), 3.82 (2 H, t, J=6.0 Hz), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.36 - 6.45 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.46 - 7.51 (1 H, m), 7.51 - 7.54 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz)	498([M+H] ⁺)
Ab-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.17 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.44 (2 H, br. s.), 1.57 - 1.61 (4 H, m), 2.45 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 2.78 - 2.86 (2 H, m), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 6.31 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.41 - 7.47 (1 H, m), 7.47 - 7.52 (1 H, m), 7.68 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.71 - 7.76 (1 H, m), 7.88 (1 H, t, J=1.6 Hz), 8.02 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1 H, d, J=2.3 Hz)	483([M+H] ⁺)
Ab-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.18 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.52 (4 H, br. s.), 2.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.84 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.73 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.05 - 4.15 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.28 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.44 - 7.48 (1 H, m), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.88 (1 H, t, J=1.6 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.45 (1 H, d, J=1.8 Hz)	485([M+H] ⁺)

【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] ⁺)

10

20

30

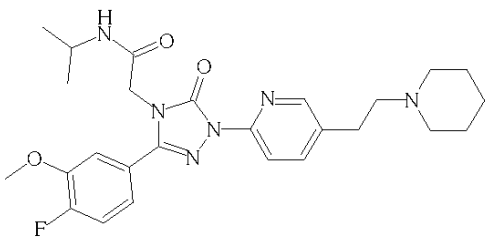
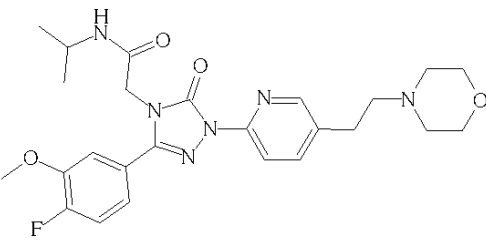
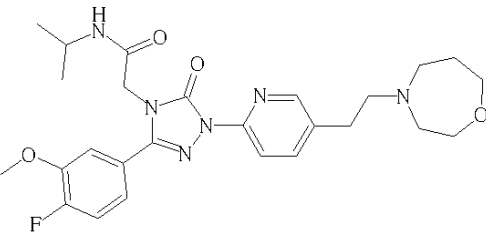
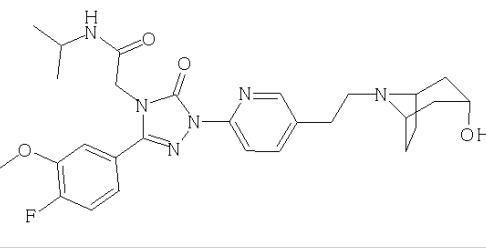
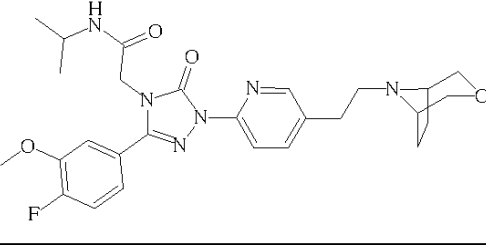
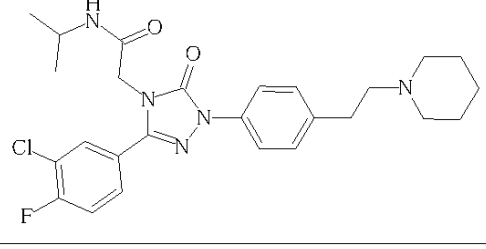
40

【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] ⁺)

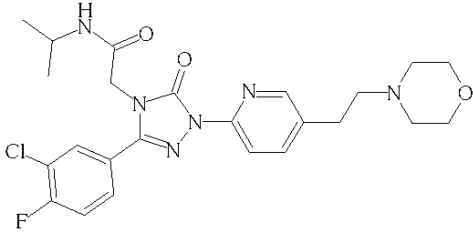
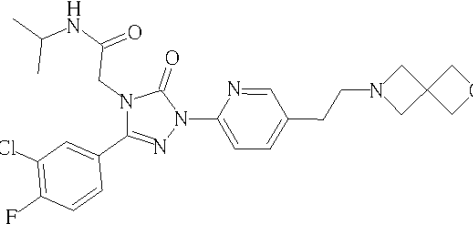
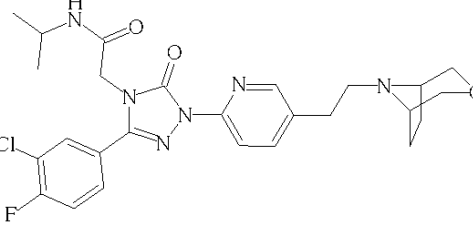
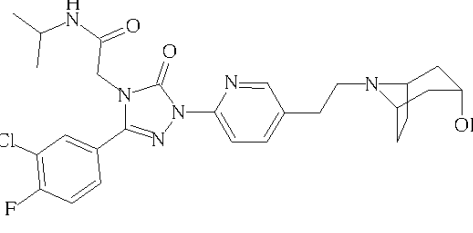
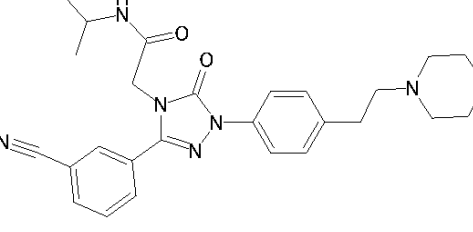
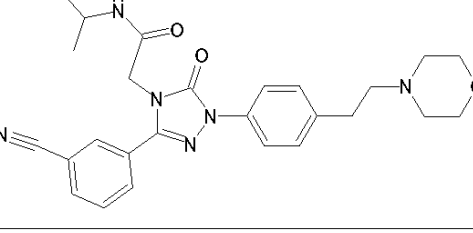
【 0 4 1 9 】

