(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年6 月10 日 (10.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/048363 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 401/04, 401/06, 401/14, 487/04, 513/04, A61K 31/4188, 31/429, 31/437, 31/454, 31/4985, 31/55, 31/455, A61P 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014793

(22) 国際出願日: 2003 年11 月20 日 (20.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-338939
2002 年11 月22 日 (22.11.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保 恵司 (KUBO,Keiji) [JP/JP]; 〒562-0044 大阪府 箕面市 半町４丁目１２−２５−２０２ Osaka (JP). 黒板 孝信 (KUROITA,Takanobu) [JP/JP]; 〒576-0016 大阪府 交野市 星田４丁目１０−１３−３０２ Osaka (JP). 今枝 泰宏 (IMAEDA,Yasuhiro) [JP/JP]; 〒663-8003 兵庫県 西宮市 上大市４丁目２１−２３−３０６ Hyogo (JP). 川村 正起 (KAWAMURA,Masaki) [JP/JP]; 〒563-0024 大阪府 池田市 鉢塚３丁目５−２１Ｃ Osaka (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI,Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町２丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

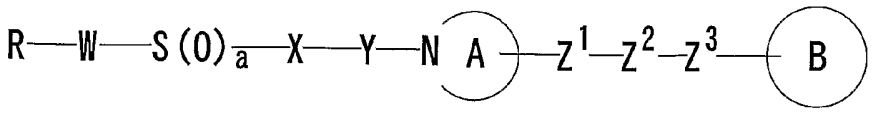
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE

(54) 発明の名称: イミダゾール誘導体、その製造法および用途



(I)

(57) Abstract: An imidazole derivative represented by the formula (I): (I) wherein R represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group; W represents a bond or optionally substituted divalent chain hydrocarbon group; X represents an optionally substituted divalent hydrocarbon group; Y represents -CO-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, or a bond; ring A represents an optionally substituted pyrrolidine ring, optionally substituted piperidine ring, or optionally substituted perhydroazepine ring; Z^1 and Z^3 each independently represents a bond or optionally substituted divalent chain hydrocarbon group; Z^2 represents -N(R^1)-, -O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -CO-, -CH(R^1)-, or a bond; ring B represents an optionally substituted imidazole ring, provided that a substituent of the imidazole ring represented by B may be bonded to R^1 to form an optionally substituted ring; and a is 0, 1, or 2. The imidazole derivative is useful as a therapeutic agent for thrombosis.

[続葉有]

WO 2004/048363 A1

(57) 要約:

血栓症治療薬として有用な、式（Ｉ）

〔式中、Ｒは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Ｗは結合手または置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、Ｘは置換されていてもよい２価の炭化水素基を示し、Ｙは-CO-, -S(O)-, $-S(O)_2-$または結合手を示し、環Ａは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z^1およびZ^3はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、Z^2は $-N(R^1)-$, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -CO-, $-CH(R^1)-$ または結合手を示し、環Ｂは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Ｂにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR^1とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、ａは０，１または２を示す。〕で表されるイミダゾール誘導体を提供する。

明細書

イミダゾール誘導体、その製造法および用途

技術分野

本発明は活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規イミダゾール誘導体、その製造方法および用途に関する。

背景技術

心筋梗塞、脳血栓症等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、ＦＸａ阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

これまで、ＦＸａ阻害作用を有する化合物が、例えば、特開平７－１１２９７０号公報、特開平５－２０８９４６号公報、国際公開第９６／１６９４０号パンフレット、国際公開第９６／４０６７９号パンフレット、国際公開第９６／１００２２号パンフレット、国際公開第９７／２１４３７号パンフレット、国際公開第９９／２６９１９号パンフレット、国際公開第９９／３３８０５号パンフレット、国際公開第００／０９４８０号パンフレット、国際公開第０１／４４１７２号パンフレット、国際公開第０２／０６２３４号パンフレット、米国特許出願公開第２００２／００４５６１６号パンフレットおよびジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー，１９９８年，第４１巻，ｐ．３３５７等に開示されている。

発明の目的

従来のＦＸａ阻害剤と比べて、薬効、経口吸収性、作用持続性などに優れ、かつ副作用の少ない、血栓症治療薬として有用な新規化合物の開発が望まれている。

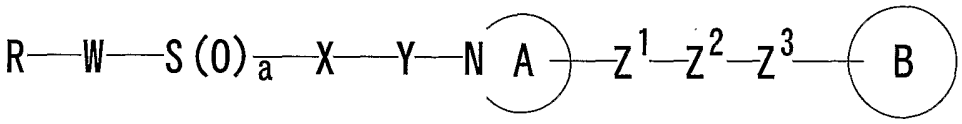
発明の概要

本発明者らは、ＦＸａに対し選択性が高く強力な阻害作用を有するイミダゾール誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌の予防および治療に有用であると考えて、鋭意研究を重ねてきた。

その結果、下記式（Ｉ）で表される新規イミダゾール誘導体またはその塩〔以下、化合物（Ｉ）と称することがある〕が選択的で強力なＦＸａ阻害作用を有し、より安全性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

（１）式（Ｉ）



(I)

〔式中、Ｒは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Ｗは結合手または置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、Ｘは置換されていてもよい２価の炭化水素基を示し、Ｙは-CO-, -S(O)-, $-S(O)_2-$または結合手を示し、環Ａは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z^1およびZ^3はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、Z^2は $-N(R^1)-$, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -CO-, $-CH(R^1)-$ または結合手（R^1は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す）を示し、環Ｂは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Ｂにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR^1とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、ａは０，１または２を示す。〕で表される化合物またはその塩；

（２）前記（１）記載の化合物のプロドラッグ；

（３）Ｒが置換されていてもよいアリール基である前記（１）記載の化合物；

（４）Ｒがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいインドリルである前記（１）記載の化合物；

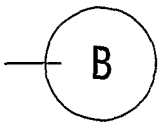
（５）Ｗが結合手である前記（１）記載の化合物；

（６）Ｘが置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基である前記（１）記載の化合物；

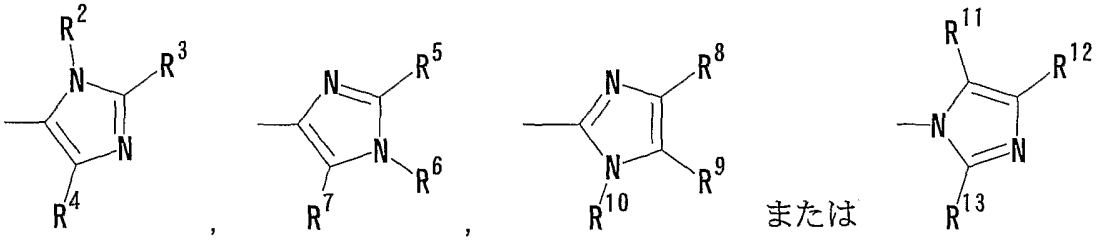
（７）Ｙが-CO-である前記（１）記載の化合物；

（８）環Ａが置換されていてもよいピペリジン環である前記（１）記載の化合物；

（９）式

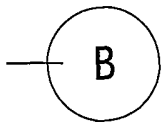


が、式

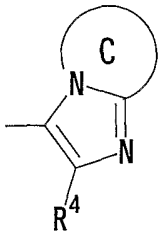


〔式中、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^2とR^3、R^5とR^6、R^6とR^7、R^8とR^9、R^9とR^{10}またはR^{11}とR^{12}とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕である前記（１）記載の化合物；

（１０）式



が、式

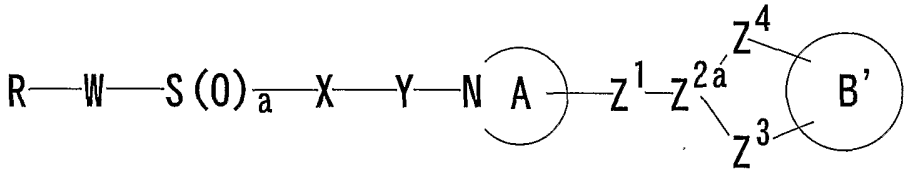


〔式中、環Ｃは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記（９）記載と同意義を示す。〕である前記（１）記載の化合物；

（１１）環Ｂにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とＲ^{1}とが環を形成していない前記（１）記載の化合物；

（１２）Ｚ^{2}が -N(R^{1})- または -CH(R^{1})-（Ｒ^{1}は前記（１）記載と同意義を示す。）であり、環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とＲ^{1}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している前記（１）記載の化合物；

（１３）式（Ｉ）が、式（Ｉａ）



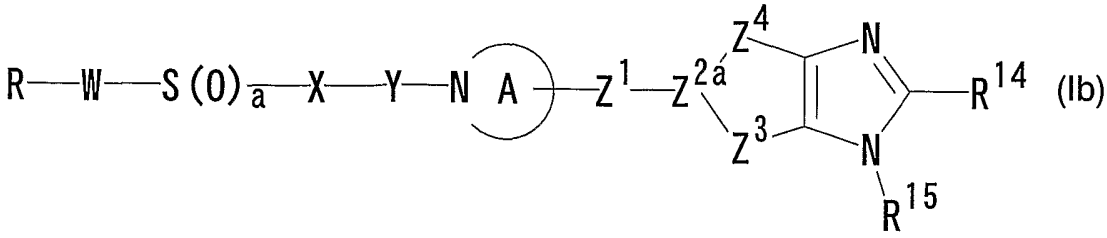
(Ia)

〔式中、環Ｂ’はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示し、Ｚ^{2a}はＮまたはＣＨを示し、Ｚ^{4}は置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕である前記（１）記載の化合物；

（１４）Ｚ^{2a}が窒素原子である前記（１３）記載の化合物；

（１５）Ｚ^{3}およびＺ^{4}がそれぞれ独立してオキソ基で置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基である前記（１３）記載の化合物；

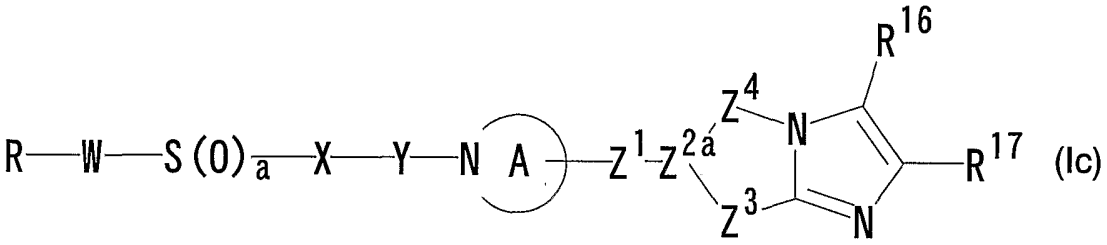
（１６）式（Ｉ）が、式（Ｉｂ）



(Ib)

〔式中、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{14}とR^{15}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記（1）または（１３）記載と同意義を示す。〕である前記（1）記載の化合物；

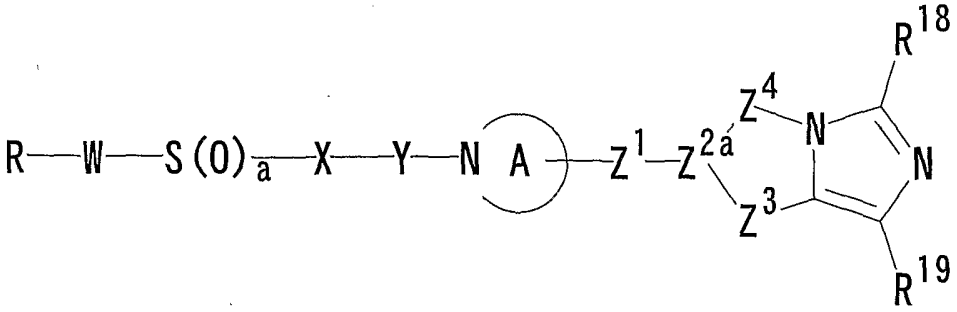
（１７）式（I）が、式（Ｉｃ）



(Ic)

〔式中、R^{16}およびR^{17}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{16}とR^{17}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記（1）または（１３）記載と同意義を示す。〕である前記（1）記載の化合物；

（１８）式（I）が、式（Ｉｄ）



(Id)

〔式中、R^{18}およびR^{19}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は（１）または（１３）記載と同意義を示す。〕である前記（１）記載の化合物；

（１９）ａが２である前記（１）記載の化合物；

（２０）7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)

スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、4-(アセチルアミノ)ブタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オンからなる群から選ばれた化合物またはその塩；

（２１）前記（１）または（２）記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

（２２）抗血液凝固剤である前記（２１）記載の医薬；

（２３）活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤である前記（２１）記載の医薬；

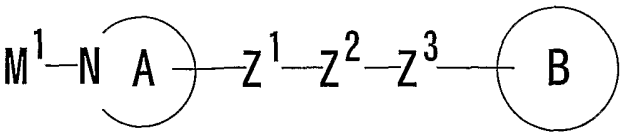
（２４）心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療剤である前記（２１）記載の医薬；

（２５）エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症または深部静脈血栓症の二次発症の予防・治療剤である前記（２１）記載の医薬；

（２６）式（ＩＩ）

$$R—W—S(O)_a—X—Y—L^1 \qquad (II)$$

〔式中、L^1は脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式（III）



(III)

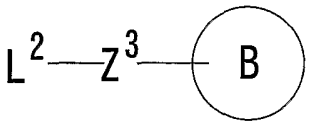
〔式中、M^1は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（ＩＶ）



(IV)

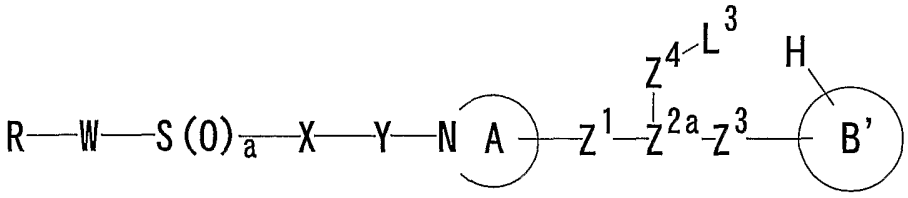
〔式中、M^2は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式（Ｖ）



(V)

〔式中、L^2は脱離基またはホルミル基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

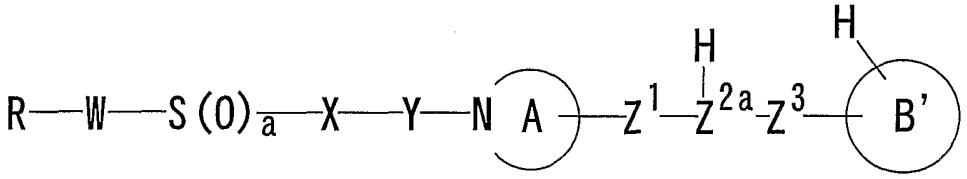
式（Ｉｅ）



(Ie)

〔式中、L^3は脱離基を、他の記号は前記（１）または（１３）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に塩基を反応させるか；

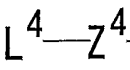
式（Ｉｆ）



(If)

〔式中の記号は前記（１）または（１３）記載と同意義を示す。〕で表される化

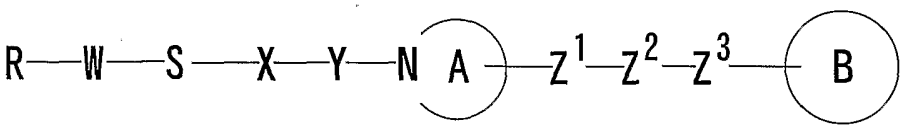
合物又はその塩と、式（ＶＩ）



(VI)

〔式中、Ｌ^{4}およびＬ^{4}'はそれぞれ脱離基を示し、他の記号は前記（１３）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（Ｉｇ）



(Ig)

〔式中の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を酸化することを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または／および脱保護反応に付すことを特徴とする前記（１）記載の化合物の製造法；

（２７）前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

（２８）前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第Ｘ因子の阻害方法；

（２９）前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療方法；

（３０）血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

（３１）活性化血液凝固第Ｘ因子阻害のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

（３２）心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；などに関する。

前記式中、Ｒは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（好ましくは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基）を示す。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」としては、例えば、脂環式炭化水素基、アリール基等が挙げられ、なかでもアリール基等が好ましい。

環状の炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC_{3-9}シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、２－シクロペンテン－１－イル、３－シクロペンテン－１－イル、２－シクロヘキセン－１－イル、３－シクロヘキセン－１－イル、１－シクロブテン－１－イル、１－シクロペンテン－１－イル、１－シクロヘキセン－１－イル、１－シクロヘプテン－１－イル等のC_{3-9}シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば、２，４－シクロペンタジエン－１－イル、２，４－シクロヘキサジエン－１－イル、２，５－シクロヘキサジエン－１－イル等のC_{4-6}シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

環状の炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC_{6-14}アリール基等が好ましく、中でもフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル等が特に好ましい。

また、環状の炭化水素基の例としては、１，２－ジヒドロナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基を構成する環から選ばれる同一または異なった２～３個の環（好ましくは２種以上の環）の縮合から誘導される二環式または三環式炭化水素基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1，2，3－オキサジアゾリル、1，2，4－オキサジアゾリル、1，3，4－オキサジアゾリル、フラザニル、1，2，3－チアジアゾリル、1，2，4－チアジアゾリル、1，3，4－チアジアゾリル、1，2，3－トリアゾリル、1，2，4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H－インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1，2－ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1，2－ベンゾイソチアゾリル、1H－ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、α－カルボリニル、β－カルボリニル、γ－カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1，2－b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1，5－a〕ピリジル、イミダゾ〔1，2－a〕ピリジル、イミダゾ〔1，5－a〕ピリジル、イミダゾ〔1，2－b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1，2－a〕ピリミジニル、1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕ピリジル、1，2，4－トリアゾロ〔4，3－b〕ピリダジニル等の8～16員（好ましくは、8～12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは、1個）と縮合

した複素環または前記した５ないし６員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環２～３個（好ましくは、２個）が縮合した複素環、より好ましくは前記した５ないし６員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾ〔ｂ〕チエニル、ベンゾピラニル等）等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の３～８員（好ましくは５～６員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、１，３－ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基１～２個(好ましくは、１個）がベンゼン環１～２個（好ましくは、１個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基１～２個（好ましくは、１個）が前記した５ないし６員の芳香族単環式複素環基の複素環１～２個（好ましくは、１個）と縮合した複素環基、あるいは１，２，３，４－テトラヒドロキノリル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリル等のように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミドイル（例えば、式－Ｃ（Ｕ’）＝Ｎ－Ｕ［式中、ＵおよびＵ’はそれぞれ水素原子または置換基を示す（Ｕは好ましくは水素原子を示す）］で表される基等）、置換されていてもよいアミジノ（例えば、式－Ｃ（ＮＴ’Ｔ’’）＝Ｎ－Ｔ［式中、Ｔ，Ｔ’およびＴ’’はそれぞれ水素原子または置換基を示す（Ｔは好ましくは水素原子を示す）］で表される基等）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、

置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル、カルボン酸由来のアシル等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは１ないし３個）置換していてもよい。また、Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキソ基またはチオキソ基を有していてもよく、例えば、Ｒがベンゾピラニルである場合、Ｒはベンゾ－α－ピロニル、ベンゾ－γ－ピロニルなどを形成していてもよい。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」における「アリール」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC_{6-14}アリール等が挙げられる。ここで、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC_{1-6}アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC_{1-6}アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等のC_{2-6}アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC_{2-6}アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC_{1-6}アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、５ないし６員の芳香族単環式複素環基（例、ピリジニルなど）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、アシル（例、ホルミル、C_{2-6}アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）またはハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシカルボニルで置換されていてもよいカルバモイル基、１－アゼチジニルカル

ボニル、１－ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、１－ピペラジニルカルボニル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし３個置換していてもよい。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」としては、後述するＲで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」と同様の基などが挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における「アルキル」としては、例えば、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、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－メチルプロピル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、等のC_{1-6}アルキル等が挙げられる。ここで、アルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルケニル」における「アルケニル」としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、２－メチルアリル、１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－エチル－１－ブテニル、２－メチル－２－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、

3－ペンテニル、4－ペンテニル、4－メチル－3－ペンテニル、1－ヘキセニル、2－ヘキセニル、3－ヘキセニル、4－ヘキセニル、5－ヘキセニル等のC_{2-6}アルケニル等が挙げられる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキニル」における「アルキニル」としては、例えば、エチニル、1－プロピニル、2－プロピニル、1－ブチニル、2－ブチニル、3－ブチニル、1－ペンチニル、2－ペンチニル、3－ペンチニル、4－ペンチニル、1－ヘキシニル、2－ヘキシニル、3－ヘキシニル、4－ヘキシニル、5－ヘキシニル等のC_{2-6}アルキニルが挙げられる。ここで、アルキニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル」における「シクロアルキル」としては、例えば、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C_{3-7}シクロアルキル等が挙げられる。ここで、シクロアルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル」における「シクロアルケニル」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC_{3-6}シクロアルケニル等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基と同様の基などが挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」における「アルキルスルフィニル」としては、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、プロパンスルフィニル、シクロプロパンスルフィニル、シクロペンタンスルフィニル、シクロヘキサンスルフィニル等の鎖状もしくは環状のC_{1-6}アルキルスルフィニル等などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における「アルキルスルホニル」としては、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、シクロプロパンスルホニル、シクロペンタンスルホニル、シクロヘキサンスルホニル等の鎖状もしくは環状のC_{1-6}アルキルスルホニル等などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいイミドイル」、「置換されていてもよいアミジノ」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ（例、

メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、２，２，２－トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、(2) C_{1-6}アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、バレロイル、ピバロイル等）、ベンゾイル、C_{1-6}アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等のアシル；該アシルは、C_{1-6}低級アルキル（例、メチル、エチル、ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル等）、C_{1-10}アシル（例、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ベンゾイル、パラクロロベンゾイル、4-メチルベンゾイル等）およびメタンスルホニルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアミノ、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニル、1-アセチル-4-ピペリジニル、1-プロピオニル-4-ピペリジニルなどで置換されていてもよい（例、2-アミノプロピオニル、2-ベンゾイルアミノプロピオニル、2-(2-オキソ-1-ピロリジニル）プロピオニル、2-(2-オキソ-1-ピペリジニル）プロピオニル、2-(1-アセチル-4-ピペリジニル）プロピオニル等）、(3) ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、２，２，２－トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、(4) 複素環基（Ｒで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ」における「アミノ」は、置換されていてもよいイミドイル（例、C_{1-6}アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、C_{1-6}アルコキシイミドイル、C_{1-6}アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、１～２個のC_{1-6}アルキルで置換されていてもよいアミノなどで置換されていてもよく、また、２個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノとしては、例えば、１－アゼチジニル、１－ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、１－ピ

ペラジニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC_{7-10}アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル等のC_{6-10}アリール等）等を有していてもよい1－ピペラジニル、1－ピロリル、1－イミダゾリル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、遊離のカルボキシルのほか、例えば、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec－ブトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC_{1-6}アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC_{1-3}アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、1－ナフトキシカルボニル、2－ナフトキシカルボニル等のC_{7-12}アリールオキシカルボニル等が好ましい。

該「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC_{7-10}アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルコキシ－カルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、後述するN－モノ置換カルバモイルの置換基の例としてのアリール、アラルキルの置換基として挙げたものと同様の

ものが同様な数用いられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N－モノ置換カルバモイルおよびN,N－ジ置換カルバモイルが挙げられる。

「N－モノ置換カルバモイル」の置換基としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC_{2-6}アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC_{3-6}シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル等のC_{6-10}アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC_{7-10}アラルキル、好ましくはフェニル－C_{1-4}アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等のC_{8-10}アリールアルケニル、好ましくはフェニル－C_{2-4}アルケニル等）、複素環基（例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）、1～2個のC_{1-6}アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ［該アミノは、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC_{1-6}アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル、C_{1-6}－アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。］、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級ア

ルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば、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、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えば、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－ブトキシ等のC_{1-6}アルコキシ等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異なって１または２ないし３個（好ましくは１または２個）置換しているのが好ましい。

「N,N－ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に２個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N－モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、C_{3-6}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C_{7-10}アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル－C_{1-4}アルキル等）等が挙げられる。また、２個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば、１－アゼチジニルカルボニル、１－ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、１－ピペラジニルカルボニルおよび４位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC_{1-6}アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC_{7-10}アラルキル等）、アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル等のC_{6-10}アリール等）等を有していてもよい１－ピペラジニルカルボニル等の３～８員（好ましくは５～６員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいチオカル

バモイル」および「置換されていてもよいスルファモイル」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基と同様のものなどが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、前記した「N－モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC_{1-6}アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、パラトルエンスルホニル等のアシルが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N－モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC_{1-6}アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

Rとしては、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；またはハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基が好ましい。

なかでも、Rとしては、置換されていてもよいアリールが好ましく、なかでも、ハロゲン原子またはC_{2-4}アルケニル（好ましくは、ハロゲン原子）で置換されていてもよいアリール（好ましくは、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル等のC_{6-14}アリール等）が好ましい。

また、Ｒとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル等、さらに好ましくはインドリル）が好ましい。

とりわけ、Ｒとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルが好ましい。

前記式中、Ｗは結合手または置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示す。

Ｗで示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における「２価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等）、C_{2-6}アルケニレン（例えば、ビニレン、プロピレン、１-または２-ブテニレン、ブタジエニレン等）およびC_{2-8}アルキニレン（例えば、エチニレン、１-または２-プロピニレン、１-または２-ブチニレン等）等が挙げられる。

Ｗで示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、例えば、前記したＲで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられる。

Ｗとしては、例えば、結合手またはC_{1-6}アルケニレンなどが好ましく、なかでも、結合手がより好ましい。

前記式中、Ｘは置換されていてもよい２価の炭化水素基を示す。

Ｘで示される「置換されていてもよい２価の炭化水素基」における「２価の炭化水素基」としては、「２価の鎖状の炭化水素基」、「２価の環状の炭化水素基」、およびこれらの組み合わせからなる２価の炭化水素基などが挙げられる。

該「２価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、前記したＷで示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における「２価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

該「２価の環状の炭化水素基」としては、例えば、前記したＲで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」の任意の

水素原子を１個除去して形成される「２価の環状の炭化水素基」などが挙げられるが、なかでも２価のアリール基、とりわけフェニレン基などが好ましく、該フェニレン基としては、１，２－フェニレン、１，３－フェニレンまたは１，４－フェニレンなどが挙げられる。

Ｘで示される「置換されていてもよい２価の炭化水素基」としては、置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基または置換されていてもよいフェニレン基などが好ましく、なかでも置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基(特に、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン）が好ましい。

Ｘで示される「置換されていてもよい２価の炭化水素基」における置換基としては、前記したＲで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC_{1-6}アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等のC_{2-6}アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC_{2-6}アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC_{1-6}アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、C_{1-6}アルキルまたはアシル（例、ホルミル、C_{2-6}アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、パラトルエンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基等）またはオキソ基等が好ましく、これらの置換基は置換可能な任意の位置に１ないし３個置換していてもよい。

Ｘとしては、水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンなどが好ましく、なかでも水酸基で置換されていてもよいエチレン（とりわけ、Ｙに隣接する炭素原子が水酸基で置換されていてもよいエチレン）などが特に好ましく、その中でも無置換のエチレンが特に好ましい。

前記式中、Ｙは-CO-，$-S(O)-$，$-S(O)_2-$ または結合手を示す。

Ｙとしては-CO-が好ましい。

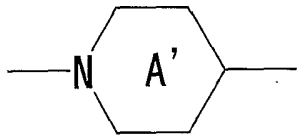
前記式中、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示す。

環Aで示される「置換されていてもよいピロリジン環」、「置換されていてもよいピペリジン環」および「置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。なかでも、（C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、水酸基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルで置換されていてもよい）C_{1-6}アルキル基、水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基およびオキソ基などが好ましい。

環Aとしては置換されていてもよいピペリジン環が好ましく、なかでも、式



が、式



〔式中、環A'は置換されていてもよい。〕であることがより好ましい。

前記式中、Z^1およびZ^3はそれぞれ独立しては結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示す。

Z^1およびZ^3でそれぞれ示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

Z^1およびZ^3でそれぞれ示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖

状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Z^1としては、結合手またはC_{1-6}アルキレンなどが好ましい。

Z^3としては、結合手またはC_{1-6}アルキレンなどが好ましい。

前記式中、Z^2は $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-CO-$, $-CH(R^1)-$ または結合手を示し、ここでR^1は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す。

R^1で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキルなどが挙げられる。

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルとしては、それぞれ、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」および「置換されていてもよいシクロアルケニル」おけるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルと同様の基などが挙げられる。

該アラルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチルなどのフェニル－C_{1-6}アルキル基および、例えば（1－ナフチル）メチル、2－（1－ナフチル）エチル、2－（2－ナフチル）エチルなどのナフチル－C_{1-6}アルキル基などのC_{7-16}アラルキル基などが挙げられる。

R^1で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R^1で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。

R^1で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R^1で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

また、R^1はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2－オキシド－1，3，2－ジオキサホスフィナン－2－イルなどの、環を形成していてもよい（モノ－もしくはジ－C_{1-4}アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

Z^2としては、$-N(R^1)-$、$-CO-$ または結合手などが好ましい。

環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示す。

該イミダゾール環が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基（ただし、オキソ基およびチオキソ基を除く）などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは、1ないし2個）置換していてもよい。

環Bにおけるイミダゾール環が置換基を有する場合、イミダゾール環が有する置換基とR^1とが互いに結合して「置換されていてもよい環」を形成していてもよく、該「置換されていてもよい環」における「環」は同素環または複素環のいずれであってもよい。

該「同素環または複素環」には、例えば、（i）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、および（ii）炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、

イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）などが挙げられる。

該「非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を１個ないし３個含む５ないし９員（好ましくは５または６員）の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環など）などが挙げられる。

該「環状炭化水素（同素環）」としては、３ないし１０員（好ましくは、５ないし９員、より好ましくは５または６員）の環状炭化水素などが挙げられ、例えば、ベンゼン、C_{3-10}シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、C_{3-10}シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）などが挙げられる。シクロアルケンとしては、C_{5-6}シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）などが好ましく、シクロアルカンとしてはC_{5-6}シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。

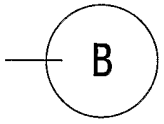
環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とR^1とが互いに結合して形成する「環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を１個ないし２個（好ましくは２個）含む５ないし９員（好ましくは５または６員）の非芳香族複素環が好ましく、なかでも、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピロール、テトラヒドロイミダゾールなどがより好ましい例として挙げられる。

環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とR^1とが互いに結合して形成す

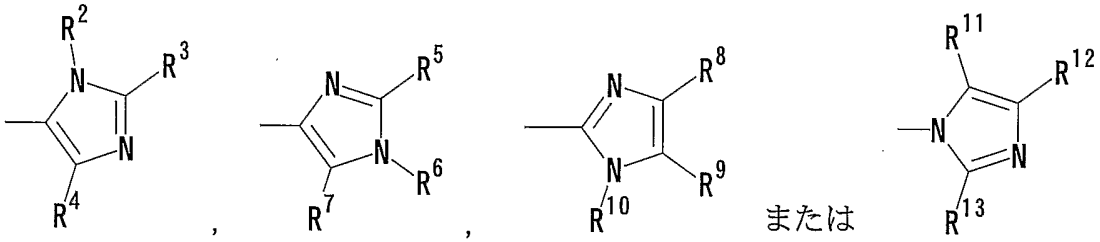
る「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、なかでも、水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、水酸基およびオキソ基などが好ましい。

環Bとしては、

式



が、式



〔式中、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^2とR^3、R^5とR^6、R^6とR^7、R^8とR^9、R^9とR^{10}またはR^{11}とR^{12}とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕であることが好ましい。

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、それぞれ、例えば、前記したR^1で示される「置換されていてもよい炭化水素基」

における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したR^1で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

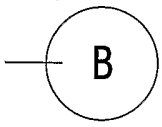
R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R^2とR^3、R^5とR^6、R^6とR^7、R^8とR^9、R^9とR^{10}またはR^{11}とR^{12}とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」にお

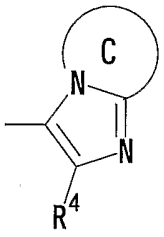
ける「環」としては、前記したＢ環における置換基とＲ^{1}とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したＲで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは、１ないし３個）置換していてもよい。

また、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}およびＲ^{13}はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－２－イルなどの、環を形成していてもよい（モノ－もしくはジ－Ｃ$_{1-4}$アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

環Ｂの好ましい態様として、例えば、式

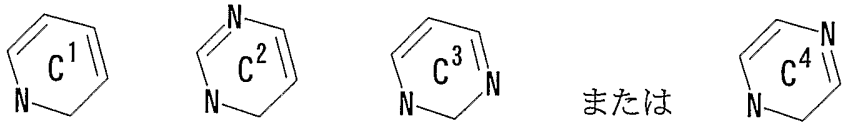


が、式

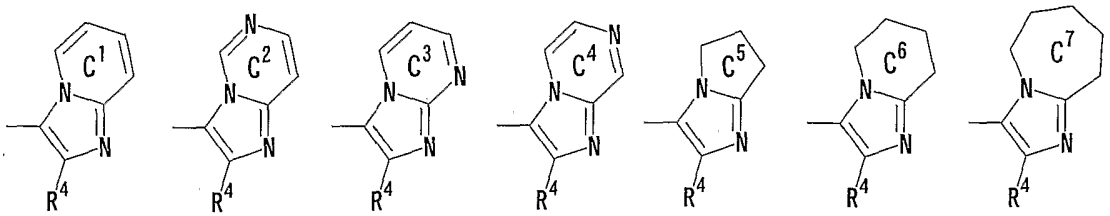


〔式中、環Ｃは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である場合などが挙げられる。

環Ｃで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、非芳香族含窒素複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピンなど）あるいはイミダゾール環と縮合して芳香族縮合含窒素複素環を形成しうる環（例えば、式



〔式中、環C^1、C^2、C^3およびC^4は置換されていてもよい。〕で表される環など）などが挙げられ、これらの環がイミダゾール環と縮合することにより、例えば、式



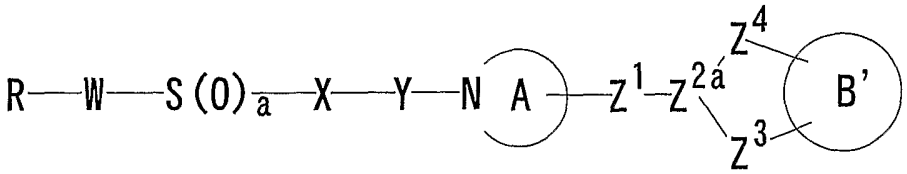
〔式中、環C^1、C^2、C^3、C^4、C^5、C^6およびC^7は置換されていてもよい。〕で表される縮合環などを形成しうる。

環Cで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基（および、環C^1、C^2、C^3、C^4、C^5、C^6およびC^7がそれぞれ有していてもよい置換基）としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは、１ないし３個）置換していてもよい。

式（Ｉ）で表される化合物の好ましい態様として、例えば、環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とR^1とが環を形成していない構造が挙げられる。

また、式（Ｉ）で表される化合物の好ましい態様として、例えば、Z^2が $-N(R^1)-$ または $-CH(R^1)-$（R^1は前記と同意義を示す。）であり、環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とR^1とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している構造が挙げられる。

式（Ｉ）で表される化合物の態様として、なかでも、式（Ｉ）が、式（Ｉａ）



(Ia)

〔式中、環Ｂ’はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示し、Z^{2a}はＮまたはＣＨを示し、Z^4は置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、

他の記号は前記と同意義を示す。〕であることが好ましい態様として挙げられる。

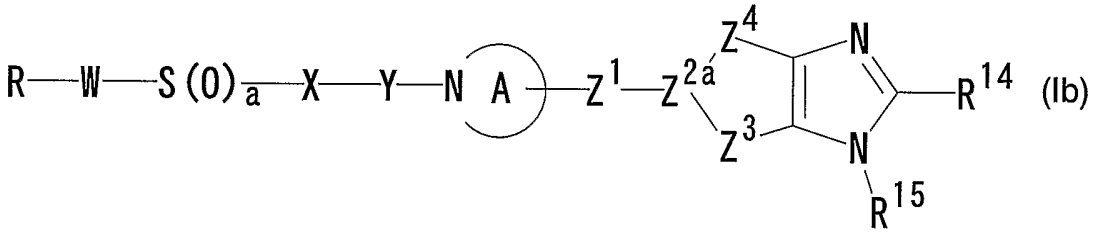
ここで、Z^{2a}としては窒素原子が好ましい。

Z^4で示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における「２価の鎖状の炭化水素基」としては、Wで示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における「２価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

Z^4で示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Z^3およびZ^4としては、それぞれ独立してオキソ基で置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基（好ましくはオキソ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン）が好ましい。

式（Ｉ）で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式（Ｉ）が、式（Ｉｂ）



〔式中、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{14}とR^{15}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げられる。

R^{14}およびR^{15}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したR^1で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素

基」が有していてもよい置換基としては、前記したR[1]で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R[14]およびR[15]で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R[14]およびR[15]で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。

R[14]およびR[15]で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R[14]およびR[15]で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

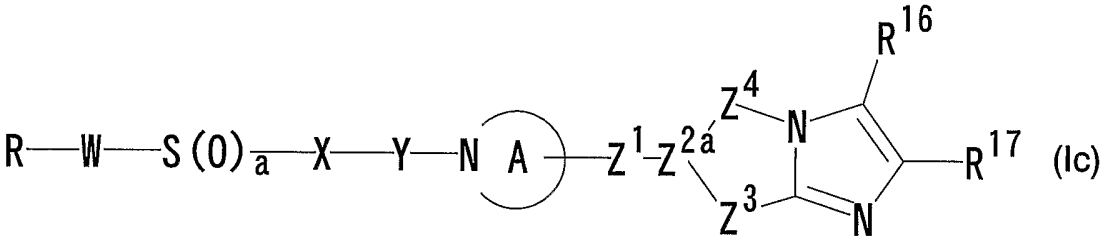
R[14]およびR[15]で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R[14]とR[15]とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」としては、前記したB環における置換基とR[1]とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していて

もよい。

また、R^{14}およびR^{15}はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－２－イルなどの、環を形成していてもよい（モノ－もしくはジ－C_{1-4}アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

式（Ｉ）で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式（Ｉ）が、式（Ｉｃ）



〔式中、R^{16}およびR^{17}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{16}とR^{17}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げられる。

R^{16}およびR^{17}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したR^{1}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したR^{1}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R^{16}およびR^{17}で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール

基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R^{16}およびR^{17}で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。

R^{16}およびR^{17}で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R^{16}およびR^{17}で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

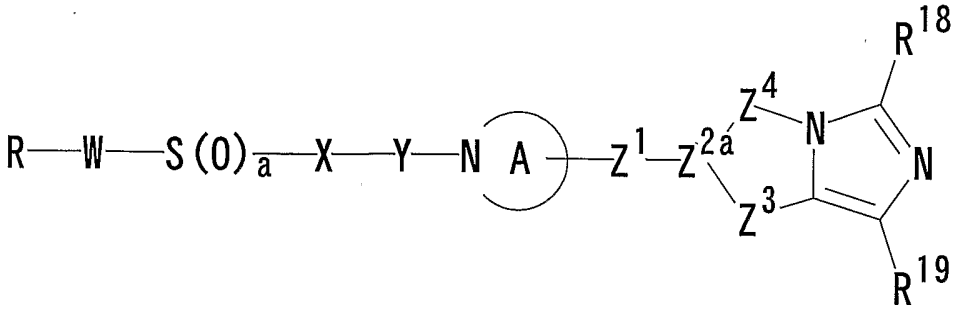
R^{16}およびR^{17}で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R^{16}およびR^{17}とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」としては、前記したB環における置換基とR^1とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

また、R^{16}およびR^{17}はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2－オキシド－1，3，2－ジオキサホスフィナン－2－イルなどの、環を形成していてもよい（モノ－もしくはジ－C_{1-4}アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

式（I）で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式（I）が、式（I

d)



(Id)

〔式中、R^{18}およびR^{19}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げられる。

R^{18}およびR^{19}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したR^{1}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したR^{1}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R^{18}およびR^{19}で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R^{18}およびR^{19}で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。

R^{18}およびR^{19}で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と

しては、Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

Ｒ^{18}およびＲ^{19}で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Ｒで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

Ｒ^{18}およびＲ^{19}で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したＲで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

また、Ｒ^{18}およびＲ^{19}はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、２－オキシド－１，３，２－ジオキサホスフィナン－２－イルなどの、環を形成していてもよい（モノ－もしくはジ－Ｃ$_{1-4}$アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

式（Ｉ）で表される化合物の態様としては、なかでも、式（Ｉ）が式（Ｉｄ）である場合がより好ましく、式（Ｉ）が式（Ｉｄ）であってＺ^{2a}が窒素原子である場合が特に好ましい。

前記式中、ａは０，１または２（好ましくは２）を示す。

本発明における式（Ｉ）で表される化合物としては、7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリ

ジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、4-(アセチルアミノ)ブタン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オンなどがとりわけ好ましく用いられる。

式（Ｉ）で表される化合物（以下、化合物（Ｉ）と略記することがある）の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば、トリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、

硫酸等の酸との酸付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物（Ｉ）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物など）、化合物（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（Ｉ）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

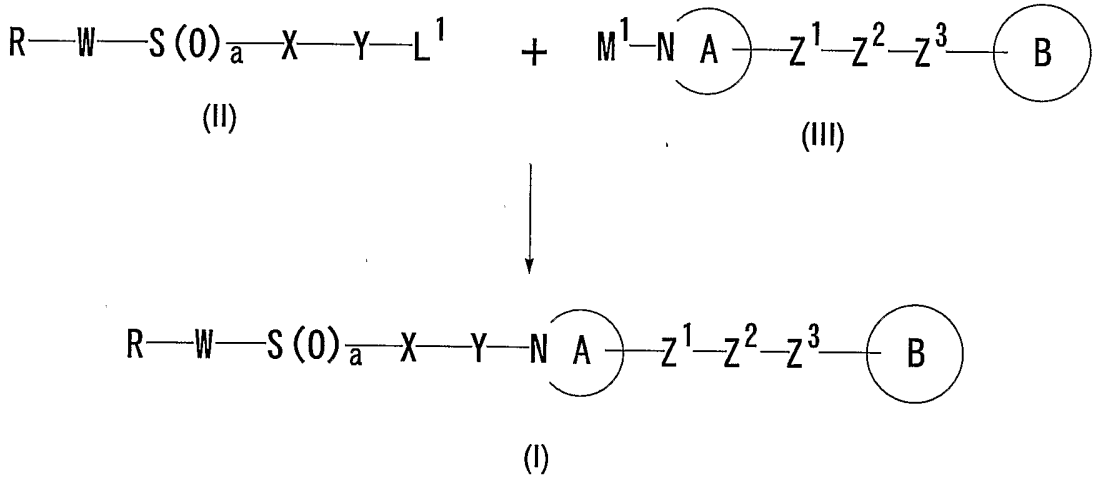
また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

化合物（Ｉ）は、同位元素（例、^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}Iなど）などで標識されていて

もよい。

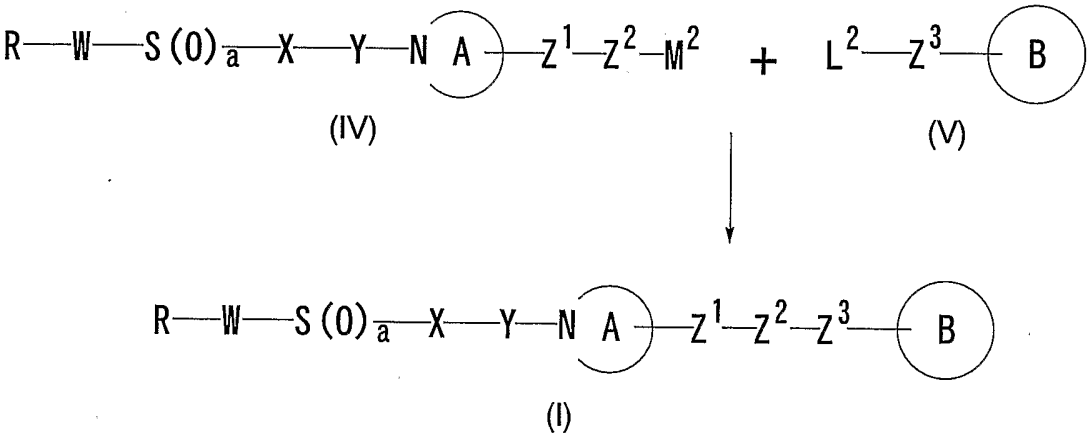
化合物（Ｉ）又はその塩は、例えば、以下に示す方法Ａ～Ｅで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（I）の塩と同様なものなどが挙げられる。