【表 1 - 6】

Da-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1.18 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.46 - 2.66 (6 H, m), 2.76 - 2.88 (2 H, m), 3.74 (4 H, t, J=4.6 Hz), 4.01 - 4.12 (1 H, m), 4.31 (2 H, s), 6.44 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.27 - 7.34 (3 H, m), 7.77 - 7.83 (1 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (1 H, dd, J=6.9, 2.3 Hz)	502([M+H] ⁺)
Da-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.66 (4 H, br. s.), 3.29 - 3.42 (4 H, m), 4.08 (1 H, dq, J=13.7, 6.7 Hz), 4.32 (2 H, s), 4.73 (4 H, s), 6.41 (1 H, d, J=6.4 Hz), 7.22 - 7.28 (2 H, m), 7.31 (1 H, t, J=8.5 Hz), 7.80 (1 H, ddd, J=8.5, 4.4, 2.3 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.97 (1 H, dd, J=6.9, 2.3 Hz)	514([M+H] ⁺)
Da-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.18 (6 H, dd, J=6.6, 1.1 Hz), 1.46 - 1.54 (2 H, m), 1.86 - 1.96 (2 H, m), 2.67 - 2.73 (2 H, m), 2.74 - 2.86 (4 H, m), 3.65 - 3.70 (1 H, m), 3.71 - 3.76 (1 H, m), 3.77 - 3.85 (2 H, m), 4.02 - 4.13 (1 H, m), 4.29 - 4.35 (2 H, m), 6.46 (1 H, br. s.), 7.26 - 7.33 (2 H, m), 7.43 - 7.48 (1 H, m), 7.76 - 7.83 (1 H, m), 7.86 - 7.94 (2 H, m), 7.94 - 8.00 (1 H, m)	516([M+H] ⁺)
Da-5		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.18 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.83 - 2.04 (4 H, m), 2.49 - 2.55 (2 H, m), 2.77 - 2.83 (2 H, m), 3.08 (2 H, br. s.), 3.51 (2 H, dd, J=10.5, 1.8 Hz), 3.72 (2 H, d, J=10.1 Hz), 4.02 - 4.12 (1 H, m), 4.31 (2 H, s), 6.45 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.27 - 7.33 (3 H, m), 7.78 - 7.82 (1 H, m), 7.87 - 7.91 (2 H, m), 7.97 (1 H, dd, J=6.9, 2.3 Hz)	528([M+H] ⁺)
Da-6		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm); 0.97 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 2.07 - 2.16 (2 H, m), 2.18 - 2.26 (2 H, m), 2.28 - 2.34 (2 H, m), 3.04 (2 H, dd, J=8.7, 3.7 Hz), 3.09 - 3.19 (2 H, m), 3.70 - 3.77 (1 H, m), 3.81 - 3.90 (2 H, m), 3.96 (1 H, d, J=5.5 Hz), 4.36 (2 H, s), 4.90 (1 H, d, J=0.9 Hz), 7.40 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.56 - 7.66 (1 H, m), 7.67 - 7.73 (1 H, m), 7.86 - 7.96 (2 H, m), 8.21 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.28 (1 H, s), 9.40 (1 H, br. s.)	542([M+H] ⁺)
Db-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.10 - 1.20 (6 H, m), 1.45 (2 H, br. s.), 1.70 - 1.80 (2 H, m), 2.45 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.60 (2 H, m), 2.78 - 2.88 (2 H, m), 2.99 - 3.09 (2 H, m), 3.99 - 4.14 (1 H, m), 4.28 - 4.37 (2 H, m), 6.27 - 6.38 (1 H, m), 7.61 - 7.74 (2 H, m), 7.76 - 7.84 (1 H, m), 7.97 - 8.05 (2 H, m), 8.43 (1 H, s)	501([M+H] ⁺)

【 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】

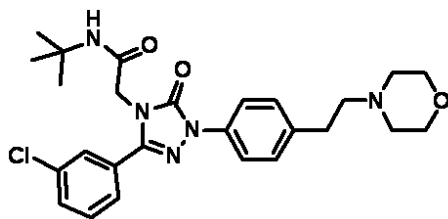
Ea-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.20 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.61 - 2.69 (4 H, m), 3.35 (4 H, s), 4.08 (1 H, dq, J=13.7, 6.7 Hz), 4.34 (2 H, s), 4.73 (4 H, s), 6.38 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.25 - 7.29 (2 H, m), 7.68 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.82 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.17 - 8.20 (2 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] ⁺).

【 0 4 2 2 】

・実施例 Ad - 1 : N - tert - 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] アセトアミドの合成

【 0 4 2 3 】

【化 1 6 5】



【 0 4 2 4 】

参考例 P - P 1 で得られた化合物 (3 6 m g)、tert - ブチルアミン (0 . 0 8 6 m l)、H A T U (0 . 0 4 6 g)、D I E A (0 . 0 2 8 m l)、DMF (1 . 0 0 m l) の混合物を室温で一晩撹拌した。飽和重曹水 (2 0 m l) 及び酢酸エチル (2 0 m l) を加え分液後、水層を酢酸エチル (2 0 m l × 3 回) で抽出した。有機層を合わせて P h a s e S e p a r a t o r 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 (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 = 1 0 0 / 0 ~ 9 6 / 4 ; v / v) にて精製し、得られた固体を n - H e x a n e で洗浄、ろ取り表題化合物 (9 m g 、無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 498([M+H]⁺).

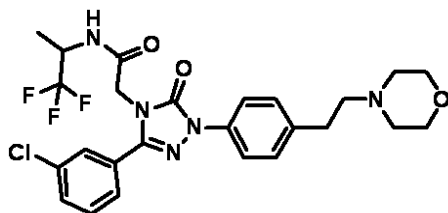
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 1.37 (9 H, s), 2.50 - 2.69 (6 H, m), 2.81 - 2.88 (2 H, m), 3.73 - 3.79 (4 H, m), 4.30 (2 H, s), 6.30 - 6.33 (1 H, m), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.45 - 7.53 (2 H, m), 7.73 - 7.76 (1 H, m), 7.81 - 7.83 (1 H, m), 7.91 - 7.95 (2 H, m).

実施例 A d - 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 d - 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 - 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 (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)

【 0 4 2 5 】

【化 1 6 6】



【 0 4 2 6 】

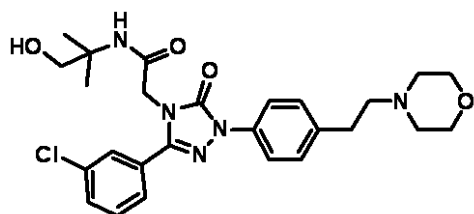
MS (ESI pos.) m/z : 538([M+H]⁺).

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 A d - 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 - 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 (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)

【 0 4 2 7 】

【化 1 6 7】



【 0 4 2 8】

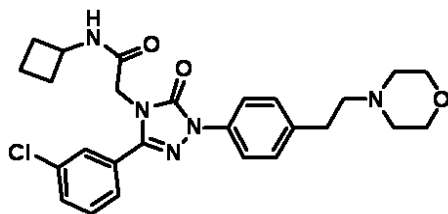
MS (ESI pos.) m/z : 514([M+H]⁺).

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 (参考例 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】

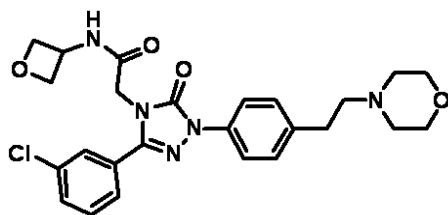
MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

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]⁺).

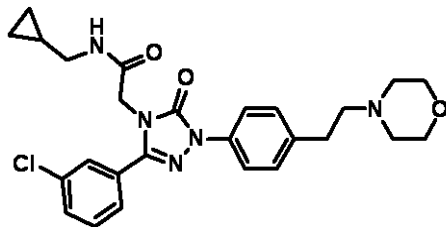
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.4 Hz), 4.41 (2 H, s), 4.56 (2 H, t, J=6.6 Hz), 4.92 (2 H, t, J=7.3 Hz), 5.03 - 5.09 (1 H, m), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.47

- 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 - 4 H - 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)

【 0 4 3 3 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 4 3 4 】

MS (ESI pos.) m/z : 496([M+H]⁺).