方法Ａ



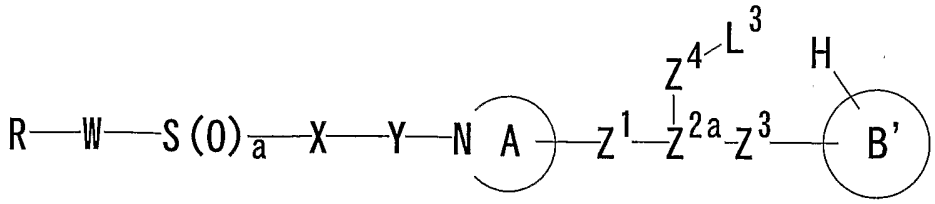
(II) (III) (I)

方法Ｂ

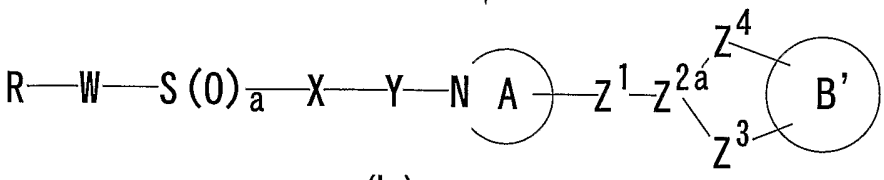


(IV) (V) (I)

方法Ｃ

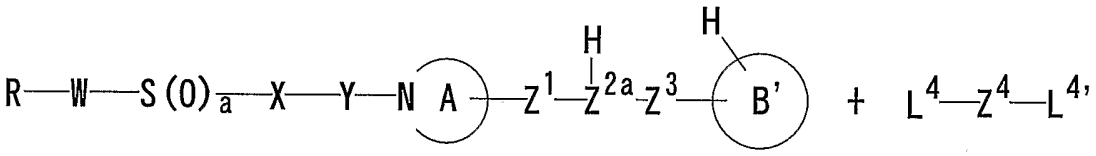


(Ie)

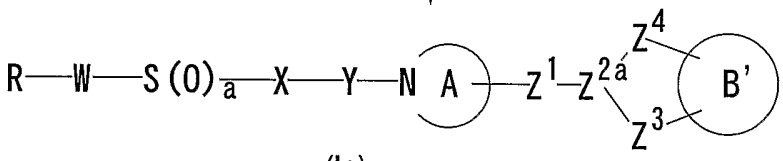


(Ia)

方法D

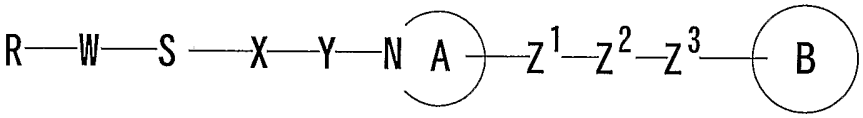


(If) (VI)



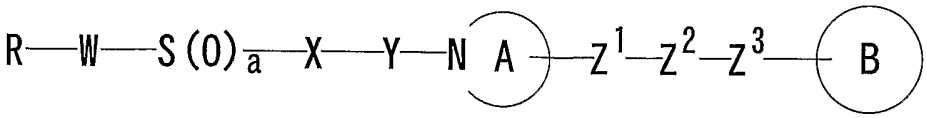
(Ia)

方法E



(Ig)

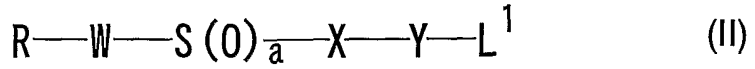
酸化試薬



(I)

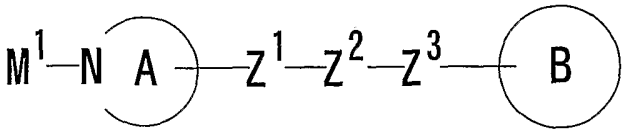
方法A

式（ＩＩ）



〔式中、Ｌ^{1}は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）または水酸基などで、遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（II）（特に、Ｌ^{1}が水酸基である化合物（II）を遊離酸(II')とする）と、

式（III）



〔式中、Ｍ^{1}は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（III）を反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

また、本法は化合物（III）又はその塩と、遊離酸（II'）又はその塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）とを反応させることによっても行われる。化合物（III）の塩としては、前記した化合物(I)と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩が挙げられる。

化合物（II）に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩等）等が、有機塩としては例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tertーブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,Nージメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば、酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えば、メチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノC_{1-4}アルキル炭酸混合酸無水物（例えば、遊離酸（II'）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtertーブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（pーニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、C_{1-6}脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば、遊離酸（II）と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、C_{7-11}芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば、遊離酸（II'）と安息香酸、pートルイル酸、pークロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば、遊離酸（II'）とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル等）、C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tertーブトキシ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、C_{1-6}アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば、有機リン酸エステル（例えば、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかpーニトロフェニルエステル、2,4ージニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、Nーヒドロキシサクシンイミドエステル、Nーヒドロキシフ

タルイミドエステル、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、６－クロロ－１－ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、１－ヒドロキシ－１Ｈ－２－ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環はC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等）、C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert－ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、C_{1-6}アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、２－ピリジルチオールエステル、２－ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例、カルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウム（DMTMM：クニシマら、テトラヘドロン、１９９９、５５、１３１５９）等）の存在下に行われる。

溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert－ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールージメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、

水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のC_{1-6}低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ－コリジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の３級アミンが用いられる。

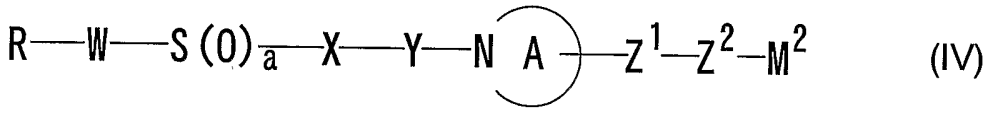
本反応において、化合物（II）に対して化合物（III）０．５～５当量、好ましくは０．８～２当量を用いる。

反応温度は－５０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。

反応時間は化合物（II）又は（III）の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約１分間ないし約１００時間、好ましくは約１５分間ないし約４８時間である。

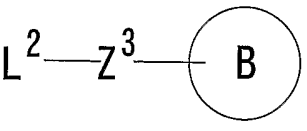
方法Ｂ

式（ＩＶ）



(IV)

〔式中、M^2は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（ＩＶ）又はその塩と式（Ｖ）



(V)

〔式中、L^2は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニル

オキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）またはホルミル基を、他の記号は前記と同意義を示す。）で表される化合物（V）又はその塩とを反応させることによって化合物（I）を製造することができる。化合物（IV）又は（V）の塩としては、前記した化合物（I）と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩などが挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。本反応で用いる溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

L^2がホルミル基であるときは、還元剤（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ジボラン－テトラヒドロフラン錯体、ジボラン－ジメチルスルフィド錯体等）の存在下に行われる。かかる還元剤は、化合物（V）に対して０．５～１０当量、好ましくは０．８～５当量用いる。

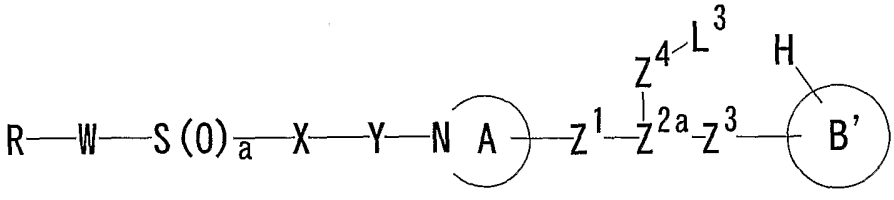
本反応において、化合物（V）に対して化合物（IV）を０．５～５当量、好ましくは０．８～２当量用いる。

反応温度は－２０～２００℃、好ましくは－５～１７０℃である。

反応時間は化合物（IV）又は（V）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約１分ないし約７２時間、好ましくは約１５分ないし約２４時間である。

方法C

式（Ｉｅ）



(Ie)

〔式中、L^3は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（Ｉｅ）又はその塩に塩基を反応させることにより化合物（Ｉａ）を製造することができる。

L^3で示される脱離基としては、L^1で示される脱離基と同様の基などが挙げられる。

化合物（Ｉｅ）の塩としては、前記した化合物（Ｉ）と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩などが挙げられる。

本反応で用いられる塩基としては、前記した方法Ａで述べた塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により縮合剤の存在下に行われる。溶媒および縮合剤としては、前記した方法Ａで述べた溶媒および塩基と同様のものなどがそれぞれ用いられる。

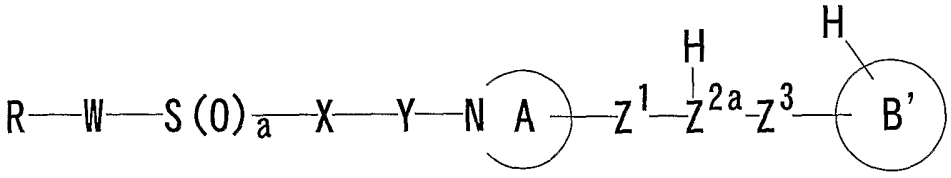
本反応において、化合物（Ｉｅ）に対して塩基０．５～５当量、好ましくは０．８～２当量が用いられる。

反応温度は－５０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。

反応時間は化合物（Ｉｅ）又は塩基の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約１分間ないし約１００時間、好ましくは約１５分間ないし約４８時間である。

方法D

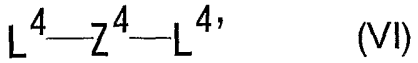
式（Ｉｆ）



(If)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（Ｉｆ）又はその塩と、

式（ＶＩ）



(VI)

〔式中、L^4および$L^{4'}$はそれぞれ脱離基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕を反応させることによって化合物（Ｉａ）又はその塩を製造することができる。

本法は化合物（Ｉｆ）又はその塩（無機塩、有機塩等）と化合物（ＶＩ）とを

反応させることにより行われる。

化合物（Ｉｆ）の塩としては、前記した化合物（Ｉ）と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩などが挙げられる。

化合物（ＶＩ）において、L^4および$L^{4'}$として示される脱離基としては、それぞれ前記したL^1で示された脱離基と同様の基などが用いられる。

Z^4が－ＣＯ－である場合、化合物（ＶＩ）としてはカルボニル化試薬が用いられる。該カルボニル化試薬としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、炭酸ジアルキル（例、炭酸メチル、炭酸ジエチル等）等が用いられる。

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としてはアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert－ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール－ジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、１，２－ジクロロエタン等）、炭化水素類（例、ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、例えば、ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ－コリジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデカン、ジアザビシクロウンデセン等の３級アミンが用いられる。

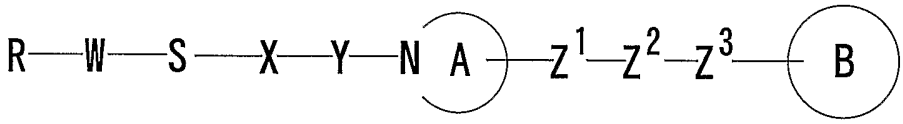
本反応において、化合物（Ｉｆ）に対して化合物（ＶＩ）０．５～１０当量、好ましくは０．８～３当量を用いる。

反応温度は－３０～２５０℃、好ましくは－１０～１００℃である。

反応時間は化合物（Ｉｆ）および（ＶＩ）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約１分ないし約７２時間、好ましくは約１５分ないし約２４時間である。

方法Ｅ

式（Ｉｇ）



(Ig)

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（Ｉｇ）又はその塩を酸化して、化合物（Ｉ）を製造することができる。

本酸化反応は酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、酸素、過酸化水素、例えば、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、例えば、過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウム等の過塩素酸塩、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、二酸化マンガン、四酢酸鉛、例えば、過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、例えば、ヨウ素、臭素、塩素等のハロゲン、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンＴ等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert－ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール－ジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、１，２－ジク

ロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行なうこともできる。そのような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基が用いられる。

本反応において、化合物（Ｉｇ）に対して酸化剤０．１～２０当量（好ましくは約０．４～１０当量）、塩基０．１～２０当量（好ましくは０．４～１０当量）が用いられる。

また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物（Ｉｇ）に対して０．１～２０当量、好ましくは０．５～１０当量である。

反応温度は約－１０℃～約２５０℃､好ましくは約－５℃～約１５０℃である。

反応時間は化合物（Ｉｇ）、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約１分間～約５０時間、好ましくは約５分間～約２４時間である。

上記各反応で用いる出発原料および中間体は、知られている方法、例えば実施例に記載した方法もしくはそれらの明らかに化学的に同等なものを適用または適合させることによって、または本発明による方法によって製造される。

このようにして得られる化合物（Ｉ）は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマ

トグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（Ｉ）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（Ｉ）に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物（Ｉ）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割、もしくは個別に製造することもできる。

また、化合物（Ｉ）又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

本発明の化合物（I）又はその塩は、低毒性で安全であり（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬としてより優れており）、ＦＸａを阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）の各種動脈および静脈血栓症、例えば、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、ならびに次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも虚血性脳梗塞（特に、心房細動等による心原性脳塞栓症や動脈硬化の進展又は血液凝固系亢進に起因した虚血性脳梗塞）、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳：

脳梗塞、虚血性脳血管障害、心房細動や心不全並びに弁膜症などに起因した脳塞栓症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作（TIA）、混合痴呆、脳血管性痴呆、無症候性/多発性脳梗塞、ラクナ梗塞等の予防・治療、脳梗塞の予後改善・二次発症予防、頭蓋外および内動脈バイパス術後の血栓予防・治療、脳梗塞（とりわけ虚血性脳血管障害）に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、脳梗塞発症予防におけるアスピリンなどの抗血小板薬との併用療法等。

心臓：

急性心筋梗塞などの急性冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血性冠動脈疾患、不安定狭心症、心筋症、急性心不全、うっ血性慢性心不全、弁膜症等の予防・治療、狭心症など急性冠動脈疾患の予後改善・二次発症予防、人工弁又は人工心臓置換術後の血栓予防・治療、ステント留置又はＰＴＣＡ（経皮的冠動脈血管形成術）施行又はアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、冠動脈バイパス術後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性冠動脈疾患に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、心筋梗塞発症予防におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

末梢：

深部静脈血栓症、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、バージャー病など末梢循環不全、凍傷後の末梢循環不全、動脈瘤、静脈瘤、成人性呼吸促迫症候群、急性腎不全、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、ＩｇＡ腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、糖尿病性網膜症など糖尿病性合併症等の予防・治療、深部静脈血栓症の予後改善・二次発症予防、人工股関節全置換術（THA）・人工膝関節全置換術（TKA）を含む関節手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、脊椎手術を含む整形外科・形成外科・一般外科手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、末梢血管バイパス術又は人工血管・大静脈フィルター留置後の血栓予防・治療、ステント留置又はＰＴＡ（経皮的血管形成術）施行又はアテレクトミー等末梢血管インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性内科疾患に伴う深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症に対する血栓溶解剤との併用又は補助療法、閉塞性動脈硬化症など末梢循環不全治療におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

その他：

肺塞栓症、急性肺塞栓症、エコノミークラス症候群、透析による血小板減少・血液凝固系亢進・補体活性化、大手術時の血小板減少、血小板減少性紫斑病、動脈硬化の進展・癌転移・全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）又は膵炎・癌・白血病・大手術・敗血症患者などで発症する播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、阻血又は虚血又は血液の鬱滞による肝機能障害などの各種臓器障害、ショック又はＤＩ

Cの進行によって生じる各種臓器不全（例えば、肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）、全身性エリテマトーデス、膠原病、甲状腺機能亢進症、産褥麻痺などの予防・治療、移植時の拒絶反応抑制、移植時の臓器保護又は機能改善、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、ヘパリン投与に起因した血小板減少症発症時の代替療法的使用、褥創や創傷治癒の促進、各種ホルモン補充療法時の血液過凝固反応の亢進抑制、ワルファリンを含むクマリン系薬剤耐性又は禁忌患者への代替療法的使用、血液製剤又は血液凝固因子含有製剤投与時の過凝固反応の亢進抑制等。

本発明の化合物（Ｉ）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（Ｉ）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物（Ｉ）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して２ないし８５重量%、好ましくは５ないし７０重量%である。

化合物（Ｉ）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（Ｉ）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場

合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、５ないし１０重量％デンプンのり液、１０ないし２０重量％アラビアゴム液又はゼラチン液、１ないし５重量％トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル４０等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート８０等が挙げられる。

更に、化合物（Ｉ）又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

化合物（Ｉ）又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その１日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、血栓症の患者に経口投与する場合には、

成人（体重約６０kg）１日当りの投与量は有効成分（化合物（Ｉ）又はその塩）として約１ないし１０００mg、好ましくは約３ないし５００mg、さら好ましくは約１０ないし３５０mgであり、これらを１回または２ないし３回に分けて投与することができる。

本発明の化合物（Ｉ）又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば、注射剤）の形で投与する。その１回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重１ｋｇあたり約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇ、好ましくは約０．０１～約５０ｍｇ、より好ましくは約０．０１～約２０ｍｇを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（Ｉ）又はその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、Ｄ－ソルビトール、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート８０、ＨＣＯ－５０）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例、ＴＰＡ、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えば、アバン、カラン等）、コレステロール治療薬（例、シンバスタチン、プラバスタチン等のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬等）、ＴＧ低下薬（例、クロフィブラート等）、ＡＩＩ拮抗薬（例、カンデサルタン シレキセ

チル、ロサルタン等）、抗血小板薬（例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等）、Ｃａ拮抗薬（例、カルスロット、アムロジピン等）、ACE阻害薬（例、エナラプリル、カプトプリル等）、β遮断薬（例、メトプロロール、カルベジロール等）、抗不整脈薬（例、プロカインアミド等）等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって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。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はＴＬＣ（Thin Layer Chromatography，薄層クロマトグラフィー）による観察下に行なわれた。ＴＬＣ観察においては、ＴＬＣプレートとしてメルク（Merck）社製の６０F_{254}または富士シリシア化学社製のＮＨを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで

溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてＵＶ検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル６０（７０ないし２３０メッシュ）またはキーゼルゲル６０（２３０ないし４００メッシュ）を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカＮＨ－ＤＭ１０２０（１００ないし２００メッシュ）を用いた。ＮＭＲスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini ２００型または３００型スペクトロメーターで測定し、化学シフトをδ値で、カップリング定数をHzで示した。ＩＲスペクトルは島津ＦＴＺＲ－８２００型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における％は溶液１００ml中のｇ数を表わす。また実施例中の記号は次のような意味である。

s　：シングレット（singlet）
d　：ダブレット（doublet）
t　：トリプレット（triplet）
q　：クワルテット（quartet）
dd　：ダブル　ダブレット（double doublet）
m　：マルチプレット（multiplet）
br　：ブロード（broad）
brs　：ブロード　シングレット（broad singlet）
J　：カップリング定数（coupling constant）
ＷＳＣ　：水溶性カルボジイミド
ＴＨＦ　：テトラヒドロフラン
ＤＭＦ　：N,N'-ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンズトリアゾール

実施例１

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（特表平7-501556号公報）(0.28g)を４０％塩化水素エタノール(4mL)およびエタノール(5mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、エタノールと共沸した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して得られた固体を、DBU(0.34g)、トリエチルアミン(0.34g)とともにアセトニトリル(15mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸（0.33g）、HOBt(0.26g)およびWSC(0.32g)のアセトニトリル(15mL)懸濁液に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル）で精製して題記化合物(0.40g, 83%)を淡黄色ガム状物質として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70-1.92 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 4.08-4.21 (1H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 6.93 (1H, t, J = 1.2), 7.08 (1H, d, J = 1.2), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 2.1), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.2).

元素分析値　$C_{21}H_{22}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 57.20；　H, 5.26；　N, 9.53

実測値（%）：C, 57.42；　H, 5.46；　N, 9.47

実施例２

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.38g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.27g, 51%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71-1.90 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.68-4.73 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 1.2), 7.09 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0), 7.86-7.97 (3H, m),

8.14 (1H, d, J = 1.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}BrN_3O_3S \cdot 0.7H_2O$として

計算値（%）：C, 51.58； H, 4.82； N, 8.59

実測値（%）：C, 51.47； H, 4.85； N, 8.56

実施例３

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（特表平7-501556号公報）(0.27g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.37g, 83%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.84 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.61-2.69 (1H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.5), 6.94 (1H, d, J = 1.5), 7.60 (1H, dd, J = 8.9 and 2.0), 7.91-7.97 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.9H_2O$として

計算値（%）：C, 57.17； H, 5.63； N, 9.09

実測値（%）：C, 57.28； H, 5.71； N, 9.16

実施例４

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.27g)および3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.34g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.47g, 96%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-1.85 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.65 (1H, t, J = 12.1), 2.91-2.98 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.74-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.5), 6.94

(1H, d, J = 1.5), 7.73 (1H, dd, J = 8.9 and 1.9), 7.87-7.95 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}BrN_3O_3S \cdot 0.7H_2O$として

計算値（%）：C, 52.53； H, 5.09； N, 8.35

実測値（%）：C, 52.34； H, 5.30； N, 8.19

実施例5

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.41g, 70%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-1.95 (2H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.21 (3H, d, J = 0.8), 2.60-2.72 (1H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.96-4.14 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.0), 7.60 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.9H_2O$として

計算値（%）：C, 58.08； H, 5.54； N, 9.24

実測値（%）：C, 57.81； H, 5.79； N, 9.53

実施例6

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g)および3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.49g, 75%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.86 (2H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.21 (3H, d, J = 0.6), 2.60-2.73 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.10-3.24 (1H, m),

3.53-3.61 (2H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.4), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0), 7.84-7.93 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 1.6), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}BrN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 51.97； H, 5.15； N, 8.26

実測値（%）：C, 52.03； H, 4.99； N, 8.39

実施例7

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

7a) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2,4-ジメチルイミダゾール(5.16g)と4-[(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10g)および炭酸カリウム(4.95g)のDMF懸濁液(80mL)を100℃で72時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水＝100／3.5／0.5から100/10/1)で精製して題記化合物(0.58g, 6%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 1.66-1.92 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 4.26 (2H, m), 6.55 (1H, s).

7b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例7a)で得た4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.28g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.21g, 46%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65-1.79 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, d, J = 0.9), 2.37 (3H, s), 2.58-2.67 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 6.50 (1H,

d, J = 1.2), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.91-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 57.79； H, 5.90； N, 8.79

実測値（%）：C, 57.84； H, 5.90； N, 8.68

実施例８

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例7a)で得た4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.29g)および3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.36g)から実施例１と同様にして題記化合物(70mg, 14%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65-1.79 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.16 (3H, d, J = 0.6), 2.37 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 6.50 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0), 7.85-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.1), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}BrN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 52.87； H, 5.40； N, 8.04

実測値（%）：C, 52.66； H, 5.23； N, 8.03

実施例９

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

9a) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-エチルイミダゾール(4.13g)から実施例7a)と同様にして題記化合物(1.10g, 11%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.39 (3H, m), 1.49 (9H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 2.67-2.87 (4H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.5), 6.97 (1H, d, J = 1.5).

9b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例9a)で得た4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.28g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.45g, 98%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.4), 1.65-1.86 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5), 2.91-2.98 (2H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8), 6.98 (1H, d, J = 1.5), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.94-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, d, J = 0.6).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値(%): C, 58.90; H, 5.80; N, 8.96

実測値(%): C, 58.72; H, 6.05; N, 9.08

実施例10

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

10a) 4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-イソプロピルイミダゾール(4.73g)から実施例7a)と同様にして題記化合物(0.40g, 4%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.76-1.95 (4H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 1.6), 6.98 (1H, d, J = 1.2).

10b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例10a)で得た4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.29g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.36g, 76%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32-1.36 (6H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.91-3.05 (3H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 4.01-4.18 (2H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 1.5), 6.98 (1H, d, J = 1.2), 7.60 (1H, dd, J = 8.9 and 2.0), 7.94-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）: C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70

実測値（%）: C, 59.51; H, 6.22; N, 8.53

実施例11

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

11a) 4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-プロピルイミダゾール(4.73g, 43mmol)から実施例7a)と同様にして題記化合物(0.28g, 3%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98-1.04 (3H, m), 1.49 (9H, s), 1.71-1.94 (6H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.2), 6.97 (1H, d, J = 1.5).

11b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例11a)で得た4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.28g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.30g, 66%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.5), 1.68-2.05 (6H, m), 2.62-2.69 (3H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.01-4.14

(2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 1.4), 6.97 (1H, d, J = 1.0), 7.60 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 59.68； H, 6.05； N, 8.70

実測値（%）：C, 59.74； H, 6.30； N, 8.62

実施例12

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

12a) 4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-ブチルイミダゾール(6.66g)から実施例7a)と同様にして題記化合物(0.33g, 3%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98-1.94 (11H, s), 1.49 (9H, s), 2.59-2.69 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.2), 6.97 (1H, d, J = 1.5).

12b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例12a)で得た4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.31g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.41g, 85%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3), 1.33-1.52 (2H, m), 1.67-2.05 (6H, m), 2.50-2.90 (3H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.08-3.27 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.71-4.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 1.4), 6.97 (1H, d, J = 1.2), 7.58-7.63 (1H, m), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{30}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 60.41； H, 6.29； N, 8.45

実測値（%）：C, 60.33； H, 6.33； N, 8.40

実施例13

[1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール

13a) 4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-ホルミルイミダゾール(2.06g)から実施例7a)と同様にして題記化合物(1.88g, 38%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1.48 (9H, s), 1.71-1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 9.82 (1H, d, J = 0.8).

13b) 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例13a)で得られた4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.48g)をメタノール(20mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)を加えて室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水と酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を分取し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して題記化合物(0.40g, 83%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 1.68-1.85 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.79-2.92 (2H, m), 4.26-4.40 (3H, m), 4.68 (2H, s), 6.91 (2H, s).

13c) [1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール

実施例13b)で得た4-(2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.38g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.26g, 42%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1.69-1.83 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.37-2.58 (2H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.68-4.76 (1H, m), 6.92 (2H, d, J = 4.8), 7.61 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.50 (1H,

s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_4S \cdot 0.4H_2O$として

計算値（%）：C, 56.32； H, 5.33； N, 8.96

実測値（%）：C, 56.49； H, 5.08； N, 8.68

実施例14

1-[1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エタノール

実施例13a)で得られた4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.48g)をTHF(10mL)に溶解し、0℃に冷却しながらメチルマグネシウムブロミド(3Mジエチルエーテル溶液；1.0mL)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残留物を4N塩化水素酢酸エチル(5mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、水分をエタノールと共沸した。残留物をDBU(0.26g)、トリエチルアミン(0.26g)とともにアセトニトリル(15mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸（0.25g）、HOBt(0.20g)およびWSC(0.24g)のアセトニトリル(15mL)懸濁液に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル）で精製して題記化合物(50mg, 10%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-2.20 (7H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.14-3.27 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.38-4.60 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 0.8), 7.60 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 56.96； H, 5.61； N, 8.66

実測値（%）：C, 57.18； H, 5.76； N, 8.47

実施例15

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

15a) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール（特開昭60-56961号公報）(5.00g)から実施例7a)と同様にして題記化合物(0.27g, 3%)を黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.74-1.89 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.76-2.89 (2H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.26-4.33 (2H, m), 7.38 (1H, s).

15b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例15a)で得た4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.27g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.14g, 30%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-1.85 (2H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.58-2.70 (1H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.86-4.07 (2H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.93-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値　$C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 57.79；　H, 5.90；　N, 8.79

実測値（%）：C, 57.95；　H, 5.77；　N, 8.72

実施例16

1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

16a) 4-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチルベンズイミダゾール(5.20g)のDMF溶液(80mL)に水素化ナトリウム

(1.50g)を0℃で加えて0℃で30分間かき混ぜた。。4-[(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10g)を加えて100℃で48時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝1/1から3/1）で精製して題記化合物(0.77g, 7%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 (9H, s), 1.87-1.91 (2H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 4.27-4.40 (3H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m).

16b) 1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例16a)で得た4-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.18g, 0.6mmol)から実施例１と同様にして題記化合物(0.24g, 48%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.90-2.05 (2H, m), 2.38-2.52 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.65-2.77 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.9 and 1.9), 7.67-7.71 (1H, m), 7.95-7.99 (4H, m), 8.52 (1H, s).

元素分析値　$C_{26}H_{26}ClN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 60.75；　H, 5.49；　N, 8.17

実測値（%）：C, 60.88；　H, 5.64；　N, 7.99

実施例17

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (Tetrahedron, 51, 13447 (1995)) (0.27g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.08g, 18%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.81-1.96 (4H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.53-3.63 (4H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 1.2), 7.56-7.61 (2H, m), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}ClN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）: C, 55.20; H, 5.07; N, 9.20

実測値（%）: C, 55.45; H, 5.11; N, 9.30

実施例18

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.27g)および3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.34g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.14g, 28%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.81-1.95 (4H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 1.2), 7.61 (1H, d, J = 1.0), 7.71 (1H, dd, J = 2.0 and 8.6), 7.83-7.93 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}BrN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）: C, 50.30; H, 4.62; N, 8.38

実測値（%）: C, 50.46; H, 4.86; N, 8.54

実施例19

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸（0.15g）、HOBt(0.12g)およびWSC(0.14g)のアセトニトリル(10mL)懸濁液に4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン2塩酸塩（Tetrahedron, 51, 13447 (1995)）(0.13g)、DBU(0.15g)およびトリエチルアミン(0.15g)のアセトニトリル(5mL)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウ

ム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1）で精製して題記化合物(0.11g, 49%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.34 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.87 (1H, t, J = 7.7), 2.94 (1H, t, J = 7.8), 3.58-3.71 (4H, m), 4.11-4.13 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 16.5), 6.96 (1H, d, J = 6.9), 7.54-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.91-7.94 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{20}ClN_3O_3S \cdot 0.6H_2O$として

計算値（%）: C, 57.23; H, 4.85; N, 9.53

実測値（%）: C, 57.04; H, 4.77; N, 9.35

実施例20

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩 (Tetrahedron, 51, 13447 (1995)) (0.46g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.43g, 50%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1.40-1.60 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.66-2.91 (5H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.47-4.51 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 1.2), 7.59 (1H, dd, J = 8.4 and 2.4), 7.93-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）: C, 57.20; H, 5.26; N, 9.53

実測値（%）: C, 57.48; H, 5.05; N, 9.44

実施例21

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

21a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-トリチル

-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例20で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン(0.35g)およびトリエチルアミン(0.10g)をDMF(10mL)に溶解し、トリフェニルクロロメタン(0.25g)を0℃で加えて0℃で1時間、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物(0.54g, 定量的)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.50 (2H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 2.58-2.87 (4H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.09-7.35 (16H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.92-8.02 (4H, m), 8.46 (1H, s).

21b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例21a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.54g)およびヨウ化メチル(0.10mL)をDMF(5mL)に溶解し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸(5mL)、水(5mL)およびメタノール(2mL)に溶解し、95℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加えて塩基性にした後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物(0.27g, 76%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43-1.70 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.22 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.91-3.98 (1H, m), 4.55-4.62 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値(%) : C, 58.08; H, 5.54; N, 9.24

実測値（%）：C, 57.79； H, 5.74； N, 9.26

実施例22

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩（Farmaco, 47, 1343 (1992)）(1.00g)から実施例19と同様にして題記化合物(1.70g, 91%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41-1.60 (2H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.59-2.71 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.07-3.21 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 9.0 and 2.0), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, br).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.2H_2O$として

計算値（%）：C, 58.78； H, 5.47； N, 9.35

実測値（%）：C, 58.68； H, 5.25； N, 9.29

実施例23

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例22で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン(1.30g) から実施例21a)と同様にして題記化合物(1.20g, 60%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33-1.59 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 4.45-4.49 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.09-7.12 (5H, m), 7.30-7.35 (10H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例24

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,2-ジメチル-1H-

イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例23で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン(0.28g)から実施例21b)と同様にして題記化合物(0.09g, 48%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.56 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.71 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値(%) : C, 57.79; H, 5.90; N, 8.79

実測値(%) : C, 57.75; H, 5.87; N, 8.50

実施例25

2-[5-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]アセトアミド

実施例23で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン(0.69g)とヨードアセトアミド(0.28g)から実施例21b)と同様にして題記化合物(0.10g, 20%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38-1.58 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60-2.77 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.50-4.56 (1H, m), 5.37 (1H, br), 5.55 (1H, br), 6.54 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 9.0 and 2.1), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, J = 0.9).

元素分析値 $C_{24}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 0.8H_2O$として

計算値(%) : C, 55.71; H, 5.57; N, 10.83

実測値(%) : C, 55.87; H, 5.57; N, 10.90

実施例26

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

26a) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン

2,2-ジエトキシ-2-(4-ピリジニル)エチルアミン (Org. Synth., 64, 19 (1985)) (1.24g)およびプロパンイミド酸エチル(1.38g)をエタノール(30mL)に溶解し、24時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して題記化合物(0.65g, 38%)を黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.7), 2.83 (2H, q, J = 7.7), 7.42 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 5.1), 8.54 (2H, dd, J = 4.7 and 1.7), 10.50 (1H, br).

26b) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩

実施例26a)で得られた4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン(0.60g, 3.2mmol)と5%ロジウム炭素(50%含水、0.10g)を1N塩酸(40mL)に加えて5気圧の水素雰囲気下室温で6時間かき混ぜた。。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物(0.70g, 81%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.6), 1.69-1.86 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.6), 2.90-3.55 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 0.8), 9.06 (2H, br).

26c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例26b)で得られた4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩(0.65g)から実施例19と同様にして題記化合物(0.30g, 25%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.8), 1.40-1.55 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.8), 2.85-2.90 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 6.58 (1H,

s), 7.58 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.92-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.62 (1H, br).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 0.2H_2O$として

計算値（%）：C, 59.59； H, 5.74； N, 9.06

実測値（%）：C, 59.50； H, 5.50； N, 8.98

実施例27

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例26c)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン(0.25g)から実施例21a)と同様にして題記化合物(0.30g, 79%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.5), 1.30-1.46 (2H, m), 1.91 (2H, q, J = 7.6), 1.93-2.10 (2H, m), 2.53-2.89 (4H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 6.28 (1H, s), 7.08-7.13 (5H, m), 7.27-7.34 (10H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.92-8.02 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例28

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例27で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン(0.30g)から実施例21b)と同様にして題記化合物(0.09g, 45%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.0), 1.48-1.63 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.61-2.73 (4H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0 and 2.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.2).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 58.59； H, 6.15； N, 8.54

実測値（%）：C, 58.72； H, 6.19； N, 8.38

実施例29

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

29a) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン

2,4-ジメチル-5-ヨードイミダゾール（Tetrahedron, 54, 3235 (1998)）(3.40g)のDMF溶液(20mL)に水素化ナトリウム(60%; 0.67g)を0℃で加え、0℃で30分間かき混ぜた後、臭化ベンジル(2.0mL)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン=1/1から3/1）で精製してベンジル体(4.30g, 90%)を無色油状物として得た。

得られたベンジル体(1.60g)を4-ピリジンほう酸(0.63g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.59g)、およびカリウムt-ブトキシド(4.60g)とともにジメトキシエタン(70mL)-水(25mL)混合液に加えて40時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン=2/1から酢酸エチル）で精製してピリジン体(0.64g, 47%)を黄色油状物として得た。

ピリジン体(0.60g)のメタノール溶液(100mL)に10%パラジウム炭素(50%; 0.60g)を加え、ギ酸アンモニウム(3.00g)を加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ギ酸アンモニウム(4.00g)を加えてさらに15時間加熱還流した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1）で精製して題記化合物(0.10g, 25%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.45 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.57 (2H, br), 8.57 (2H, dd, J = 6.3 and 1.7), 8.88 (1H, br).

29b) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩

実施例29a)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン(0.10g)から実施例26b)と同様にして題記化合物(0.15g, 定量的)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, CD_3OD) δ: 2.00-2.08 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.08-3.23 (3H, m), 3.49-3.55 (2H, m).

29c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例29b)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩 (0.15g)から実施例19と同様にして題記化合物(0.16g, 60%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.52-2.80 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0 and 2.0), 7.94-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$として

計算値 (%) : C, 60.05; H, 5.70; N, 9.14

実測値 (%) : C, 59.82; H, 5.73; N, 9.27

実施例30

1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン 塩酸塩

30a) 5-クロロ-2-({3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩 (0.71g) および3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸(1.16g)から実施例19と同様にして題記化合物(0.70g, 44%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46-2.10 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.39 (3H, s),

2.61-2.80 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 9.4 and 2.2), 7.63 (1H, d, J = 2.0), 8.01 (1H, d, J = 9.2).

30b) 1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン 塩酸塩

実施例30a)で得られた5-クロロ-2-({3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.26g)を濃塩酸(1.5mL)に溶解して室温で30分かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコールで洗浄して題記化合物(0.20g, 87%)を褐色粉末として得た。

NMR (200MHz, CD_3OD) δ: 1.22-1.63 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.60-2.97 (4H, m), 3.11-3.29 (1H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.8 and 2.2), 7.47 (1H, d, J = 9.0), 7.67 (1H, d, J = 2.2).

元素分析値 $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot 0.8C_3H_8O \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 50.06； H, 6.08； N, 10.42

実測値（%）：C, 49.75； H, 5.97； N, 10.13

実施例31

1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

31a) 5-クロロ-2-({3-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例29b)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩(0.21g)および3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸(0.32g)から実施例19と同様にして題記化合物(0.32g, 70%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46-1.80 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.52-3.10 (5H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.57-4.64

(1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 9.2 and 2.2), 7.50 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 2.0), 7.70 (1H, br), 7.99 (1H, d, J = 8.8).

31b) 1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例31a)で得られた5-クロロ-2-({3-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.32 g)を濃塩酸(3mL)に溶解して室温で30分かき混ぜた。反応液にトリエチルアミンを加えて中和してから減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=20/1から5/1)で精製して題記化合物(0.11 g, 42%)を黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58-1.91 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.33-2.99 (5H, m), 2.46 (3H, s), 3.50-3.96 (3H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.8), 7.30 (1H, dd, J = 8.8 and 2.2), 7.46 (1H, d, J = 8.8), 7.68 (1H, d, J = 1.8).

元素分析値 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 1.1H_2O$として

計算値(%) : C, 53.80; H, 5.85; N, 11.95

実測値(%) : C, 53.62; H, 5.51; N, 11.78

実施例32

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(特表平7-501556号公報)(0.55g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.11g, 12%)を淡褐色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1.79-2.11(4H, m), 2.87-2.96 (3H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.50-3.61 (3H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 1.5), 7.59 (1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.90-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.5).

元素分析値 $C_{21}H_{22}ClN_3O_4S$として

計算値（%）：C, 56.31； H, 4.95； N, 9.38

実測値（%）：C, 56.16； H, 4.86； N, 9.43

実施例33

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（特表平7-501556号公報)(0.26g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.24g, 54%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.72-3.04 (4H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.49-3.61 (2H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 6.96 (1H, br), 7.00 (1H, br), 7.58 (1H, dd, J = 2.1 and 9.0), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, J = 0.9), 8.88 (1H, br).

元素分析値 $C_{21}H_{22}BrN_3O_3S$として

計算値（%）：C, 58.39； H, 5.13； N, 9.73

実測値（%）：C, 58.14； H, 5.13； N, 9.73

実施例34

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

34a) 4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.25g)のDMF溶液(3mL)に水素化ナトリウム(60%; 40mg)を0℃で加えて0℃で30分間かき混ぜた。。ヨウ化メチル(0.06mL)を加えて0℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール=10/1）で精製して題記化合物(0.27g, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.80-1.91 (4H, m), 2.70-2.96 (3H, m), 3.61 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 1.0), 6.94 (1H, d, J = 1.0).

34b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例34a)で得られた4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.27g)から実施例1と同様にして題記化合物(0.31g, 70%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-2.00 (4H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.93-4.00 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 1.2), 6.92 (1H, d, J = 1.4), 7.58 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.88 (1H, br).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$として

計算値(%): C, 58.08; H, 5.54; N, 9.24

実測値(%): C, 57.98; H, 5.64; N, 9.20

実施例35

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

35a) 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール(3.00g)、パラトルエンスルホン酸一水和物(1.50g)およびオルトギ酸トリエチル(60mL)の混合物を130℃で6時間かき混ぜた。炭酸ナトリウム(1.50g)を加えてから反応混合物を減圧濃縮し、残留物をTHF(50mL)に溶解した。溶液を-40℃以下に冷却しながらn-ブチルリチウム溶液(1.6Mヘキサン溶液、17mL, 27mmol)を加え、さらにBoc-ピペリドン(2.66g)のTHF溶液(20mL)を滴下して、滴下終了後-40℃以下で2時間かき混ぜた。反応液を室温まで昇温後、0.1N塩酸(40mL)を加えて15分間かき混ぜた後、酢酸エチル(50mL)を加えて混合物を5分間かき混ぜた。有機層を分取し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール＝20/1から10/1）で精製して題記化合物(2.93g, 21%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.71-1.78 (4H, m), 1.98-2.24 (2H, m), 2.13 (6H, s), 3.17-3.33 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m).

35b) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例35a)で得られた4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.96g)およびジイソプロピルエチルアミン(1.68g)のDMF溶液(100mL)に溶解し、0℃に冷却しながら塩化メタンスルホニル(1.52g)を加えて0℃で2時間かき混ぜた。さらにジイソプロピルエチルアミン(1.68g)および塩化メタンスルホニル(1.52g)を加えて室温で16時間かき混ぜた。混合物を水で希釈し、１N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9に調整し、酢酸エチルで抽出した。 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール＝20/1から10/1）で精製して題記化合物(1.3g, 70%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 2.16 (6H, s), 2.59 (2H, br), 3.58 (2H, t, J = 5.7), 4.02-4.06 (2H, m), 6.13 (1H, br).

35c) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例35b)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.30g)と10%パラジウム炭素(50%含水、0.20g)をメタノール(30mL)に加えて5気圧の水素雰囲気下室温で10時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物(1.18g, 90%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.53-1.74 (2H, m), 1.93-1,98 (2H, m), 2.13 (6H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 4.14-4.20 (2H, m).

35d) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジ-1-カルボン酸tert-ブチル(0.24g)から実施例１と同様にして題記化合物(53mg, 13%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-2.10 (4H, m), 2.12 (6H, s), 2.63-2.74 (1H, m), 2.83-2.94 (3H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$として

計算値（%）: C, 60.05; H, 5.70; N, 9.14

実測値（%）: C, 59.82; H, 5.67; N, 9.08

実施例36

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

36a) 4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.24g)から実施例34aと同様にして題記化合物(0.26g, 定量的)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.76-1.82 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.70-2.90 (3H, m), 3.42 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m).

36b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例36a)で得られた4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.25g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.16g, 38%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-2.05(4H, m), 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.30-3.35 (5H, m), 3.41 (3H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.89-7.99 (4H, m), 8.49

(1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.7H_2O$として

計算値（%）：C, 59.24； H, 6.09； N, 8.63

実測値（%）：C, 59.33； H, 6.13； N, 8.34

実施例37

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

37a) 4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.24g)とヨウ化エチル(134mg)から実施例34a)と同様にして題記化合物(0.27g, 定量的)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 3.6), 1.45 (9H, s), 1.70-2.22 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.70-2.90 (3H, m), 3.81 (2H, q, J = 7.0), 4.18-4.25 (2H, m).

37b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例37a)で得られた4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.26g)から実施例１と同様にして題記化合物(0.15g, 36%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.2), 1.76-3.19(9H, m), 2.10 (6H, s), 3.15-3.61 (2H, m), 3.85 (2H, q, J = 7.2), 3.51-3.61 (2H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.94-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{30}ClN_3O_3S \cdot 0.9H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2$として

計算値（%）：C, 59.38； H, 6.45； N, 8.05

実測値（%）：C, 59.71； H, 6.72； N, 7.83

実施例38

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

38a) 4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (15.0g)、2-アミノエタノール (14.0mL)、酢酸 (6.6mL) の1,2-ジクロロエタン (300mL) 溶液を室温で1時間かき混ぜた。そこへ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(49.2g)を加え室温で15時間かき混ぜた。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調節した後、クロロホルム (100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して題記化合物(18.0g, 89%)を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17-1.37 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.88 (2H, t), 2.57-2.85 (5H, m), 3.66 (2H, t), 4.06 (2H, d).

38b) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸 (2.0g) のアセトニトリル (150mL) 懸濁液へHOBt (3.7g) とWSC (4.6g) を順次加え、室温で20分かき混ぜた。この反応液に、実施例38a)で得た4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (4.7g) およびトリエチルアミン (8.0mL) をアセトニトリル (50mL) に溶かした溶液を加えて、室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム (100mL) と水 (100mL) を加えた。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル:エタノール=5:1) で精製し、題記化合物(1.0g, 18%)を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.84 (4H, bs), 2.37 (2H, bs), 2.78 (2H, bs), 3.82 (4H, bs), 4.27 (3H, bs), 7.31 (1H, bs).

38c) 4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例38b)で得た4-{(2-ヒドロキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (940mg) とトリエ

チルアミン（720μL）のTHF（30mL）溶液へ氷冷下、メタンスルホン酸クロリド（240 μL）を滴下し、室温で３時間かき混ぜた。反応液にクロロホルム（50mL）と水（50mL）を加えた。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）で精製し、題記化合物(390mg, 44%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.47 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, s), 2.41 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.04 (2H, t), 4.23 (2H, bs), 4.73-4.81 (1H, m), 7.62 (1H, s).