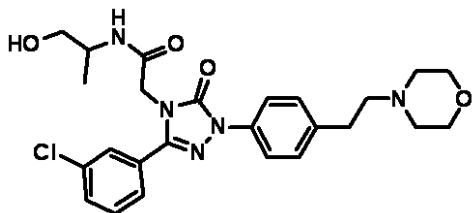
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) ; 0.20 - 0.25 (2 H, m), 0.50 - 0.55 (2 H, m), 0.94 - 1.01 (1 H, m), 2.49 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.17 (2 H, dd, J=7.1, 5.7 Hz), 3.75 (4 H, t, J=4.4 Hz), 4.40 (2 H, s), 6.67 - 6.75 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 7.45 - 7.55 (2 H, m),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

20

実施例 A d - 2 0 : 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)

【 0 4 3 5 】

【 化 1 7 1 】



30

【 0 4 3 6 】

MS (ESI pos.) m/z : 500([M+H]⁺).

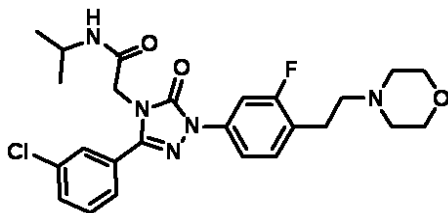
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (ppm) ; 0.97 (3 H, d, J=6.6 Hz), 2.40 - 2.46 (4 H, m), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.74 - 2.80 (2 H, m), 3.16 - 3.22 (1 H, m), 3.26 - 3.31 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (4 H, m), 3.67 - 3.76 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 4.71 (1 H, t, J=5.6 Hz), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.55 - 7.61 (1 H, m), 7.63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

40

・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 - 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 3 7 】

【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 (8 0 m g)、参考例 P - R 1 - 1 (8 2 m g)、ヨウ化銅 (5 2 m g)、リン酸三カリウム (1 1 5 m g)、*trans* - (1 R , 2 R) - N , N ' - ビスメチル - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン (0 . 0 4 m l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m l) 懸濁液を外温 8 0 にて 2 日間攪拌した。放冷後、2 0 % アンモニア水を加え、トルエン (1 0 % E t O A c 含有) 抽出し、 Na_2SO_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 (SNAP Cartridge KP - NH 2 8 g、移動相 : *n* - Hexane / CHCl_3 = 8 0 / 2 0 ~ 0 / 1 0 0 ; *v* / *v*) にて精製し、得られた化合物を混合溶媒中 (*n* - Hexane / E t O A c = 6 / 1 ; *v* / *v*) にて洗浄後固体を濾取し、表題化合物 (3 m g、無色粉体) を得た。

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) (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 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

実施例 A d - 7 と同様の手法により、以下の化合物を合成した。

・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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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)

・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 - ブロモフェニル) エチル] モルホリン から合成)

・実施例 B d - 3 : N - t e r t - ブチル - 2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [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)

・実施例 B d - 4 : 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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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)

・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 - アザピシクロ [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 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - メチルピペラジン から合成)

・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 - ブロモフェニル) 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 - アザピシクロ [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 -

10

20

30

40

50

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

【 0 4 3 9 】

【 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] ⁺).
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] ⁺).
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] ⁺).
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] ⁺).
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] ⁺).
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] ⁺).

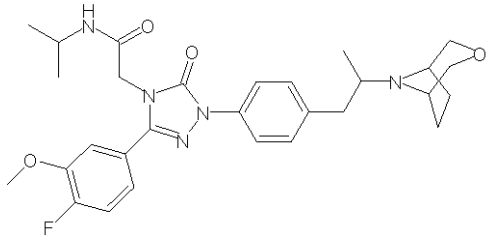
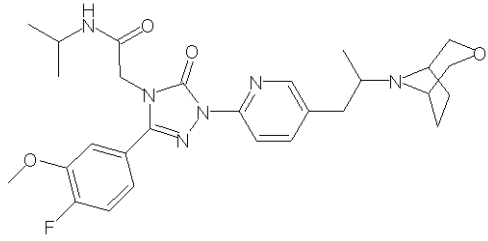
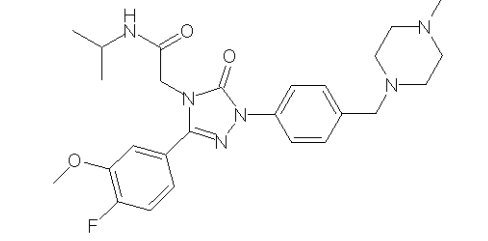
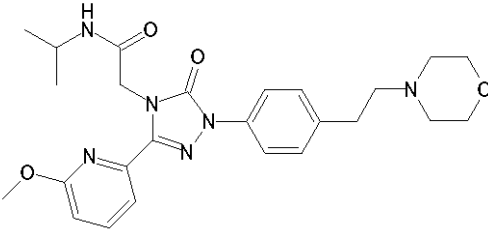
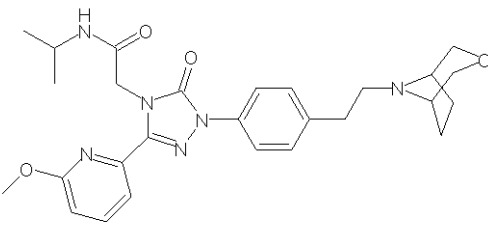
【 0 4 4 0 】