38d) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例38c)で得た4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（420mg）に濃塩酸(5mL)を加えて溶かした。この溶液にエタノール（50mL）を加え、溶媒を減圧留去した。残留物に再びエタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロピルアルコールを加え、沈殿物をろ取した。沈殿物をイソプロピルアルコール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、減圧乾燥して3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン・２塩酸塩を白色固体として得た。

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸（400mg）をアセトニトリル（10mL）に懸濁し、HOBt（310mg）とWSC（380mg）を順次加え、室温で20分かき混ぜた。この反応液に、実施例38c)で得た3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン２塩酸塩、DBU（330mL）およびトリエチルアミン（460mL）のアセトニトリル（10mL）溶液を加えて、室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム（50mL）と水（50mL）を加えた。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）で精製後、酢酸エチル：エタノールから再結晶して題記化合物(320mg, 48%)を白色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.54-1.67 (11H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.61-2.79 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 3.17-3.25 (1H,

m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.60-3.70 (3H, m), 4.67-4.72 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, d).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_4O_4S$として

計算値（%）：C, 58.30； H, 5.28； N, 10.88

実測値（%）：C, 58.13； H, 5.15； N, 10.67

実施例39

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

39a) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-メチルイミダゾール-5-カルボン酸・塩酸塩（G. Wellmann et al. Synthesis, 356 (1984)）(1.6g) のアセトニトリル（100mL）懸濁液へHOBt (2.8g) とWSC (3.5g) を順次加え、室温で20分かき混ぜた（反応液A）。別のフラスコに、4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (3.0g)、N-トリメチルシリルアセトアミド (8.1g) およびトリエチルアミン (5.0mL) のアセトニトリル (50mL) 溶液を室温で20分かき混ぜた（反応液B）。反応液Bを反応液Aに加え、室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム (100mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）で精製し、題記化合物(2.0g, 59%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46 (9H, s), 1.84 (4H, bs), 2.27 (3H, s), 2.77 (2H, bs), 3.68 (2H, bs), 3.79-3.82 (2H, m), 4.20-4.33 (3H, m), 7.32 (1H, s).

39b) 4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例39a)で得られた4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例

38c)と同様にして題記化合物(560mg, 30%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.55-1.71 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.55 (2H, t), 4.13 (2H, t), 4.22 (2H, bs), 4.74-4.83 (1H, m), 7.39 (1H, s).

39c) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例39b)で得られた4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物(475mg, 46%)を白色結晶(エタノール/酢酸エチル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.52-1.80 (6H, m), 2.54 (3H, s), 2.57-3.26 (3H, m), 3.43-3.68 (3H, m), 3.97 (1H, d), 4.14 (1H, t), 4.69 (1H, d), 4.81-4.93 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 0.2EtOAc$として

計算値 (%) : C, 58.18; H, 5.41; N, 10.52

実測値 (%) : C, 58.01; H, 5.19; N, 10.39

実施例40

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

40a) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-エチルイミダゾール-5-カルボン酸エチル (2.3g) を8N 塩酸 (50mL) に溶かし、100℃で15時間加熱した。溶媒を減圧留去することにより4-エチルイミダゾール-5-カルボン酸・塩酸塩を褐色固体として得た。この褐色固体を用いて実施例39a)と同様にして題記化合物(2.5g, 46%)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14-1.29 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.83 (4H, bs), 2.73-3.02 (4H, m), 3.60-3.81 (4H, m), 4.08-4.39 (3H, m), 7.32 (1H, s).

40b) 4-(1-エチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例40a)で得られた4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38c)と同様にして題記化合物(1.5g, 62%)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.53-1.75 (4H, m), 2.84 (2H, t), 2.97 (2H, q), 3.52-3.58 (2H, m), 4.11-4.29 (4H, m), 4.73-4.85 (1H, m), 7.42 (1H, s).

40c) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例40b)で得られた4-(1-エチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物(1.3g, 57%)を白色結晶(酢酸エチル/ジエチルエーテル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t), 1.49-1.66 (2H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 2.93-3.03 (3H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.97 (1H, d), 4.10-4.15 (2H, m), 4.74 (1H, d), 4.80-4.90 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.93 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{29}ClN_4O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1EtOAc$として

計算値 (%) : C, 57.98; H, 5.68; N, 10.25

実測値 (%) : C, 58.25; H, 5.64; N, 9.98

実施例41

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

41a) 4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (10g) およびリン酸二水素ナトリウム (26g) をtert-ブタノール：水：２－メチル－２－ブテン＝５：４：１の混合溶液 (200mL) に懸濁し、そこへ亜塩素酸ナトリウム (35g) をゆっくりと加えた後、室温で５時間かき混ぜた。tert-ブタノールを減圧留去した後、

残留物を１N塩酸でpH3に調節した。生成した沈殿物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して題記化合物(2.8g, 25%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ：1.17 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.56 (2H, q).

41b) 4-{[(4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル](2-ヒドロキシエチル)アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例41a)で得られた4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸から実施例39a)と同様にして題記化合物(3.3g, 57%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.24 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.67-1.87 (4H, m), 2.24 (3H, m), 2.61 (2H, q), 2.76-2.83 (4H, m), 3.64 (2H, t), 3.79-3.81 (2H, m).

41c) 4-(1-エチル-3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例41b)で得られた4-{[(4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル](2-ヒドロキシエチル)アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38c)と同様にして題記化合物(1.1g, 35%)を黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.31 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.67-1.75 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.67 (2H, q), 2.84 (2H, t), 3.50-3.56 (2H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 4.72-4.84 (1H, m).

41d) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例41c)で得られた4-(1-エチル-3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物(740mg, 45%)を白色結晶(酢酸エチル/エタノール)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.31 (3H, t), 1.50-1.84 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.60-2.70 (3H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.19 (1H, t), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.96-4.00 (3H, m), 4.69 (1H, d), 4.85 (1H, tt), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, d).

元素分析値　$C_{27}H_{31}ClN_4O_4S$・0.1EtOAcとして

計算値（%）：C, 59.63；　H, 5.81；　N, 10.15

実測値（%）：C, 59.34； H, 5.61； N, 10.16

実施例42

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

42a) 4-{[(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒド（5.0g）、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（8.9g）および酢酸（1.0mL）の1,2-ジクロロエタン（100mL）溶液を室温で１時間かき混ぜた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（17g）を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100mL）を加えた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝10：１）で精製し、題記化合物(10g, 81%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.19-1.31 (5H, m), 1.46 (9H, s), 1.46-1.84 (2H, m), 2.67-2.81 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.04-4.09 (3H, m), 6.73 (1H, s).

42b) 4-(5-エチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例42a)で得られた4-{[(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（10g）およびDBU（5.8mL）のジクロロメタン（100mL）溶液へN,N'-カルボニルジイミダゾール（5.8g）を加え、室温で５時間かき混ぜた。反応液に水（100mL）を加え、有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）で精製し、題記化合物(4.8g, 44%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.35 (3H, t), 1.40-1.49 (11H, m), 1.64 (2H, qd), 1.85 (2H, d), 2.83 (2H, t), 3.02 (2H, t), 4.04-4.15 (1H, m), 4.30 (2H, m), 6.72 (1H, t).

42c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニ

ル)-5-エチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例42b)で得られた4-(5-エチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物(1.7g, 47%)を白色結晶(エタノール/酢酸エチル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (3H, t), 1.58-1.75 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.63 (1H, t), 2.82-2.93 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.19 (1H, t), 3.47-3.65 (1H, m), 3.99 (1H, d), 4.08-4.22 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.72 (1H, d), 6.72 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.26 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 0.5EtOAc$として

計算値 (%) : C, 58.00; H, 5.59; N, 10.02

実測値 (%) : C, 57.83; H, 5.32; N, 10.25

実施例43

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-メチル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

43a) 4-メチル-4-{[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチル-4-ホルミルイミダゾール (670mg) および4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (国際公開第01/40217号パンフレット) (1.3g) から実施例42a)と同様にして題記化合物(230mg, 12%)を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.48-1.57 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.36-3.49 (4H, m), 3.66 (2H, s), 6.75 (1H, s).

43b) 4-メチル-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例43a)で得られた4-メチル-4-{[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例42b)と同様にして題記化合物(170mg, 68%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.67-1.80 (2H, m), 2.04

(2H, bs), 2.59 (3H, s), 3.32-3.41 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.66 (1H, s).

43c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-メチル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例43b)で得られた4-メチル-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-メチル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オンを無色油状物として得た。この油状物を酢酸エチル（2mL）に溶かし、4N塩化水素酢酸エチル溶液（200μL）を加え室温で10分かき混ぜた。沈殿物をろ取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで順次洗浄した後、減圧乾燥して題記化合物(153mg, 51%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.54 (3H, s), 1.75-2.02 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.46-3.63 (6H, m), 4.65 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_4O_4S \cdot HCl$として

計算値（%）：C, 51.90； H, 5.40； N, 9.68

実測値（%）：C, 52.16； H, 5.55； N, 9.81

実施例44

2-(1-{3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロピオン酸（国際公開第98/05635号パンフレット）（1.1g）および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール（1.0g）から実施例38d)と同様にして題記化合物(720mg, 39%)を白色結晶(クロロホルム/ジエチルエーテル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.56-1.77 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.66-2.70 (1H, m), 2.76-2.99 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.38-3.59 (2H, m), 3.98 (1H, d), 4.18 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.73 (1H, d), 6.71 (1H, t), 7.71-7.80 (4H, m).

元素分析値 $C_{20}H_{23}BrN_4O_4S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 46.79； H, 4.91； N, 10.91

実測値（%）：C, 47.09； H, 4.77； N, 11.03

実施例45

6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

45a) 4-メチルイミダゾール-2-カルバルデヒド

4-メチルイミダゾールから文献 (N. J. Curtis et al. J. Org. Chem., 45, 4038 (1980)) に従って合成した (99%)。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.23 (3H, s), 6.81 (1H, s), 9.51 (1H, s).

45b) 4-{[(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例45a)で得られた4-メチルイミダゾール-2-カルバルデヒド (3.4g) および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.3g) から実施例42a)と同様にして題記化合物(6.3g, 68%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.16-1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.84 (2H, d), 2.22 (3H, s), 2.59-2.66 (1H, m), 2.76 (2H, t), 3.89 (2H, s), 4.00 (2H, bs), 6.63 (1H, s).

45c) 4-(2-メチル-5-オキソ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-6(7H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例45b)で得られた4-{[(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例42b)と同様にして題記化合物(1.2g, 46%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.56-1.70 (2H, m), 1.85 (2H, d), 2.28

(3H, s), 2.82 (2H, t), 4.10-4.24 (3H, m), 4.27 (2H, s), 7.00 (1H, s).

45d) 6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

実施例45c)で得られた4-(2-メチル-5-オキソ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-6(7H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38b)と同様にして題記化合物(950mg, 51%)を白色結晶(酢酸エチル/エタノール)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53-1.75 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.62 (1H, t), 2.81-3.02 (2H, m), 3.18 (1H, t), 3.47-3.64 (2H, m), 3.99 (1H, d), 4.18-4.27 (3H, m), 4.71 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, d).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl \cdot 0.1EtOAc$として

計算値 (%) : C, 57.48; H, 5.10; N, 10.99

実測値 (%) : C, 57.19; H, 5.17; N, 11.01

実施例46

6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン 塩酸塩

46a) 4-ヒドロキシ-4-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウムのヘキサン溶液(1.0 M, 13mL)をTHF (10mL)で希釈した後、-60℃に冷却した。この溶液へ5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン (C. Christine et al. Tetrahedron, 56, 1837 (2000)) (1.0g)のTHF溶液 (50mL) を-60℃で滴下し、その温度で2時間かき混ぜた。続いて、無水塩化セリウム(3.0g)のTHF懸濁液(20mL)を-60℃で加えた後、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.4g) のTHF (20mL) 溶液を滴下し、同温度で3時間かき混ぜた。-60℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) を加え、室温に戻した後、クロロホルム (50mL) で抽出した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製し、題記化合物(1.2g, 52%)

を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 1.48-1.71 (2H, m), 3.15 (2H, bs), 3.37 (1H, dd), 3.69-3.92 (4H, m), 4.24 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, s).

46b) 6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン 塩酸塩

実施例46a)で得られた4-ヒドロキシ-4-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (480mg) を濃塩酸 (10mL) に溶かし、100℃で15時間加熱した。室温に冷却し、溶媒を減圧留去した後、残留物をメタノール:水=1:1混合溶媒 (10mL) に溶かし、10% Pd/C (50 mg) を加え、水素雰囲気下で3時間かき混ぜた。反応液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、6-(4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン・2塩酸塩を褐色固体として得た。本化合物から実施例43c)と同様にして題記化合物(300mg, 34%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.17-1.55 (3H, m), 1.78-1.97 (1H, m), 2.29-2.55 (2H, m), 2.73-3.03 (3H, m), 3.41-3.57 (3H, m), 3.88 (1H, bs), 4.53 (1H, bs), 4.71 (1H, bs), 4.95 (1H, bs), 7.58 (1H, dd), 7.86-7.99 (5H, m), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_3O_4SCl \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値 (%) : C, 54.24; H, 4.93; N, 7.91

実測値 (%) : C, 54.37; H, 4.93; N, 7.86

実施例47

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

47a) 1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから文献記載の方法 (C. Christine et al. Tetrahedron, 56, 1837 (2000)) に従って合成した (収率 8.5%)。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：2.44 (3H, s), 3.19 (2H, t), 4.31 (2H, t), 7.58 (1H, s).

47b) 4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例47a)で得られた1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン (500mg) から実施例46a)と同様にして題記化合物(790mg, 64%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.45 (9H, s), 1.48-1.76 (4H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 4.39 (1H, dd), 7.60 (1H, s).

47c) 6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

実施例47b)で得られた4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物(170mg, 50%)を白色結晶(酢酸エチル/エタノール/ジエチルエーテル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.46-1.89 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.83-3.06 (3H, m), 3.32-3.73 (6H, m), 3.97-4.12 (2H, m), 4.39 (2H, dd), 7.58-7.61 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, m).

元素分析値 $C_{25}H_{26}N_3O_5SCl \cdot 0.6H_2O$として

計算値（%）：C, 57.00； H, 5.20； N, 7.98

実測値（%）：C, 56.79； H, 5.28； N, 7.83

実施例48

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン 塩酸塩

実施例47b)で得られた4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例46b)と同様にして題記化合物(411mg, 38%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31-1.40 (1H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.28 (1H, bs), 2.50 (1H, t), 2.62 (3H, s), 2.75-3.09 (3H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.88-3.89 (1H, m), 4.52-4.57 (2H, m), 4.78-4.87 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.88-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s), 9.54-9.58 (1H, m).

元素分析値 $C_{25}H_{27}N_3O_4SCl_2 \cdot 1.5H_2O$として

計算値（%）：C, 53.29； H, 5.37； N, 7.46

実測値（%）：C, 53.08； H, 5.31； N, 7.65

実施例49

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール

実施例46b)で得られた6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン・塩酸塩（200mg）のジクロロエタン溶液（3mL）に酢酸（2mL）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（390mg）を順次加え、室温で２時間かき混ぜた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30mL）を加え、酢酸エチル（30mL）で抽出した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝5:1）で精製後、酢酸エチル/エタノールから再結晶して題記化合物(45mg, 24%)を白色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.12-1.38 (2H, m), 1.57-2.20 (5H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.66-2.68 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 2.98-3.18 (1H, m), 3.54-3.64 (2H, m), 3.84-3.85 (1H, m), 4.06-4.24 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 4.98-4.99 (1H, m), 6.82 (1H, bs), 7.38 (1H, bs), 7.56-7.60 (1H, m), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{26}N_3O_4SCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1EtOAc$として

計算値（%）：C, 57.94； H, 5.54； N, 8.31

実測値（%）：C, 58.04； H, 5.53； N, 8.04

実施例50

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

50a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン

ピペリジン-4-アミノ(26g)とベンズアルデヒド(27mL)から文献記載(Synthetic Communications, 22, 1357-2360(1992))の方法に準じて、N-フェニルメチリデンピペリジニル-4-アミン(49g, 定量的)を合成し、精製することなく次の反応に用いた。

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(2.4g)、N-フェニルメチリデンピペリジニル-4-アミン(1.5g) とHOBt(1.3g)のジクロロメタン(50mL)溶液へWSC(1.7g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液に1N HCl(30mL)を加え、室温で8時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(2.0g, 59%)を油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.59-1.70 (4H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.84-3.02 (2H, m), 3.06-3.25 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.93-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

50b) N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン(0.29g)、イミダゾール-4-カルボン酸(0.08g) とHOBt(0.13g)のジクロロメタン(30mL)溶液へWSC(0.16g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(47mg, 13%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.45 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.74 (1H,

t, J = 11.7), 2.82-2.89 (2H, m), 3.15 (1H, t, J = 11.7), 3.52-3.57 (2H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, br), 7.56-7.59 (3H, m), 7.86-7.94 (4H, m), 8.45 (1H, s).

実施例51

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン(2.0g)、1-トリチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(1.8g)と酢酸(0.3mL)の1,2-ジクロロエタン(30mL)溶液へトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.3g)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(3.0g, 84%)を得た。この中間体(0.5g)を、メタノール(10mL)および1N 塩酸(5mL)に溶解し、90℃で3時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(62mg, 19%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15-1.29 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.62-2.86 (4H, m), 2.97-3.09 (1H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.52-7.57 (2H, m), 7.87-7.93 (4H, m), 8.43(1H, s).

実施例52

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

52a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル

}-4-ピペリジンアミン(4.0g)、2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(3.7g)から実施例51と同様に還元的アミノ化を行い、題記化合物(1.9g, 24%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.21-1.28(2H, m), 1.61(3H, s), 1.81-2.03(2H, m), 2.61-2.88(4H, m), 2.98-3.11(1H, m), 3.47-3.57(2H, m), 3.63(2H, s), 3.75-3.81(1H, m), 4.28-4.34(1H, m), 6.57(1H, s), 7.10-7.31(15H, m), 7.33-7.60(1H, m), 7.91-7.96(4H, m), 8.46(1H, s).

52b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.4g)から実施例51と同様に脱トリチル化して、題記化合物(0.23g, 87%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.19-1.31 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.68-2.91 (4H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.72-3.82 (3H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.8), 7.87-7.97(4H, m), 8.47(1H, m).

実施例53

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

53a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン(2.0g)、4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(1.9g)から実施例51と同様に還元的アミノ化を行い、題記化合物(2.2g, 59%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.21-1.29(2H, m), 1.39(3H, s), 1.78-1.98(2H, m), 2.66-2.89(4H, m), 2.97-3.14(1H, m), 3.49-3.57(2H, m), 3.65(2H, s),

3.71-3.80(1H, m), 4.26-4.32(1H, m), 7.11-7.32(16H, m), 7.54-7.59(1H, m), 7.91-7.95(4H, m), 8.46(1H, s).

53b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.7g)から実施例51と同様に脱トリチル化して、題記化合物(0.20g, 76%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.30 (2H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.65-2.87 (4H, m), 2.95-3.12 (1H, m), 3.45-3.58 (2H, m), 3.67-3.78 (3H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 5.01-5.68 (1H, br), 7.36-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, dd), 7.88-7.93 (4H, m), 8.44(1H, s).

実施例54

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン(0.5g)、イミダゾール-2-カルバルデヒド(0.13g)から実施例51と同様に還元的アミノ化を行い、題記化合物(0.54g, 90%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02-1.48 (2H, m), 1.80-2.03 (2H, m), 2.69-3.06 (5H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.75-3.96 (3H, m), 4.29-4.43 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.51(1H, dd), 7.93-7.98 (4H, m), 8.49(1H, s).

実施例55

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアセトアミド

実施例51で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.6g)、ト

リエチルアミン(0.24mL)のジクロロメタン(30mL)溶液へ氷冷下、塩化アセチル(0.068mL)を加え、室温で16時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物にトリフルオロ酢酸(5mL)加え、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(68mg, 16%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.52-1.84 (4H, m), 2.15 (3H, d), 2.44-2.60 (1H, m), 2.79-3.10 (3H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.58-4.07 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 4.49-4.63 (1H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.89-7.95 (4H, m), 8.43-8.46 (1H, m).

実施例56

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]メタンスルホンアミド

実施例51で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.6g)、トリエチルアミン(0.24mL)のジクロロメタン(30mL)溶液へ氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.074mL)を加え、室温で16時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物にトリフルオロ酢酸(5mL)加え、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(90mg, 19%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.58-1.87 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.30-2.48 (1H, m), 2.64-3.09 (3H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 3.72-3.94 (2H, m), 4.21-4.39 (2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.82-7.92 (4H, m), 8.42(1H, s).

実施例57

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-エチル-N-[(2-メチ

ル1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、アセトアルデヒド(0.05mL)から実施例51と同様にして題記化合物(0.23g, 65%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03 (3H, t), 1.32-1.46 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.46-2.58 (3H, m), 2.69-3.02 (4H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.29(1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例58

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アセトアミド

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、塩化アセチル(0.06mL)から実施例55と同様にして題記化合物(0.11g, 31%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25-1.77 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.41-2.48 (1H, m), 2.58-3.05 (3H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.79-4.03 (1H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.56-4.67 (2H, m), 6.68(1H, d), 7.54-7.60 (1H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.44-8.48 (1H, m).

実施例59

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、塩化クロロアセチル(0.1mL)から実施例55と同様にして題記化合物(0.08g, 24%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.60-1.80 (4H, m), 2.38(3H, s), 2.63-2.72 (1H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.10-3.29 1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.69-4.82 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.62(1H, dd), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例60

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アセトアミド

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、塩化アセチル(0.06mL)から実施例55と同様にして題記化合(0.10g, 28%)を物淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.60-1.78 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 2.78-3.08 (3H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 3.65-4.05 (1H, m), 4.24-4.39 (2H, m), 4.48-4.65 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.91-7.97 (4H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

実施例61

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-エチル-N-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、アセトアルデヒド(0.05mL)から実施例51と同様にして題記化合物(0.14g, 40%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99 (3H, t), 1.32-1.47 (2H, m), 1.71-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.38-2.55 (3H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.92-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例62

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例54で得た1-(3{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン (0.5g)、塩化クロロアセチル(0.1mL)から実施例55と同様にして題記化合物(0.03g, 5%)を無色色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.61-1.81 (4H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.11-3.28 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.69-4.78 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.95-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例63

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)と2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(3.5g)から実施例51と同様にして4-[(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.0g, 75%)を得た。次に、この化合物と塩化クロロアセチル(1.1mL)から実施例59と同様にして4-(3-メチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g, 80%)を得た。これをTHF(20mL)に溶解し、1Mのボラン・THF錯体THF(18mL)溶液を加え、一晩加熱還流した。反応液に1N塩酸(20mL)を加えかき混ぜた後、濃縮した。残留物をトリフルオロ酢酸(15mL)に溶解し、脱Boc化後、実施例50b)と同様に、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.7g)と縮合して題記化合物(0.04g, 1.4%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.17-1.48 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.58-2.63 (2H, m), 2.81-2.89 (4H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.70-3.81 (5H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.54 (1H, dd),

7.89-7.93 (4H, m), 8.44 (1H, s).