【表 2 - 2】

Ad-14		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.93 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.20 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.77 - 1.86 (1 H, m), 1.88 - 2.00 (3 H, m), 2.46 (1 H, dd, J=13.4, 8.9 Hz), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 3.00 (1 H, dd, J=13.4, 3.5 Hz), 3.32 - 3.37 (1 H, m), 3.43 - 3.48 (1 H, m), 3.53 - 3.59 (2 H, m), 3.78 (2 H, dd, J=10.3, 4.5 Hz), 4.06 - 4.14 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.36 - 6.43 (1 H, m), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.46 - 7.51 (1 H, m), 7.51 - 7.55 (1 H, m), 7.74 - 7.78 (1 H, m), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz)	524([M+H] ⁺).
Ad-15		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.00 (3 H, d, J=6.6 Hz), 1.18 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.51 - 2.58 (3 H, m), 2.60 - 2.66 (2 H, m), 2.75 - 2.82 (1 H, m), 2.93 (1 H, dd, J=13.6, 6.2 Hz), 3.66 - 3.74 (4 H, m), 4.07 - 4.13 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.26 (1 H, d, J=6.2 Hz), 7.44 - 7.48 (1 H, m), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.67 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.75 (1 H, dd, J=8.9, 1.4 Hz), 7.89 (1 H, t, J=1.7 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.42 (1 H, d, J=2.1 Hz)	499([M+H] ⁺).
Ad-16		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.91 (3 H, d, J=5.8 Hz), 1.18 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.75 - 1.83 (1 H, m), 1.88 - 1.97 (3 H, m), 2.56 - 2.64 (2 H, m), 2.84 - 2.90 (1 H, m), 3.28 (1 H, d, J=5.4 Hz), 3.41 (1 H, br. s.), 3.51 - 3.58 (2 H, m), 3.70 - 3.78 (2 H, m), 4.06 - 4.14 (1 H, m), 4.36 (2 H, s), 6.26 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.47 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 7.73 - 7.77 (1 H, m), 7.89 (1 H, t, J=1.7 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1 H, d, J=2.1 Hz)	525([M+H] ⁺).
Ia-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.19 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.65 (2 H, m), 2.81 - 2.87 (2 H, m), 3.16 (3 H, s), 3.75 (4 H, t, J=4.3 Hz), 4.04 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.41 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.12 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=7.4 Hz), 8.43 (1 H, s)	528([M+H] ⁺).
Bd-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.94 (3 H, d, J=5.8 Hz), 1.37 (9 H, s), 1.77 - 1.87 (1 H, m), 1.88 - 2.00 (3 H, m), 2.42 - 2.49 (1 H, m), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.97 - 3.03 (1 H, m), 3.32 - 3.37 (1 H, m), 3.43 - 3.48 (1 H, m), 3.53 - 3.59 (2 H, m), 3.74 - 3.81 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.46 (1 H, br. s.), 7.07 - 7.11 (1 H, m), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.34 - 7.36 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.42 - 7.47 (1 H, m), 7.95 (2 H, d, J=8.3 Hz)	534([M+H] ⁺).
Bd-4		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.92 (3 H, d, J=5.8 Hz), 1.37 (9 H, s), 1.75 - 1.84 (1 H, m), 1.89 - 1.97 (3 H, m), 2.56 - 2.64 (2 H, m), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 3.27 - 3.32 (1 H, m), 3.39 - 3.45 (1 H, m), 3.52 - 3.60 (2 H, m), 3.70 - 3.80 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.32 (2 H, s), 6.27 - 6.34 (1 H, m), 7.06 - 7.11 (1 H, m), 7.34 - 7.37 (1 H, m), 7.37 - 7.45 (2 H, m), 7.68 - 7.72 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.44 (1 H, d, J=2.1 Hz)	535([M+H] ⁺).

【 0 4 4 1 】

【表 2 - 3】

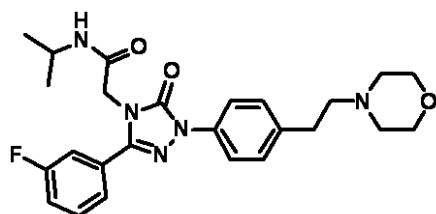
Cd-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.94 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.20 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.78 - 1.87 (1 H, m), 1.88 - 1.99 (3 H, m), 2.43 - 2.50 (1 H, m), 2.53 - 2.61 (1 H, m), 2.97 - 3.03 (1 H, m), 3.32 - 3.37 (1 H, m), 3.43 - 3.48 (1 H, m), 3.53 - 3.59 (2 H, m), 3.77 (2 H, dd, J=10.7, 5.0 Hz), 4.01 (3 H, s), 4.05 - 4.12 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.62 - 6.69 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.25 - 7.29 (2 H, m), 7.40 (1 H, ddd, J=8.4, 4.2, 2.3 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.3 Hz)	538([M+H] ⁺).
Cd-3		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 0.92 (3 H, d, J=5.8 Hz), 1.20 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.74 - 1.85 (1 H, m), 1.88 - 1.98 (3 H, m), 2.56 - 2.67 (2 H, m), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 3.26 - 3.32 (1 H, m), 3.39 - 3.44 (1 H, m), 3.51 - 3.60 (2 H, m), 3.70 - 3.79 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 6.44 - 6.52 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=10.7, 8.3 Hz), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 7.69 - 7.74 (1 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.44 (1 H, d, J=2.1 Hz)	539([M+H] ⁺).
Cd-4		¹ H-NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm); 0.97 - 1.02 (6 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.26 - 2.43 (8 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.74 - 3.82 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.38 (2 H, s), 7.24 - 7.29 (1 H, m), 7.37 - 7.43 (3 H, m), 7.46 - 7.49 (1 H, m), 7.88 - 7.93 (2 H, m), 8.16 - 8.22 (1 H, m)	497([M+H] ⁺).
Ja-1		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.47 - 2.69 (6 H, m), 2.81 - 2.91 (2 H, m), 3.71 - 3.81 (4 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.01 - 4.10 (1 H, m), 5.03 (2 H, s), 5.62 - 5.71 (1 H, m), 6.81 - 6.88 (1 H, m), 7.31 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.67 - 7.74 (1 H, m), 7.75 - 7.81 (1 H, m), 7.99 (2 H, d, J=8.7 Hz)	481([M+H] ⁺).
Ja-2		¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) ; 1.08 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.82 - 2.00 (4 H, m), 2.47 - 2.61 (2 H, m), 2.75 - 2.88 (2 H, m), 3.03 - 3.16 (2 H, m), 3.50 - 3.58 (2 H, m), 3.68 - 3.81 (2 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.01 - 4.10 (1 H, m), 5.03 (2 H, s), 5.64 - 5.71 (1 H, m), 6.79 - 6.89 (1 H, m), 7.32 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.68 - 7.75 (1 H, m), 7.75 - 7.80 (1 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.3 Hz)	507([M+H] ⁺).

【 0 4 4 2 】

・実施例 F a - 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 】

10

20

30

40

50

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 - プロモ - 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 時間半撈拌した。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 C a r t r i d g e H P - S i L 2 5 g、移動相 : $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 99 / 1 / 0.1 \sim 95 / 5 / 0.5 ; v / v / v$)、(S N A P C a r t r i d g e H P - S i L 5 0 g、移動相 : $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 99 / 1 / 0.1 \sim 95 / 5 / 0.5 ; v / v / v$) 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 時間撈拌した後、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。

10

MS (ESI pos.) m/z : 468([M+H]⁺).

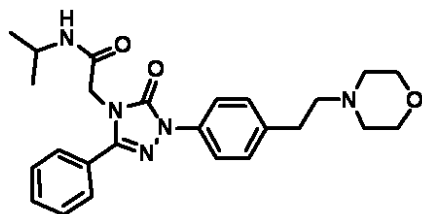
¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (ppm) ; 1.18 (6 H, d, J=6.4 Hz), 2.53 (4 H, br. s.), 2.59 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=4.8 Hz), 4.09 (1 H, dq, J=14.2, 6.6 Hz), 4.36 (2 H, s), 6.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1 H, td, J=8.0, 5.5 Hz), 7.60 (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

20

【 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 Me O H (2 m l) の混合物を水素雰囲気下で一晩撈拌した。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。

30

MS (ESI pos.) m/z : 450([M+H]⁺).