実施例64

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,5-ジメチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(1.5g)、塩化2-クロロプロピオニル(0.24mL)から実施例59と同様にして題記化合物(0.66g, 62%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.16 (3H, d), 1.69-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.48-2.78 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.11-3.30 (1H, m), 3.53-3.73 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.72-4.78 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.96-7.99 (4H, m), 8.51 (1H, s).

実施例65

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(1.5g)を1N塩酸(20mL)に溶解し、70℃で4時間かき混ぜた。冷却後、反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をジクロロメタン(20mL)に溶解し、DBU(0.16mL)およびカルボニルジイミダゾール(0.19g)を加えた。反応液を一晩かき混ぜ、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込んだ。反応液をクロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(83mg, 7%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.64-1.88 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.87-3.01 (2H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 3.46-3.73 (2H, m), 3.99-4.33 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.71-4.78 (1H, m), 7.62 (1H, dd),

7.87-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, s).

実施例66

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(0.5g)、塩化アセチル(0.1mL)から実施例59と同様にして題記化合物(0.11g, 30%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.67-1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.08-3.32 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.71-4.82 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例67

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6,7,8-テトラハイドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)と4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(3.5g)から実施例51と同様にして4-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.5g, 84%)を得た。次に、この化合物(3.0g)と塩化ブロモアセチル(1.4mL)から実施例59と同様にして4-(1-メチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g, 67%)を得た。これをTHF(20mL)に溶解し、1Mのボラン・THF錯体THF(18mL)溶液を加え、一晩加熱還流した。反応液へ1N塩酸(20mL)を加えかき混ぜた後、濃縮した。残留物をトリフルオロ酢酸(15mL)に溶解し、脱Boc化後、実施例50b)と同様に、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.7g)と縮合して題記化合物(0.12g, 4%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.57 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.11 (3H,

s), 2.56-2.94 (6H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.71-3.82 (1H, m), 3.89-4.00 (2H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例68

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(2.0g)、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(2.7g)、HOBt(1.5g)およびトリエチルアミン(1.27mL)のジクロロメタン(50mL)溶液へWSC(1.9g)を0℃で加え、室温で一夜かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製した。生成物をエタノールから再結晶して、題記化合物(2.36g, 52%)を白色結晶(融点195℃)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.58-1.72 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.63-2.68 (1H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.46-3.65 (2H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.69-4.74 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, d).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl$として

計算値 (%) : C, 57.54; H, 5.03; N, 11.18

実測値 (%) : C, 57.28; H, 5.03; N, 10.91

実施例69

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

69a) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(11.0g)、1-ベンジルピペリジン-4-アミン(19.0g)および酢酸(6.7mL)の1,2-ジクロロエタン溶液(200mL)へ氷冷下、ト

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(31.8g)を加え、室温で一夜かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をTHF(200mL)に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(17.8g)とDBU(16.7g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(18.5g, 60%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-1.85 (4H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.61 (3H, s, Me), 2.97-3.03 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.89-4.06 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.32 (5H, m).

69b) 5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例69a)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(18.2g)と10%Pd/C(50%含水:1.5g)をメタノール(300mL)に加え、水素雰囲気下2.5日間かき混ぜた。触媒をろ去、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して題記化合物(10.7g, 83%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56-1.89 (4H, m), 2.62 (3H, s, Me), 2.75 (2H, dt), 3.17-3.23 (2H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, s), 6.71 (1H, s).

69c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(8.8g)とトリエチルアミン(6.7mL)のTHF(150mL)溶液へ実施例71d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(14.7g)のTHF(100mL)溶液を氷冷下で滴下した。反応液を0℃で5時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチル-THFで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、生成物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して題記化合物(11.2g, 51%)を無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl$として

計算値（%）：C, 57.54； H, 5.03； N, 11.18

実測値（%）：C, 57.42； H, 5.13； N, 10.99

実施例70

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例69c)で得られた2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.50 g)のメタノール(20 mL)溶液へ1N塩化水素エーテル溶液(4 mL)を加えた後、溶媒を留去した。残留物にアセトンとエーテルを加え、析出した固体をろ取して題記化合物(0.51g, 86%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ：1.40-1.88 (4H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.73-2.79 (5H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.63 (2H, t), 3.88-4.15 (2H, m), 4.23-4.39 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 8.00 (1H, dd), 8.17-8.31 (3H, m), 8.66 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl \cdot HCl \cdot 1.5H_2O \cdot 0.4Et_2O$として

計算値（%）：C, 51.75； H, 5.60； N, 9.43

実測値（%）：C, 51.95； H, 5.56； N, 9.30

実施例71

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニ]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

71a) 4-[(4-メチルイミダゾール-5-イル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(10g), 4-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(4.7g)および酢酸(3.0mL)を1,2-ジクロロエタン(100mL)に溶解し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(13.6g)を加え、室温で一晩かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムで精

製して題記化合物(8.0g, 57%)を油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.23-1.38 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.07-4.18 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, s).

71b) 4-(7-メチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例70a)で得られた4-[(4-メチルイミダゾール-5-イル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(7.0g)を、ジクロロメタン(70mL)に溶解し、DBU(3.4mL)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(3.5g)を加えた。反応液を一晩かき混ぜ、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(5.1g, 69%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.63-1.76 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.85-2.98 (2H, m), 4.09-4.36 (3H, m), 4.27 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.28-7.37 (5H, m), 7.85(1H, s).

71c) 4-(1,7-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例71b)で得られた4-(7-メチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.5g)をTHF(40mL)に溶解し、-78℃で1.1Mリチウムヘキサメチルジシラザン THF溶液(4.2mL)を滴下し、-78℃で30分間かき混ぜた。次に-78℃でヨウ化メチル(0.31mL)を加え、30分間かき混ぜた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.1g, 71%)を油状物として得た。

NMR (200MHz, CDCl) δ :1.54 (3H, t), 1.58-2.08 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.77-2.98 (2H, m), 3.75-3.92 (1H, m), 4.26-4.46 (2H, m), 4.65 (1H, q), 5.15 (2H, s), 7.37-7.40 (5H, m), 7.76 (1H, s).

71d) 塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(14.9g)、塩化チオニル

(4.4mL)とDMF(2滴)をトルエン(100mL)にけん濁し、1.5時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をエーテルとヘキサンで洗浄して題記化合物(15.5g, 98%)を褐色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 3.35-3.44 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 7.87-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

71e) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニ]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例71c)で得られた4-(1,7-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(3.3g)をエタノール(50mL)に溶解し、10%Pd/C(50%含水:1.6g)を加え、水素雰囲気下、一晩接触還元を行った。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムの混合液に溶解し、氷冷下、実施例71d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(0.6g)を加えた。反応液を室温で2時間かき混ぜた後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.2g, 28%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54 (3H, t), 1.88-2.05 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.53-2.64 (1H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 3.81-3.94 (2H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.85-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例72

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

72a) 4-[(2,4-メチルイミダゾール-5-イル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.8g)、2,4-ジメチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(3.0g)および酢酸(1.7ml)を1,2-ジクロロエタン(50ml)に溶解し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.7g)を加え、室温で

一晩かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムで精製して題記化合物(8.0g, 定量的)を淡黄色油状として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ:1.27-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.66-2.80 (3H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 6.06 (2H, brs).

72b) 4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例72aで得た4-[(2,4-ジメチルイミダゾール-5-イル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.0g)を、ジクロロメタン(100ml)に溶解し、DBU(3.6ml)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(3.9g)を加えた。反応液を一晩かき混ぜ、反応液を炭酸カリウム水溶液へ注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して標記化合物(7.8g, 97%)を淡黄色油状として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ:1.47 (9H, s), 1.57-1.72 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 4.03-4.15 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.29 (1H, brs).

72c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例72b)で得た4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.0g)を濃塩酸(10ml)に溶解し、室温で30分かき混ぜた。反応溶液をクロロホルム(150ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)に溶解し、塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(4.7g)を加えた。反応液を室温で2時間かき混ぜた後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(3.8 g, 50%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62-1.79 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64-2.71 (1H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.31-3.26 (1H, m),

3.49-3.63 (2H, m), 3.97-4.18 (4H, m), 4.75-4.96 (1H, m), 7.61 (1H, dd), 7.89-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例73

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

73a) 2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エタノール

2-(4-ピペリジル)エタノール(3.70g)と炭酸水素ナトリウム(2.03g)の水(50mL)-THF(50mL)混合液へ実施例71d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(7.57g)を少量づつ加えた。反応液を0℃で1時間かき混ぜた後、有機溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(6.18g, 63%)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01-1.13 (2H, m), 1.45-1.56 (2H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.93-3.06 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.66-3.83 (3H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.93-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

73b) よう化2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エチル

実施例73a)で得られた2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エタノール(6.18g)の酢酸エチル(100mL)溶液へ塩化メタンスルホニル(1.4mL)を氷冷下で加え、1.5時間かき混ぜた。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をアセトニトリル(100mL)に溶解し、よう化ナトリウム(11.3g)を加えて、室温で24時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(5.58g, 71%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90-1.23 (2H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.46-2.58

(1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.20 (2H, t, J = 6.7), 3.51-3.60 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

73c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

イミダゾール(0.1g)、炭酸カリウム(0.4g)をDMF(30mL)に溶解し、氷冷下、実施例73b)で得られたよう化2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エチル(0.8g)を加えた。反応液を80℃で4時間かき混ぜた後、溶媒を濃縮した。残留物を水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.13g, 19%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.01-1.18 (2H, m), 1.29-1.57 (1H, m), 1.64-1.77 (4H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.51-3.60 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.49 (1H, brs), 7.57 (1H, dd), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例74

5-クロロ-2-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-1H-ベンズイミダゾール

74a) 3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸アリール

3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸(Indian J. Chem., 11(11), 1119-21 (1973)) (5.0g)をアリールアルコール(50mL)に溶解し、塩化チオニル(1.6mL)を加え、反応液を2時間還流後、濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して標記化合物(5.1g, 90%)を黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.72 (9H, s), 2.97 (2H, t), 3.54 (2H, t), 4.63 (2H, dd), 5.22-5.38 (2H, m), 5.86-6.04 (1H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.47-7.58 (1H, m), 7.72-7.86 (1H, m)

74b) 5-クロロ-2-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}チオベンズイミダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例74a)で得た3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸アリール(4.0g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.1g)をTHF(40mL)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.4g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物のうち(1.5g)をTHF(40mL)に溶解し、メルドラム酸(0.81g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.2g)を加え、室温で一晩かき混ぜた。反応液を濃縮後、ジクロロメタン(30mL)溶液に溶解し、その溶液へ実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.52g)、トリエチルアミン(0.53mL)、HOBt(0.32g)およびWSC(0.40g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.4g, 68%)を淡黄色結晶として得た。NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.51-1.77 (2H, m), 1.92-1.98 (6H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.83-3.00 (5H, m), 3.03-3.23 (1H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.17-7.25 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.74-7.87 (1H, m).

74c) 5-クロロ-2-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-1H-ベンズイミダゾール

実施例74b)で得られた5-クロロ-2-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}チオベンズイミダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.4g)をトリフルオロ酢酸(5mL)に溶解し、室温で0.5時間かき混ぜた。溶媒を濃縮後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をクロロホルム(30mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(0.74g)を室温で加えた。反応液を3時間室温でかき混ぜ、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(56mg, 16%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.14-1.68 (2H, m), 1.86-2.12 (6H, m), 2.57-2.78 (1H, m), 2.85-2.99 (5H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.94-3.99 (3H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.28-7.34 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.89-7.94 (1H, m).

実施例75

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾ-ルー4-イル)エタノン

75a) 4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-ヨード-1H-イミダゾール(2.1g)、テトラメチルエチレンジアミン(1.7mL)のTHF(15mL)溶液へ1Mエチルマグネシウムブロマイド THF溶液(22mL)を25℃以下で加えた。反応液を60℃で1時間かき混ぜた後、室温で4-[(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)のTHF(15mL)溶液を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液へ塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(41.0g, 47%)を油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.20-1.27 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.71-1.78 (2H, m), 2.75-2.85 (4H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.65 (1H, s).

75b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

実施例75a)で得られた4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)をトリフルオロ酢酸(10mL)に溶解し、脱Boc化後、実施例50b)と同様に、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.0g)と縮合して題記化合物(0.04g, 1.4%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.08-1.26 (2H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.10-2.32 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.78-2.91 (4H, m), 2.99-3.11 (1H, m), 3.54-3.61

(2H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.75-7.97 (4H, m), 8.47(1H, s).

実施例76

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノール

実施例75b)で得た2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン(0.1g)をメタノール(10mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.1g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液に1N塩酸を加え、溶媒を濃縮した。残留物を炭酸カリウムの水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(18mg, 17%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.92-1.20 (2H, m), 1.27 (1H, s), 1.71-1.79 (5H, m), 2.41-2.58 (1H, m), 2.84-3.07 (3H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例77

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.5g)、4-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン 2塩酸塩(Farmaco, 47(11), 1343-65(1992))(0.63g)とHOBt(0.36g)のジクロロメタン(30mL)溶液へWSC(0.45g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(32mg, 4%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.63-1.83 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.54-2.66 (1H,

m), 2.74-2.90 (3H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例78

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

78a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピペリジン-4-アミン(3.0g)、2-エチル-4-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(1.1g)から実施例51と同様に還元的アミノ化を行い、題記化合物(2.0g, 50%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, t), 1.48-1.72 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.45-2.66 (1H, m), 2.82-2.97 (5H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.52-3.75 (4H, m), 3.81-4.01 (1H, m), 4.11-4.45 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

78b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例78a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(2.0g)、DBU(0.6mL)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.7g)から実施例65と同様にして題記化合物(71mg, 4%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, t), 1.56-1.71 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.86-2.98 (4H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.68-4.72 (1H, m), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例79

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

実施例54で得た1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-イミダゾリル)メチル]ピペリジン-4-アミン(1.5g)、DBU(0.16mL)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.19g)から実施例65と同様にして題記化合物(0.62g, 19%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCL_3$) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.64 (3H, t), 2.85-3.15 (2H, m), 3.19 (3H, t), 3.49-3.70 (2H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.70-4.75 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例80

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチルアクリルアミド

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(1.5g)、塩化3-ブロモプロピオニル(0.24mL)から実施例55と同様にして題記化合物(0.34g, 33%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.61-1.89 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.82-3.17 (3H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.80-4.07 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.60-4.82 (1H, m), 5.78-5.82 (1H, m), 6.38 (1H, dd), 6.50-6.78 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.91-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例81

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

81a) 4-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)と

3-メチル-2-アミノピリジン(0.28g)のエタノール溶液(10mL)を４時間還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルと１Ｎ塩酸に溶解し、水層を分取した。水層を6N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して題記化合物(0.65g, 79%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 1.90 (1H, br), 2.09 (1H, br), 2.61 (3H, s), 2.78-2.97 (3H, m), 3.24 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.73 (1H, q, J = 6.9), 6.95 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.4), 7.84 (1H, dd, J = 3.0, 6.3).

81b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例81a)で得た4-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.47g)に濃塩酸(2mL)を加えた後、エタノールで希釈、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル(10mL)にけん濁し、トリエチルアミン(0.63mL)とDBU(0.45mL)を加えた。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)、WSC(0.43g)、HOBt(0.35g)のアセトニトリルけん濁液(10mL)に加え12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/メタノール=10/1）により精製した。得られた白色粉末を4N塩化水素酢酸エチル溶液で処理し、析出した固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥し、題記化合物(0.28g、38%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53-1.84 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (1H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 13.8), 4.62 (1H, d, J = 13.8), 6.76 (1H, t, J = 7.0), 6.97 (1H, d, J = 7.0), 7.36 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.0), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析$C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値（%） C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値（%）C, 57.09; H, 5.50, N, 7.32.

実施例82

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

82a) 4-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)と4-メチル-2-アミノピリジン(0.28g)から、実施例81a)と同様にして題記化合物(0.65g, 79%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.85-2.98 (3H, m), 4.25 (2H, d, J = 14.6), 6.65 (1H, d, J = 7.4), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.4).

82b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例82a)で得た4-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.47g)と3-[6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.30g, 39%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56-1.79 (2H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.73-2.82 (1H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 14.4), 4.62 (1H, d, J = 14.4), 7.02 (1H, d, J = 7.2), 7.32 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析$C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値（%）C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値（%）C, 56.95; H, 5.42, N, 7.50.

実施例83

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル

)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

83a) 4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)と5-メチル-2-アミノピリジン(0.28g)から、実施例81a)と同様にして題記化合物(0.67g, 81%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.88-3.00 (3H, m), 4.27 (2H, d, J = 13.2), 7.00 (1H, dd, J = 1.8, 9.4), 7.35 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 9.4), 7.70 (1H, d, J = 1.8).

83b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例83a)で得た4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.47g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.36g, 45%)を得た。

NMR (200 Hz, $CDCl_3$) δ : 1.56-1.76 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.73-2.82 (1H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, J = 14.4), 4.61 (1H, d, J = 14.4), 6.66 (1H, d, J = 7.2), 7.28 (1H, d, J = 2.7), 7.37 (1H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.2), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 56.54; H, 5.44, N, 7.54.

実施例84

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

84a) 4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.0g) と

6-メチル-2-アミノピリジン(0.28g)から、実施例81a)と同様にして題記化合物(0.65g, 79%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 3.41 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 13.2), 6.50 (1H, d, J= 7.0), 7.02 (1H, dd, J = 7.0, 9.2), 7.45 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 9.2).

84b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

84a)で得た4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.47g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.33g, 41%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53-1.77 (2H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.44-3.62 (3H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.5), 4.66 (1H, d, J = 13.5), 6.51 (1H, d, J = 6.9), 7.03 (1H, dd, J = 6.9, 9.0), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 9.0), 7.57 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.88-7.95 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 56.59; H, 5.31, N, 7.30.

実施例85

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

85a) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)と2-アミノピラジン(0.28g)から、実施例81a)と同様にして題記化合物(0.44g, 56%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.64-1.85 (4H, m), 2.78-3.23 (3H, m),

4.30 (d, J = 13.2), 7.61 (1H, d, J = 2.2), 7.87-7.94 (2H, m), 9.09 (1H, d, J = 1.0)

85b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

実施例85a)で得た4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.38g)に濃塩酸(2mL)を加えたのち，エタノールで希釈，減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル(10mL)にけん濁し、トリエチルアミン(0.63mL)とDBU(0.45mL)を加えた。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)、WSC(0.43g)、HOBt(0.35g)のアセトニトリルけん濁液（10mL）に加え12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム（8/1酢酸エチル-メタノール）により精製し、題記化合物を無色粉末固体(0.25g, 36%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.63-1.82 (2H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.0), 3.09-3.35 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 7.0), 4.03 (1H, d, J = 14.0), 4.68 (1H, d, J = 14.0), 7.58-7.63 (2H, m), 7.91-7.96 (6H, m), 8.49 (1H, s), 9.10 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{23}N_4O_3SCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

理論値（%） C, 58.26; H, 5.26; N, 10.45.

実測値（%） C, 58.13; H, 5.29, N, 10.75.

実施例86

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

86a) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.0g) と2-アミノピリミジン(0.25g)から、実施例81a)と同様にして題記化合物(0.43g, 55%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.65-2.07 (4H, m), 2.87-3.02 (3H, m), 4.27 (2H, d, J = 14.0), 6.90 (1H, dd, J = 4.0, 7.0), 7.61 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 2.0, 7.0), 8.55 (1H, dd, J = 2.0, 4.0)

86b) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

86a)で得た4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.35g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.38g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.12g, 20%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62-1.88(2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.0), 3.06-3.20 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.59 (2H, t, J = 7.0), 4.03 (1H, d, J = 13.4), 4.65 (1H, d, J = 13.4), 6.91 (1H, dd, J = 4.2, 7.0), 7.57-7.62 (2H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.33 (1H, dd, J = 1.8, 7.0), 8.49 (1H, s), 8.55 (1H, dd, J = 1.8, 4.2)

元素分析 $C_{24}H_{23}N_4O_3SCl \cdot 1.5H_2O$として

理論値 (%) C, 56.52; H, 5.14; N, 10.99.

実測値 (%) C, 56.77; H, 4.82; N, 10.99.

実施例87

3-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

87a) 3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロピオン酸

炭酸水素ナトリウム(3.2g)、亜硫酸ナトリウム(2.6g)の水溶液(100mL)に塩化3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル(5.0g)加え、70℃で90分かき混ぜ、続いて水酸化ナトリウム(1.9g)、ブロモコハク酸(9.3g)を加え、110℃で8時間かき混ぜた。反応液を放冷し、析出物をろ取、水洗後、減圧乾燥し題記化合物(4.1g, 71%)を茶色固体として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.63 (2H, t, J = 7.2), 3.50 (2H, t, J = 7.2), 5.62 (2H, s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.46-7.49 (2H, m).

87b) 3-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピ

ペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.92g)、トリエチルアミン(1.3mL)、DBU(0.99mL)のアセトニトリル溶液(10mL)を、実施例87a)で得た3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.91g)、WSC(0.86g), HOBt(0.64g)のアセトニトリル(20mL)けん濁液に加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、得られた淡黄色粘性物を飽和塩化水素エタノール溶液で処理し、題記化合物(1.36g, 86%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.72 (2H, m), 1.84-2.03 (6H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.83-2.89 (4H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.0), 3.92 (1H, d, J = 13.8), 4.60 (1H, d, J = 13.8), 5.04 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.4), 7.32 (1H, s)

実施例88

3-(1-{3-[(7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.46g)と実施例87a)で得た3-[(7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.52g)から実施例87b)と同様にして題記化合物(0.51g, 58%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35-1.63 (2H, m), 1.85-2.02 (6H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.7), 3.92 (1H, t, J = 14.1), 4.60 (1H, d, J = 14.1), 5.03 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.02-7.14 (3H, m), 7.32 (1H, s)

実施例89

3-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペ

リジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

89a) 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニルプロピオン酸

塩化(E)-2-(4-クロロフェニル)エチレンスルホニル(3.0g)から実施例87a)と同様にして題記化合物(0.86g, 25%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.66 (2H, t, J = 7.4), 3.41 (2H, t, J = 7.4), 7.48-7.57 (4H, m), 7.76-7.81 (2H, m).