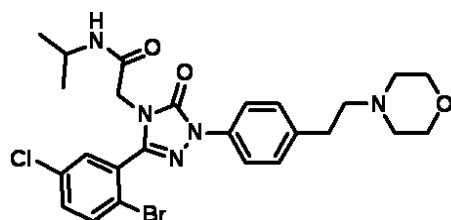
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) (ppm) ; 0.99 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.43 (4 H, br. s.), 2.51 - 2.56 (2 H, m), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 3.52 - 3.65 (4 H, m), 3.70 - 3.85 (1 H, m), 4.35 (2 H, s), 7.35 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.48 - 7.61 (3 H, m), 7.64 - 7.72 (2 H, m), 7.82 - 7.95 (2 H, m), 8.08 - 8.22 (1 H, m).

・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

40

【 0 4 4 7 】

【 化 1 7 5 】



50

【 0 4 4 8 】

参考例 P - Q 1 で得られた化合物 (1 . 1 0 g)、無水 K_2CO_3 (6 5 6 m g) の DMF (2 2 m l) 懸濁液に、2 - ブロモ - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド (4 7 0 m g) を加え、室温下 1 6 . 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 5 0 g、移動相 : $CHCl_3 / MeOH / NH_4OH = 9 9 / 1 / 0 . 1 \sim 9 5 / 5 / 0 . 5 ; v / v / v$) にて 2 回精製し、得られた固体を混合溶媒 (1 5 m l、 $EtOAc / n - Hexane = 1 / 6 ; v / v$) 中室温下攪拌した後固体を濾取後乾燥し、表題化合物 (7 4 9 m g、無色固体) を得た。

10

MS (ESI pos.) m/z : 562, 564 ($[M+H]^+$).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (ppm) ; 1.11 (6 H, d, $J=6.6$ Hz), 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).

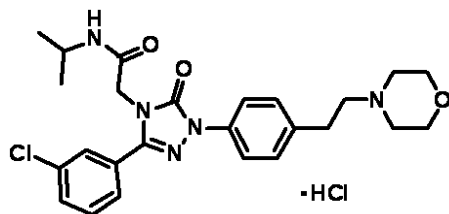
・実施例 A a - 1 5 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] フェニル } - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド塩

酸塩

20

【 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 (5 5 0 m g) 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 Et_2O にて洗浄し、固体を濾取して、表題化合物 (5 7 5 m g、無色固体) を得た。

30

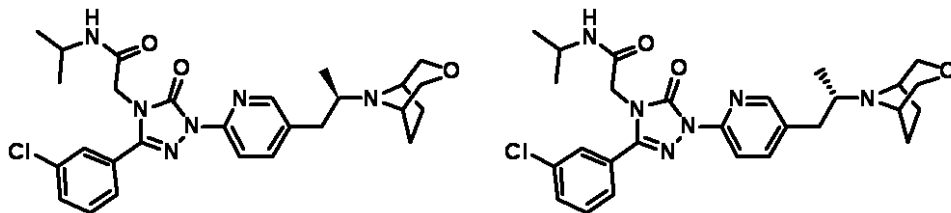
1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) (ppm) ; 1.00 (6 H, d, $J=6.5$ Hz), 3.03 - 3.16 (4 H, m), 3.34 - 3.41 (2 H, m), 3.45 - 3.55 (2 H, m), 3.71 - 3.82 (3 H, m), 3.97 - 4.04 (2 H, m), 4.39 (2 H, s), 7.42 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.57 - 7.62 (1 H, m), 7.64 - 7.70 (2 H, m), 7.72 - 7.75 (1 H, m), 7.96 (2 H, d, $J=8.2$ 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

40

【 0 4 5 1 】

【化 1 7 7】



【 0 4 5 2】

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

< 分取条件 >

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 : [α]_D²⁷ = -2.26° (c = 0 . 2、MeOH)

Retention Time : 13.486min

MS (ESI pos.) m/z : 525 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (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 : [α]_D²⁸ = +1.94° (c = 0 . 2、MeOH)

Retention Time : 16.008min

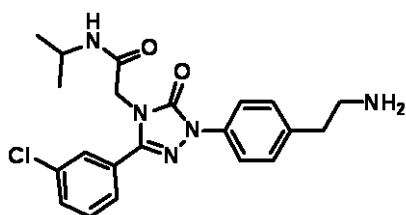
MS (ESI pos.) m/z : 525 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) (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

【 0 4 5 3】

【化 1 7 8】



【 0 4 5 4】

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

10

20

30

40

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 (3 7 m g 、無色固体) を得た。

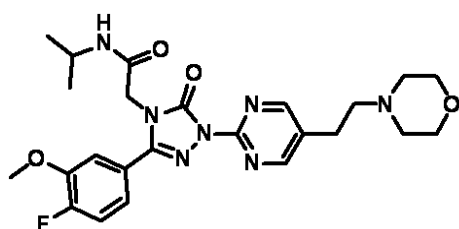
MS (ESI pos.) m/z : 414([M+H]⁺).