89b) 3-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.46g)のトリエチルアミン(0.65mL)、DBU(0.49mL)のアセトニトリル溶液(10mL)を、実施例89a)で得た3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニルプロピオン酸(0.41g)、WSC(0.43g)、HOBt(0.32g)のアセトニトリル(20mL)けん濁液に加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.12g, 18%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.68 (2H, m), 1.83-2.01(6H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 3.83-3.92 (4H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.2), 3.80 (2H, t, J = 5.7), 3.94 (1H, d, J = 14.1), 4.61 (1H, d, J = 14.1), 6.62 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 15.3), 7.39-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 15.3).

元素分析 $C_{23}H_{28}N_3O_3SCl \cdot 1.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.49; H, 6.39; N, 8.59.

実測値 (%) C, 56.35; H, 6.12; N, 8.37.

実施例90

3-[1-(3-{[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

90a) 3-{[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニル}プロピオン酸

塩化(E)-2-(4-ブロモフェニル)エチレンスルホニル(1.0g)から実施例87a)と同

様にして題記化合物(0.31g, 27%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.65 (2H, t, J = 7.4), 3.39 (2H, t, J = 7.4), 7.48-7.57 (4H, m), 7.76-7.85 (2H, m).

90b) 3-[1-(3-{[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.30g)と実施例90a)で得た3-{[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニル}プロピオン酸(0.31g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.17g, 34%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38-1.67 (2H, m), 1.88-2.00 (6H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.83-2.89 (4H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.6), 3.80 (2H, t, J = 6.0), 3.93 (1, d, J = 12.6), 4.60 (1H, d, J = 12.6), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 15.3), 7.37-7.59 (5H, m).

実施例91

N-(6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)アセトアミド

91a) ピリジニウム 6-アセチルアミノナフタレン-2-スルホンナート

6-アミノナフタレン-2-スルホン酸(11.2g)、酢酸(23.6mL)、ピリジン(12.1mL)の混合物を室温で16時間かき混ぜた。反応液にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取し、題記化合物(16.4g, 96%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.11 (3H, s), 7.57 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.65 (1H, dd, J = 1.5, 8.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8), 7.65 (1H, dd, J = 1.5, 8.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8), 7.90 (1H, d, J= 8.8), 8.02-8.09 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.5), 8.54-8.63 (1H, m), 8.91-8.95 (2H, m).

91b) 塩化6-アセチルアミノナフタレン-2-スルホニル

実施例91a)で得たピリジニウム 6-アセチルアミノナフタレン-2-スルホンナート(15.0g)のDMF溶液(20mL)に、氷冷下、塩化チオニル(3.5mL)を加えた。反応液を室温で90間分かき混ぜた後、酢酸エチルと氷水の混合液に注ぎこみ、酢酸エチ

ル層を分取した。酢酸エチル溶液を１N塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(1.67g, 14%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (3H, s), 7.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.95-7.99 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.51 (1H, s).

91c) 3-[(6-アセチルアミノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸

91b)で得た塩化6-アミノナフタレン-2-スルホニル(1.69 g)を用いて、実施例87a)と同様の方法を用いて題記化合物(0.68g, 36%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.4), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.08 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.33 (1H, d, J = 8.8), 8.44 (1H, d, J = 8.8), 8.75 (2H, d, J = 9.0).

91d) N-(6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)アセトアミド

実施例91c)で得た3-[(6-アセチルアミノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.68g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.71g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.38g, 35%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14-1.43 (2H, m), 1.79-2.00(6H, m), 2.26 (3H, s), 2.54-2.65 (2H, m), 2.80-2.88 (4H, m), 3.07 (1H, t, J = 11.1), 3.47-3.57 (1H, m), 3.66-3.88 (4H, m), 4.47 (1H, d, J = 13.2), 6.51 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9.0), 7.80-7.93 (3H, m), 8.36 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, br)

元素分析 $C_{27}H_{32}N_4O_4S \cdot 3.5H_2O$ として

理論値（%） C, 56.73; H, 6.88; N, 9.80.

実測値（%） C, 56.75; H, 6.94, N, 9.80.

実施例92

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

92a) 2-メチル-3-(4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

トリブチル(4-ピリジニル)スズ(5.0g)、3-ブロモ-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(EP 556080 (1993)) (2.6g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.86g)、塩化リチウム(52mg)のトルエン溶液(20mL)をアルゴン雰囲気下、100℃で12時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮、残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.83g, 32%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 2.54 (3H, s), 6.81 (1H, ddd, J = 2.4, 10.5, 12.3), 7.23 (1H, m), 7.42 (2H, dd, J = 2.7, 6.9), 7.61 (1H, ddd, J = 1.5, 1.5, 11.7), 8.22 (1H, ddd, J = 1.5, 1.5, 11.7), 8.77 (2H, dd, J = 2.7, 6.9).

92b) 2-メチル-3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩

実施例92a)で得た2-メチル-3-(4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.82g)の酢酸溶液(100mL)にパラジウム-炭素(0.10g)を加え、水素雰囲気下(10MPa)、100℃で８時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物を1N塩酸とエタノールに溶解し、溶媒を留去して題記化合物(1.02g, 89%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, D_2O) δ : 1.91-2.18 (8H, m), 2.33 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 6.6), 3.09-3.23 (3H, m), 3.58 (2H, d, J = 12.8), 4.04 (2H, t, J = 5.8).

92c) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例92b)で得た2-メチル-3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.50g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.51g)から実施例87b)と同様にして題記化合物(0.40g, 43%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.70-2.00 (8H, m), 2.18 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.70-3.10 (6H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.6), 3.77 (2H, t, J = 6.0), 3.96 (1H, d, J = 12.8), 4.57 (1H, d, J = 12.8), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s)

元素分析 $C_{26}H_{30}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.31; H, 6.00; N, 7.58.

実測値（%） C, 56.35; H, 6.37, N, 7.21.

実施例93

3-(1-{[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン 塩酸塩

93a) 3-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(Hua, D. H. et al., J. Org. Chem., 59, 5084 (1994)) (1.0g)の四塩化炭素(20mL)溶液にN-ブロモこはく酸イミド(1.3g)を加え１時間かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムにより精製し，題記化合物(1.29g, 81%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.66-1.90 (6H, m), 2.89-2.93 (2H,m), 3.98 (2H, t, J = 4.8), 6.80 (1H, s).

93b) 3-(4-ピリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

実施例93a)で得られた3-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(1.29g)から実施例92a)と同様にして題記化合物(0.90g, 71%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.76-1.93 (6H, m), 2.99 (2H, t, J = 4.8), 3.99 (2H, t, J = 4.8), 7.01 (1H, s), 7.21 (2H, m), 8.64 (2H, m).

93c) 3-(4-ピペリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン2塩酸塩

実施例93b)で得られた3-(4-ピリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(0.90g)から実施例92b)と同様にして題記化合物(1.19g, 96%)を得た。

NMR (200MHz, D_2O) δ : 176-1.95 (8H, m), 2.24 (2H, d, J = 10.2), 3.06-3.26 (5H, m), 3.57 (2H, d, J = 13.2), 4.21 (2H, t, J = 4.8), 7.11 (1H, s).

93d) 3-(1-{[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン 塩酸塩

実施例93c)で得た3-(4-ピペリジニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ

[1,2-a]アゼピン2塩酸塩(0.50g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.56g)から実施例87b)と同様にして題記化合物(0.47g, 52%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-2.00 (10H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.88-2.96 (4H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.81-3,84 (2H, m), 3.92 (1H, d, J = 14.4), 4.56 (1H, d, J = 14.4), 6.52 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{30}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ として

理論値 (%) C, 53.70; H, 6.24; N, 7.23.

実測値 (%) C, 53.96; H, 6.44, N, 7.11.

実施例94

3-(1-{3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

94a) 3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

水素化ホウ素ナトリウム(7.57g)のTHF溶液(200mL)へ塩化6-ブロモナフタレン-2-スルホニル(30.6g)のTHF溶液(200mL)を室温で滴下した。反応液を40℃で10時間かき混ぜた後、反応液に氷と6N塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解させ、トリエチルアミン(20.8mL)とアクリル酸tert-ブチル(9.5mL)を加え、24時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して題記化合物(28.3g, 71%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.69 (2H, t, J = 8.0), 3.46 (2H, t, J = 8.0), 7.72 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.86-7.92 (3H, m), 8.12 (1H, brs), 8.46 (1H, s).

94b) 3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例94a)で得た3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(2.0g)、トリブチル(ビニル)スズ(2.4g)、塩化リチウム(1.5g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.18g)のトルエン溶液(40mL)を、アルゴ

ン雰囲気下、90℃で3時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈、10%フッ化カリウム水溶液を加え、析出した不溶物をセライトでろ去した。ろ液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.96g, 55%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.2), 3.47 (2H, t, J = 7.2), 5.46 (1H, d, J = 10.8), 5.97 (1H, d, J = 17.7), 6.90 (1H, dd, J = 10.8, 17.7), 7.76-7.87 (3H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 1.5).

94c) 3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸

実施例94b)で得た3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(0.96g)のトルエン溶液(10mL)にトリフルオロ酢酸(10mL)を加え室温で12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、題記化合物(0.67g, 83%)を茶色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.59 (2H, t, J = 7.4), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 5.46 (1H, d, J = 10.8), 5.97 (1H, d, J = 17.7), 6.90 (1H, dd, J = 10.8, 17.7), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.08 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.33 (1H, d, J = 8.8), 8.44 (1H, d, J = 8.8), 8.75 (2H, d, J = 9.0).

94d) 3-(1-{3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例94c)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.33g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.38g)から実施例87b)と同様にして題記化合物(0.36g, 57%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36-1.75 (2H, m), 1.87-2.04 (6H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.82-2.93 (4H, m), 3.11 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.80 (2H, t, J = 5.8), 3.91 (1H, d, J = 13.6), 4.57 (1H, d, J = 13.6), 5.47 (1H, d, J = 11.0), 5.96 (1H, d, J = 17.6), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 11.0, 17.6), 7.75-8.01 (5H, m), 8.45(1H, s).

元素分析 $C_{27}H_{31}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として

理論値（%） C, 59.34; H, 6.57; N, 7.69.

実測値（%） C, 59.55; H, 6.96, N, 7.79.

実施例95

3-(1-{3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例94c)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.33g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.37g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.15g, 26%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.54-1.80 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5), 3.08 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 13.5), 4.62 (1H, d, J = 13.5), 5.47 (1H, d, J = 11.1), 5.97 (1H, d, J = 17.7), 6.82-6.96 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.61-7.65 (1H, d, J = 10.8), 7.77-8.01 (6H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析 $C_{27}H_{31}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として

理論値（%） C, 59.39; H, 5.91; N, 7.69.

実測値（%） C, 59.45; H, 5.94, N, 7.56.

実施例96

6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトニトリル

96a) 3-[(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例94a)で得た3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(3.9g)、シアン化亜鉛(0.69g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.56g)のDMF溶液(40mL)をアルゴン雰囲気下、80℃で5時間かき混ぜた。放冷後、反応液を酢酸エチルと水の混合物へ注ぎ込み、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル溶液を５％アンモニア水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をイソプロピルエーテルで固化させ、題記化合物(2.04g, 60%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.6), 3.50 (2H, t, J = 7.6), 7.79 (1H, dd, J = 1.6, 8.4), 7.99-8.15 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.55 (1H, s).

96b) 3-[(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸

実施例96a)で得た3-[(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(0.85 g)から実施例94c)と同様にして題記化合物(0.70g, 98%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.59 (2H, t, J = 7.4), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.08 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.33 (1H, d, J = 8.8), 8.44 (1H, d, J = 8.8), 8.75 (2H, d, J = 9.0).

96c) 6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトニトリル

実施例96b)で得た3-[(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.35g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.34g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.42g, 68%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.83-2.91 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.78 (2H, t, J = 5.7), 3.86 (1H, d, J = 12.9), 4.47 (1H, d, J = 12.9), 6.50 (1H, s), 7.95-8.14 (4H, m), 8.43 (1H, s), 8.54 (1H, s).

実施例97

6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトアミド

97a) 3-[(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例96a)で得た3-[(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(1.1g)のDMSO溶液(20mL)に過酸化水素水(4mL)と炭酸カリウム(0.7g)を加え、室温にて20分間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルと水で希釈、有機層を分取した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(0.88g, 76%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.0), 3.48 (2H, t, J = 7.0), 6.20 (1H, br), 6.55 (1H, br), 7.91 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 8.02-8.10 (3H, m), 8.42 (1H, s), 8.47 (1H, br).

97b) 3-[(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸

実施例97a)で得た3-[(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(0.85g)から実施例94c)と同様にして題記化合物(0.73g, 定量的)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.59 (2H, t, J = 7.0), 3.63 (2H, t, J = 7.0), 7.64 (1H, br), 7.97 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.26-8.32 (3H, m), 8.63 (2H, br).

97c) 6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトアミド

実施例97b)で得た3-[(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.35g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.32g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.41g, 73%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38-1.67 (2H, m), 1.88-2.05 (6H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.15 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.7), 3.93 (1H, d, J = 14.1), 4.55 (1H, d, J = 14.1), 6.56 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 1.2, 8.4), 8.02-8.13 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.56 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{30}N_4O_4S \cdot H_2O \cdot 0.1i\text{-}Pr_2O$ として

理論値 (%) C, 61.11; H, 6.44; N, 10.72.

実測値 (%) C, 61.33; H, 6.28, N, 10.56.

実施例98

3-(1-{3-[(6-エチル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例94d)で得た3-(1-{3-[(6-エテニル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

(0.2g)とパラジウム-炭素(0.04g)のメタノール溶液(4mL)を水素雰囲気下、1時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して題記化合物を得た(0.2g, 99%)。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.8), 1.42-1.63 (2H, m), 1.88-1.99 (6H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.83-2.91 (6H, m), 3.12 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.80 (2H, t, J = 6.0), 3.91 (1H, d, J = 13.2), 4.56 (1H, d, J = 13.2), 6.65 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.73 (1H, s), 7.83-7.97 (3H, m), 8.45 (1H, s).

元素分析 $C_{27}H_{33}N_3O_3SHCl \cdot 1.25H_2O$ として

理論値 (%) C, 60.21; H, 6.83; N, 7.80.

実測値 (%) C, 60.29; H, 6.77, N, 7.53.

実施例99

7-アセチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

99a) 4-(7-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例85a)で得られた4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)と無水酢酸(1.0mL)、パラジウム-炭素(0.2g)の酢酸エチル溶液(5 mL)を水素雰囲気下、室温で3日間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製し、題記化合物(0.47g, 41%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 1.51-1.89 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.4), 4.04 (2H, t, J = 5.4), 4.18-4.22 (2H, m), 4.74 (2H, s), 6.76 (1H, s).

99b) 7-アセチル-3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

実施例99a)で得た4-(7-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.45g)のトルエン溶液(5mL)にトリフルオロ酢酸(5mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残

留物をアセトニトリルに溶解し、DBU(0.41g)とトリエチルアミン(0.56mL)を加えた。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)、WSC(0.43g)およびHOBt (0.35g)のアセトニトリル(10 mL)けん濁液へ加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.39g, 54%)を白色粉末固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45-1.65 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.61-2.78 (3H, m), 2.91 (2H, t, J = 8.4), 3.15 (1H, t, J = 14.4), 3.56 (2H, t, J = 8.4), 3.84-4.10 (4H, m), 4.58 (1H, d, J = 13.5), 4.75 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.2, 8.7), 7.90-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例100

(6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)メチルアミン２塩酸塩

100a) 3-[(6-ホルミル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例94b)で得た3-[(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(5.5g)、過ヨウ素酸ナトリウム(13.8g)のアセトニトリル-アセトン-水(1:1:1, 300mL)溶液へ酸化オスミウム (10% enmicrocapsulated, 1.1g) を加え、室温で2日間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液から有機溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(2.56g, 46%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz $CDCl_3$) δ : 0.36 (9H, s), 2.72 (2H, t, J = 8.0), 3.50 (2H, t, J = 8.0), 8.00 (1H, dd, J = 1.2, 8.8), 8.12-8.23 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, s), 10.24 (1H, s).

100b) 3-[(6-ヒドロキシメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例100a)で得た3-[(6-ホルミル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸

tert-ブチル(2.0g)のエタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.46g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(2.0g, 99%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.12 (1H, t, J = 5.8), 2.67 (2H, t, J =7.8), 3.45 (2H, t, J = 7.8), 4.92 (2H, d, J = 5.8), 7.61 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.83 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.91-7.98 (3H, m), 8.42 (1H, s).

100c) 3-(6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

実施例100b)で得た3-[(6-ヒドロキシメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(0.46g)とピリジン(0.30mL)のジクロロメタン(10mL)溶液へ氷冷下、塩化メタンスルホニル(0.15mL)を加えた。２時間かき混ぜた後、反応液に氷を加え、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をアセトン(10 mL)に溶解し、臭化リチウム(1.0g)を加えた。３時間かき混ぜた後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液,飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムの順で乾燥、濃縮した。残留物をDMF(10mL)に溶解させ、アジ化アトリウム(0.19g)を加え12時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して題記化合物(0.32g, 73%)を無色粉末固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.35 (9H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.8), 3.47 (2H, t, J = 7.8), 4.59 (2H, s), 7.61 (1H, d, J = 1.4), 7.90 (2H, dd, J = 1.4, 8.8), 8.01-8.06 (2H, m), 8.49 (1H, br).

100d) 3-[(6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸

実施例100c)で得た3-[6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(0.24g)のギ酸(5mL)溶液を室温で２時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、題記化合物(0.22g, 99%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.57 (2H, t, J = 7.8), 3.61 (2H, t, J = 7.8), 4.73 (2H, s), 7.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 7.92 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 8.09

(1H, s), 8.19-8.29 (2H, m), 8.59 (1H, s).

100e) 3-(1-{3-[(6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例100d)で得た3-[(6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.22g)と実施例209b)で得た3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.23g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.26g, 74%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40-1.72 (2H, m), 1.82-2.05 (6H, m), 2.65 (1H, m), 2.83-2.94 (3H, m), 3.07-3.30 (3H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.8), 3.91 (1H, d, J = 13.4), 4.56 (1H, d, J = 13.4), 5.32 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.88-8.05 (4H, m), 8.50 (1H, s).

100f) (6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)メチルアミン ２塩酸塩

実施例100e)で得た3-(1-{3-[(6-アジドメチル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.25g)とパラジウム-炭素(0.05g)のメタノール(5mL)溶液を水素雰囲気下、２時間かき混ぜた。不溶物をろ去、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製、飽和塩化水素エタノール溶液で処理して、題記化合物(0.27g, 定量的)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.81-1.98 (6H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.9), 2.93-2.97 (3H, m), 3.08 (1H, t, J = 14.2), 3.88 (1H, d, J = 14.2), 4.03-4.07 (2H, m), 4.25-4.34 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 1.5, 8.7), 7.97 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 8.16-8.19 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 7.8), 8.63 (1H, s)

実施例101

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン 塩酸塩

101a) 4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチルイミダゾール(1.8g)と4-(ブロモメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(DeVita, Robert, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 261 (1999)) (8.5g)のDMF溶液(100mL)に水素化ナトリウム(60%油性: 0.87g)を加え、80℃で12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解、炭酸カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.43g, 7%)を茶色油状物質として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.63 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 12.9), 3.71 (2H, d, J = 7.5), 4.16 (2H, brs), 6.78 (1H, d, J = 1.5), 6.91 (1H, d, J = 1.5).

101b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン 塩酸塩

実施例101a)で得た4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.42g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例81b) と同様にして題記化合物(0.55g, 74%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.00-1.24 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.63-1.77 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 13.2), 2.83-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, t, J = 13.2), 3.47-3.60 (2H, m), 3.80-3.88 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 11.4), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 9.0), 7.90-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s)

実施例102

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

102a) 4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(Dereck, B. et al.,

J. Med. Chem., 42, 4584 (1999)) (6.46g)と2-メチルイミダゾール(0.93g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(5.45g, 80%)を茶色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.63 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 12.9), 3.71 (2H, d, J = 7.5), 4.16 (2H, brs), 6.78 (1H, d, J = 1.5), 6.91 (1H, d, J = 1.5).

102b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

実施例101a)で得た4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.43g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.52g, 69%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.00-1.24 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.63-1.77 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 13.2), 2.83-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, t, J = 13.2), 3.47-3.60 (2H, m), 3.80-3.88 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 11.4), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 9.0), 7.90-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{28}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ として

理論値 (%) C, 55.97; H, 5.77; N, 8.16.

実測値 (%) C, 55.98; H, 5.74; N, 8.16.

実施例103

5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

103a) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例102a)で得た4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.59g)と実施例211d)で得た3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.78g)か

ら実施例85b)と同様にして題記化合物(0.64g, 57%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.00-1.05 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.62-1.75 (4H, m), 1.73 (9H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (1H, t, J = 13.2), 2.87-3.04 (3H, m), 3.82-3.90 (3H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 12.8), 6.79 (1H, d, J = 1.0), 6.91 (1H, d, J = 1.0), 7.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.8) 7.99 (1H, d, J = 8.8).

103b) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

実施例103a)で得た5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g)のジクロロメタン(10mL)溶液にトリフロロ酢酸(10mL)を加え室温で2時間かき混ぜた。反応液に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して題記化合物(0.37g, 90%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 0.74-0.84 (2H, m), 1.38-1.75 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.40 (1H, t, J = 11.8), 2.70 (2H, t, J = 7.4), 2.89 (1H, t, J = 11.8), 3.57-3.70 (3H, m), 3.86 (2H, t, J = 7.4), 4.15 (1H, d, J = 11.8), 6.74 (1H, s,), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 2.0, 9.0), 7.50 (1H, d, J = 9.0), 7.79 (1H, d, J = 2.0).

実施例104

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

104a) 4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(3-ブロモプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(Siegel, M. G. et al., Tetrahedron, 55, 11619 (1999)) (2.0g)と2-メチルイミダゾール(0.56g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(2.05g, 定量的)を茶色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03-1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.59-1.82 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 12.4), 3.81 (2H, t, J = 7.0), 4.06 (2H, br), 6.80 (1H, d, J = 1.4), 6.90 (1H, d, J = 1.4).

104b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

実施例104a)で得られた4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.61g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.60g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.56g, 53%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.00-1.31 (4H, m), 1.52 (1H, m), 1.65-1.88 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 11.1), 2.83-2.90 (2H, m), 3.00 (1H, t, J = 11.1), 3.47-3.58 (2H, m), 3.84 (1H, d, J= 14.1), 4.02 (2H, t, J = 6.9), 4.51 (1H, d, J = 14.1), 7.05 1H, s), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.89-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例105

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

105a) 4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(3-ブロモプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)と2-エチルイミダゾール(0.66g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(2.06g, 98%)を茶色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03-1.38 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.82 (3H, s), 2.61-2.72 (4H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.0), 4.07 (2H, br), 6.80 (1H, d, J = 1.4), 6.94 (1H, d, J = 1.4).