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

【 0 4 5 5 】

【 化 1 7 9 】



【 0 4 5 6 】

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 (3 5 m g) を用いて、メシル体を得た。

【 0 4 5 7 】

実施例 A a - 1 と同様の手法により、得られたメシル体から表題化合物 (1 5 m g 、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).

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

・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

・実施例 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 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 C a - 2 3 : 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 C a - 2 4 : 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 C a - 2 5 : 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 C a - 2 6 : 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 C a - 2 7 : 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 C a - 6 から C a - 2 7 の L C M S (条件 2 - 1 または条件 2 - 2) の R e t e n t i o n T i m e、M S の測定結果を表 3 - 1 ~ 表 3 - 3 に示す。

【 0 4 5 8 】

10

20

【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

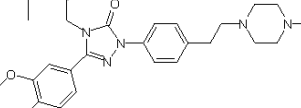
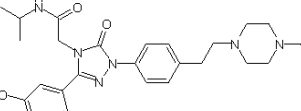
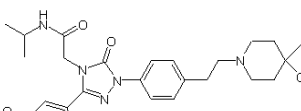
【 0 4 5 9 】

【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

【 0 4 6 0 】

【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

10

【 0 4 6 1 】

試験例 1

・ V 1 b 受容体結合試験

293FT細胞（インビトロジェン）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（pH7.4、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（pH7.4、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（pH7.4、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 $[^3\text{H}]$ 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化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。

20

30

40

【 0 4 6 2 】

【表 4】

表4 V1b binding

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
Aa-1	8.6	Da-4	12	Bd-4	0.44
Aa-6	56	Da-5	2.5	Ca-6	10~100
Aa-7	34	Da-6	4.4	Ca-7	10~100
Aa-8	4.1	Db-1	16	Ca-8	<10
Aa-9	18	Db-2	7.1	Ca-9	10~100
Aa-10	4.7	Db-3	10	Ca-10	100~1000
Aa-11	37	Db-4	2.9	Ca-11	10~100
Aa-13	20	Ea-2	48	Ca-12	100~1000
Ab-2	41	Fa-1	46	Ca-13	100~1000
Ab-4	20	Ga-1	114	Ca-14	100~1000
Ab-5	8.6	Ad-7	3.8	Ca-15	10~100
Ac-2	79	Ad-8	1.5	Ca-16	10~100
Ad-1	2.5	Ad-9	2.3	Ca-17	100~1000
Ad-2	15	Ad-10	1.3	Ca-18	10~100
Ad-3	55	Ad-13	2.9	Ca-19	100~1000
Ad-4	102	Ad-14	0.54	Ca-20	10~100
Ad-5	97	Ad-15	5.1	Ca-21	10~100
Ad-6	62	Ad-16	0.92	Ca-22	10~100
Ba-2	19	Ad-17	3.5	Ca-23	10~100
Ca-1	26	Ad-18	2.6	Ca-24	10~100
Ca-2	10	Ba-3	9.4	Ca-25	100~1000
Ca-3	6.0	Bd-1	4.1	Ca-26	100~1000
Ca-5	4.4	Bd-2	3.6	Ca-27	100~1000
Cb-2	17	Ia-1	46	Cd-1	166
Cb-4	8.6	Ad-19-1	0.59	Cd-2	0.51
Cb-5	16	Ad-19-2	17	Cd-3	0.55
Da-1	17	Ad-20	96	Cd-4	863
Da-2	4.3	Ad-21	365	Ja-1	16
Da-3	32	Bd-3	0.21	Ja-2	20

【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 96 well ポリドリジンコーティング黒プレートにて、1 well 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% Pluronic 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 1

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（ $1 \times \text{HBSS}$ 、 10 mmol/L HEPES 、 0.1% ウシ血清アルブミン、 1.25 mmol/L Probenecid 、 $\text{pH } 7.4$ ）を加え、 CO_2 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、 $0.1 \text{ nmol/L} \sim 1 \mu\text{mol/L}$ となる。インキュベーション後、 FDSS （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 となるように添加した。この濃度は、 AVP による最大反応の $70 \sim 80\%$ 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（ IC_{50} 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可能となる。

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 2 4 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 2 4 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 2 4 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 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

審査官 長岡 真

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 4 3 7 9 1 (W O , A 1)
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. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 5 5 5
A 6 1 P 2 5 / 0 0
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)