105b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

実施例105a)で得られた4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピ

ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.61g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.60g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.50g, 46%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.95-1.25 (2H, m), 1.20-1.27 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.5), 1.43 (1H, m), 1.64-1.76 (4H, m), 2.47 (1H, t, J = 13.2), 2.65 (2H, q, J = 7.5), 2.83-2.88 (2H, m), 2.97 (1H, t, J = 13.2), 3.52-3.58 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.2), 4.47 (1H, d, J = 13.5), 6.79 (1H, d, J = 1.0), 6.94 (1H, J = 1.0), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 8.7), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例106

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

106a) 4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.0g)と2-エチルイミダゾール(1.0g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(1.55g, 52%)を茶色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.18-1.38 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.63-1.74 (3H, m), 2.61-2.88 (4H, m), 3.87 (2H, t, J = 7.8), 4.08 (2H, d, J = 14.2), 6.80 (1H, d, J = 1.0), 6.94 (1H, d, J = 1.0).

106b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

実施例106a)で得られた4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.58g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.66g)から実施例81b)と同様にして題記化合物(0.29g, 28%)を得た。

NMR (300MHz $CDCl_3$) δ : 1.02-1.27 (2H. m), 1.35 (3H, t, J = 7.2), 1.50 (1H, m), 1.64-1.84 (4H, m), 2.49 (1H, t, J = 10.8), 2.68 (2H, q, J = 7.2), 2.84-2.90

(2H, m), 2.99 (1H, t, J = 10.8), 3.50-3.59 (2H, m), 3.81-3.89 (3H, m), 4.50 (1H, J = 13.5), 6.79 (1H, d, J = 1.2), 6.95 (1H, d, J = 1.2), 7.59 (1H, dd, J = 1.5, 9.3), 7.89-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例107

5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

107a) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例106a)で得た4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.58g)と実施例211d)で得た3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.85g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.62g, 54%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05-1.21 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.5), 1.52 (1H, m), 1.53-1.73 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.49 (1H, t, J = 9.9), 2.65 (2H, q, J = 7.5), 2.88-3.03 (3H, m), 3.81-3.89 (3H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 13.2), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, s) 7.43-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.98 (1H, d, J = 9.0).

107b) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

実施例107a)で得た5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.60g)から実施例103b)と同様にして題記化合物(0.45g, 91%)を得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 0.75-0.85 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.4), 1.49-1.62 (5H, m), 2.40 (1H, t, J = 11.8), 2.48-2.52 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.4), 2.70 (2H, t, J = 7.0), 2.89 (1H, t, J = 11.8), 3.57-3.76 (3H, m), 3.85 (2H, t, J = 7.0), 4.16 (1H, d, J = 11.8), 6.73 (1H, d, J = 1.4), 7.02 (1H, d,

J = 1.4), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.51 (1H, d, J = 8.8), 7.90 (1H, d, J = 1.8).

実施例108

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

108a) 4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール(特開昭60-56961号公報)(0.66g)と4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(0.38g, 18%)を茶褐色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07-1.91 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59-1.70 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 11.4), 3.81 (2H, t, J = 7.0), 4.07-4.14 (2H, m), 7.30 (1H, s).

108b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

実施例108a)で得た4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.38g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.37g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.36g, 57%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.04-1.23 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 13.2), 2.83-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, t, J = 13.2), 3.50-3.58 (2H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 13.2), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9.0), 7.89-7.94 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $C_{25}H_{30}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$として

理論値 (%) C, 60.41; H, 6.29; N, 8.45.

実測値 (%) C, 60.40; H, 6.42; N, 8.22.

実施例109

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

109a) 4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2,4,5-トリメチルイミダゾール(特開昭60-56961号公報)(1.8g)と4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.77g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(1.18g, 23%)を茶褐色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07-1.91 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.59-1.70 (5H, m), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 11.4), 3.72 (2H, t, J = 7.0), 4.07-4.14 (2H, m).

109b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

実施例109a)で得た4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.73g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.70g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.39g, 33%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07-1.23 (2H, m), 1.51-1.55 (3H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.51 (1H, t, J = 12.6), 2.84-2.90 (2H, m), 2.97 (1H, t, J = 12.6), 3.50-3.57 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.8), 3.83 (1H, d, J = 13.2), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例110

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ]ピペリジン

110a) 4-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g)のDMF溶液(20mL)に

水素化ナトリウム(60%油性:0.12g)を加え15分かき混ぜた後、4-クロロメチル-2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(Cordi, A. A. et al., Eur. J. Med. Chem., 25, 557 (1990)) (0.93g)のDMF溶液(10mL)を加えた。12時間かき混ぜた後、反応液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.58g, 43%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 1.45-1.63 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.83-1.91 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.10-7.17 (6H, m), 7.26-7.39 (9H, m).

110b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ]ピペリジン

実施例110a)で得られた4-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.57g)のメタノール(10mL)－1N塩酸(5mL)溶液を80℃で12時間かき混ぜた。反応液をジエチルエーテルと水の混合液に注ぎ込み、水層を分取し、濃縮した。残留物にDBU(0.32mL)とトリエチルアミン(0.44mL)を加えアセトニトリル(10mL)に溶解し、この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.32g)、WSC(0.30g)、HOBt(0.24g)のアセトニトリル(10mL)けん濁液へ加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.27g, 54%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.65-1.84 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 8.4), 3.18-3.26 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 8.4), 3.58-3.72 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.46 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 9.0), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例111

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

111a) 4-[(Z)-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(Kelly, J. L. et al., J. Med. Chem., 20, 721 (1977)) (0.63g)とヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル(トリフェニル)ホスホニウム(国際公開第99/24421号パンフレット)(1.0g)のTHF(35mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.21g)を加えた。12時間かき混ぜた後、反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液に注ぎ込み、有機層を分取した。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.45g, 51%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.64-1.69 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 12.2), 3.05 (1H, m), 4.01 (2H, d, J = 12.8), 5.32 (1H, dd, J = 9.0, 11.6), 6.16 (1H, d, J = 11.6), 6.69 (1H, s), 7.10-7.20 (6H, m), 7.30-7.36 (9H, m), 7.43 (1H, s).

111b) 4-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例111a)で得た4-[(Z)-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.43 g)と酸化白金(0.08g)のメタノール(20 mL)けん濁液を水素雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して題記化合物(0.43g, 99%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05-1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (5H, m), 2.52-2.68 (4H, m), 4.04 (2H, d, J = 13.5), 6.49 (1H, s), 7.11-7.18 (6H, s), 7.29-7.35 (10H, m).

111c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例111b)で得られた4-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.43g)のアセトニトリル溶液(10mL)にヨウ化メチル(1mL)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をメタノール(10 mL)と1N塩酸(5mL)に溶かし、80℃で3時間かき混ぜた。反応液をジエチルエ

ーテルと水の混合液に注ぎ込み、水層を分取し、濃縮した。残留物にDBU(0.25mL)とトリエチルアミン(0.35ml)およびアセトニトリル(10mL)を加え、この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.25g)、WSC(0.24g)およびHOBt(0.19g)のアセトニトリル(10mL)けん濁液に加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した、残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.29g, 74%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05-1.28 (2H, m), 1.57-1.66 (3H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.85-3.07 (3H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 13.8), 4.51 (1H, d, J = 13.8), 6.78 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{28}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70.

実測値 (%) C, 59.58; H, 6.14; N, 8.43.

実施例112

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン

112a) 4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(EP 451538 (1991))(3.3g)とヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル(トリフェニル)ホスホニウム(5.0g)から実施例111a)と同様にして題記化合物(1.0g, 22%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.31 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.56-1.63 (2H, m), 2.49-2.62 (3H, m), 3.97 (2H, d, J = 12.4), 5.28 (1H, dd, J = 8.8, 11.8), 6.18 (1H, d, J = 11.8), 6.61 (1H, s), 7.13-7.20 (6H, m), 7.30-7.37 (9H, m).

112b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(2-メ

チル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン

実施例112a)で得た4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.22g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.25g, 73%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.94-1.14 (2H, m), 1.19-1.26 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.64-1.76 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.47 (1H, d, J = 12.8), 6.79 (1H, d, J = 1.2), 6.91 (1H, d, J = 1.2), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例113

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エテニル]ピペリジン

実施例112a)で得た4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g)から実施例111c)と同様にして題記化合物(0.16g, 35%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.22-1.35 (2H, m), 1.65-1.82 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.59 (1H, t, J = 11.2), 2.82-2.92 (2H, m), 3.08 (1H, t, J = 11.2), 3.45 (3H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 3.82 (1H, d, J = 11.2), 4.47 (1H, d, J= 11.8), 5.44 (1H, d, J = 9.6, 11.4), 6.05 (1H, d, J = 11.4), 6.88 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.2, 11.2), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{26}N_3O_3SCl \cdot H_2O$ として

理論値 (%) C, 58.83; H, 5.76; N, 8.58.

実測値 (%) C, 59.01; H, 5.46; N, 8.84.

実施例114

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ]ピペリジン

実施例110a)で得た4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g)から実施例111c)と同様にして題記化合物(0.20g, 44%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.42-1.61 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.51-3.67 (4H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.46 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.58(1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{28}N_3O_4SCl \cdot 0.25H_2O$ として

理論値 (%) C, 58.29; H, 5.81; N, 8.50.

実測値 (%) C, 58.29; H, 5.67; N, 8.56.

実施例115

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

実施例112b)で得た1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン(0.1g) と酸化白金(0.01g)のTHF(2mL)溶液を素雰囲気下、6時間かき混ぜた。不溶物をろ去、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物(0.06g, 60%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.98-1.15 (2H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.41-2.57 (3H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.01 (1H, dt, J = 2.7, 13.2), 3.52-3.58 (2H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.5), 4.44 (1H, d, J = 13.5), 6.60 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例116

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例113)で得た1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル

}-4-[(Z)-2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エテニル]ピペリジン(0.5g)から実施例115)と同様にして題記化合物(0.3g, 60%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02-1.19 (2H, m), 1.53-1.57 (3H, m), 1.76 (2H, dd, J = 15.9, 19.2), 2.36 (3H, s), 2.45-2.53 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.53-3.59 (2H, m), 3.84 (1H, d, J = 13.5), 4.48 (1H, d, J = 13.5), 6.14 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9.3), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{25}H_{30}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 60.41; H, 6.29; N, 8.45.

実測値 (%) C, 60.40; H, 6.12; N, 8.24.

実施例117

1-[2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エチル]-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

117a) 4-[2-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール(特開昭49-31666号公報)(0.93g)と4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(0.65g, 27%)を茶褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (9H, m), 2.33 (3H, s), 2.43-2.60 (4H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.2), 4.06 (2H, d, J = 14.2).

117b) 1-[2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エチル]-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例117a)で得た4-[2-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.57g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.56g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.60g, 61%)を得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 10.7-1.19 (2H, m), 1.54-1.81 (10H, m), 2.34 (3H, s), 2.42-2.45 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.87 (2H, dt, J = 3.0, 7.2), 3.01 (1H, dt, J = 2.7, 13.5), 3.52-3.60 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 7.5), 3.84 (1H, d, J = 12.9), 4.50 (1H, d, J = 12.9), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9.0), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例118

1-(2-{1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル}エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

118a) 4-[2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール(国際公開第99/25710号パンフレット)(0.84g)と4-(2-ブロモエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(1.37g, 60%)を茶褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.19 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (9H, m), 2.43-2.728 (6H, m), 3.80 (2H, t, J = 7.2), 4.06 (2H, d, J = 14.2), 7.29 (1H, s).

118b) 1-(2-{1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル}エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例118a)で得た4-[2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.54g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.56g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.46g, 47%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07-1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.59-1.82 (9H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 2.58-2.61 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.13-3.25 (3H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.81 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 13.2), 7.30 (1H, s), 7.59 1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例119

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

119a) 4-[(Z)-2-(5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(Yuan, W. et al., J. Med. Chem., 36, 211 (1993)) (3.3g)とヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル(トリフェニル)ホスホニウム(5.0g)から実施例111a)と同様にして題記化合物(2.55g, 56%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.22-1.39 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.77-1.82 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m) 3.66 (1H, m), 4.08 (2H, br), 5.29 (1H, dd, J = 9.3, 11.7), 6.04 (1H, d, J = 11.7), 7.13-7.17 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m).

119b) 4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例119a)で得た4-[(Z)-2-(5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g)から実施例111b)と同様にして題記化合物(1.5g, 99%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.22-1.39 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.77-1.82 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.08 (2H, br), 5.29 (1H, dd, J = 9.3, 11.7), 6.04 (1H, d, J = 11.7), 7.13-7.17 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m).

119c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例119b)で得られた4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.75g)から実施例111c)と同様にして題記化合物(0.22g, 33%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99-1.12 (2H, m), 1.37-1.52 (3H, m), 1.72-1.81(4H, m), 2.15 (3H, s), 2.45-2.56 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, dt, J = 4.2, 6.9), 2.99

(1H, dt, J = 3.0, 12.3), 3.51 (3H, s), 3.55 (2H, dt, J = 4.2, 6.9), 3.83 (1H, d, J = 13.2), 7.28 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.89-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{25}H_{30}N_3O_3SCl \cdot 0.75H_2O$ として

理論値 (%) C, 59.87; H, 6.33; N, 8.38.

実測値 (%) C, 60.01; H, 6.33; N, 8.38.

実施例120

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

実施例119b)で得られた4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.66g)から実施例110b)と同様にして題記化合物(0.33g, 57%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99-1.16 (2H, m), 1.51-1.59 (3H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.44-2.55 (3H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 2.98 (1H, dt, J = 2.4, 12.6), 3.53-3.59 (2H, m), 3.79 (1H, d, J = 13.5), 4.45 (1H, d, J = 13.5), 7.44 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{28}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70.

実測値 (%) C, 60.05; H, 6.24; N, 8.90.

実施例121

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン

121a) 4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1-メチルイミダゾール-2-カルバルデヒド(0.5g)とヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル(トリフェニル)ホスホニウム(4.0g)から実施例

111a)と同様にして題記化合物を(0.72g, 54%)無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.22-1.34 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 12.8), 3.61 (3H, s), 4.03-4.14 (2H, m), 5.63 (1H, dd, J = 9.6, 11.8), 6.10 (1H, d, J = 11.8), 6.82 (1H, d, J = 1.0), 7.07 (1H, d, J = 1.0).

121b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン

121a)で得た4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ビニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.40g)と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45 g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.45g, 71%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.14-1.34 (2H, m), 1.75-1.91 (3H, m), 2.67 (1H, dt, J = 3.0. 12.9), 2.83-2.90 (2H, m), 3.17 (1H, dt, J = 3.0, 12.9), 3.49-3.59 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.76 (1H, m), 4.24 (1H, d, J = 13.5), 5.55 (1H, dd, J = 9.3, 11.7), 6.11 (1H, d, J = 11.7), 6.83 (1H, d, J = 1.2), 7.06 (1H, d, J = 1.2), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{26}N_3O_3SCl \cdot 0.25H_2O$ として

理論値 (%) C, 60.49; H, 5.61; N, 5.83.

実測値 (%) C, 60.67; H, 5.85; N, 8.59.

実施例122

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ピペリジン

実施例121b)で得た1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン(0.20g)から実施例115)と同様にして題記化合物(0.19g, 95%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02-1.16 (2H, m), 1.58-1.86 (5H, m), 2.52 (1H, dt, J = 2.7, 12.9), 2.67 (2H, t, J = 8.1), 2.83-2.88 (2H, m), 3.00 (1H, dt, J = 2.7, 12.9), 3.53-3.59 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.81 (1H, d, J = 13.2),

4.46 (1H, d, J = 13.2), 6.79 (1H, d, J = 1.5), 6.91 (1H, d, J = 1.5), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{28}N_3O_3SCl \cdot 0.3H_2O$ として

理論値 (%) C, 60.13; H, 6.01; N, 8.76.

実測値 (%) C, 60.21; H, 6.06; N, 8.46.

実施例123

5-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

123a) 4-(イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g)と2-アミノチアゾール(0.77g)から実施例81a)と同様にして題記化合物(0.55g, 23%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 1.55-1.76 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 4.4), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.4).

123b) 5-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

実施例123a)で得た4-(イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.55g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.48g, 55%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.52-1.77 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.75 (1H, t, J = 15.6), 2.90-3.05 (3H, m), 3.22 (1H, t, J = 15.6), 3.53-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.8), 4.59 (1H, d, J = 13.8), 6.86 (1H, d, J = 4.5), 7.01 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 4.5), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例124

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン

124a) 4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(4-ブロモブチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(Egbertson, M. S. et al., J. Med. Chem., 37, 2537 (1994)) (2.0g)と2-メチルイミダゾール(0.56g)から実施例101a)と同様にして題記化合物(0.94g, 47%)を茶色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03-1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.59-1.82 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 12.4), 3.81 (2H, t, J = 7.0), 4.06 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 1.4), 6.90 (1H, d, J = 1.4).

124b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン

実施例124a)で得た4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.93g)から実施例85b)と同様にして題記化合物(0.1g, 15%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.91-1.08 (2H, m), 1.22-1.43 (5H, m), 1.61-1.74 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.54 (1H, m), 2.81 -3.02 (3H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.78-3.85 (3H, m), 4.26 (1H, d, J = 13.2), 6.79 (1H, d, J = 1.4), 6.90 (1H, d, J = 1.4), 7.58 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{32}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 61.10; H, 6.51; N, 8.22.

実測値 (%) C, 61.21; N, 6.57; N, 7.95.

実施例125

2-(1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.17g)および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イ

ミダゾール-3-オン(0.11g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.11g, 40%)を白色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62-1.99 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.61-2.67 (1H, m), 2.82-3.01 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.46-3.65 (2H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.08-4.21 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.69-4.74 (1H, m), 6.70 (1H, t, J = 1.5), 7.72 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.84-7.96 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 1.8), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}BrN_4O_4S \cdot 0.3H_2O$として

計算値 (%) : C, 52.33; H, 4.68; N, 10.17

実測値 (%) : C, 52.57; H, 4.66; N, 9.88

実施例126

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-1,3(2H)-ジオン

126a) 4-{[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(3.3g)と2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(2.0g)のアセトニトリル(50mL)溶液へWSC(4.0g)、HOBt(3.2g)およびトリエチルアミン(3.8mL)を加え12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトにより精製して、題記化合物(2.4 g, 49%)を無色粉末として得た.

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.41-1.56 (2H, m), 1.93-2.06 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.92-3.07 (2H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 5.14 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3), 7.30-7.42 (5H, m), 10.92 (1H, br)

126b) 4-(5-メチル-1,3-ジオキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

126a)で得られた4-{[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.16g)の1,2-ジクロロエタン(20mL)溶液に

N,N'-カルボニルジイミダゾール(1.65g)とDBU(3.0mL)を加え、還流下、3時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で順次に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.43g, 34%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.69-1.81 (2H, m), 2.27-2.42 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.77-2.92 (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.29-4.45 (2H, m), 5.15 (2H, s), 7.31-7.40 (6H, m)

126c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-1,3(2H)-ジオン

126b)で得た4-(5-メチル-1,3-ジオキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.38g)に25%臭化水素酢酸溶液(10mL)を加え1時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物とトリエチルアミン(0.53mL)をアセトニトリル(20mL)に溶かした。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.38g)、WSC(0.37g)およびHOBt(0.29g)のアセトニトリル(20mL)けん濁液へ加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解した。クロロホルム層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製し、題記化合物(0.42g, 65%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.74-1.90 (2H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.88-3.02 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.69 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.90-8.01 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{23}N_4O_5SCl \cdot 0.1iPr_2O$として

計算値 (%) : C, 56.26; H, 4.68; N, 11.67

実測値 (%) : C, 56.41; H, 4.79; N, 11.03

実施例127

2-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.44g)と3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.61g)のアセトニトリル(20mL)けん濁液へトリエチルアミン(0.56mL)、WSC(0.57g)およびHOBt(0.46g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物へクロロホルムと水を加え、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで結晶化させた後、粗結晶を酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物(0.79g, 78%)を無色針状結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50-1.72 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.38-3.57 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 11.1), 4.16 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.75 (1H, d, J = 11.1), 5.04 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 1.5), 7.00 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.13 (1H, d, J = 7.8), 7.35 (1H, d, J = 1.8)

元素分析値 $C_{23}H_{25}N_4O_5SCl$として

計算値（%）: C, 54.70; H, 4.99; N, 11.90

実測値（%）: C, 54.55; H, 4.81; N, 11.24

実施例128

2-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.44g)と実施例89a)で得られた3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロピオン酸(0.55g)のアセトニトリル(20mL)けん濁液にトリエチルアミン(0.56mL)、WSC(0.57g)およびHOBt(0.46g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物へクロロホルムと水を加え、クロロホルム層を分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムにより精製して、題記化合物(0.71g, 74%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.55-1.69 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.61 (3H, s),

2.65 (1H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.39-3.59 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 13.5), 4.15 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.75 (1H, d, J = 13.5), 6.71 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 15.3), 7.40-7.49 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.3)

元素分析値 $C_{22}H_{25}N_4O_4SCl$として

計算値（%）：C, 55.40； H, 5.28； N, 11.75

実測値（%）：C, 55.40； H, 5.28； N, 11.79

実施例129

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

129a) 4-[(2,2-ジメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g)、2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン(1.5mL)および炭酸カリウム(1.4g)のアセトニトリル(10mL)けん濁液を20時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、セライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル）で精製し、題記化合物(0.35g, 49%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.09-1.35 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-1.86 (2H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.75-2.84 (4H, m), 3.39 (6H, s), 4.04 (2H, d, J = 13.2), 4.45 (1H, t, J = 5.5).

129b) 4-{(2,2-ジメトキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(1.4g)と実施例129a)で得た4-[(2,2-ジメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.3g)から実施例38b)と同様にして題記化合物(2.4g, 53%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.47 (9H, s), 1.77-1.86 (4H, m), 2.39-2.45 (3H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.43 (6H, s), 3.57 (2H, bs), 4.22-4.42 (3H, m), 4.63 (1H, t, J = 4.7), 7.32-7.45 (1H, m).

129c) 5-ヒドロキシ-3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン２塩酸塩

実施例129b)で得た4-{(2,2-ジメトキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.4g)を濃塩酸(3mL)に溶かし、室温で30分かき混ぜた。水分を減圧下にトルエンと共沸させることにより濃縮し、題記化合物 (1.1g, 97%) を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.66-1.78 (2H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.03 (2H, d, J= 11.9), 3.33 (2H, d, J = 11.9), 3.63 (1H, d, J = 13.1), 3.79 (1H, d, J = 13.1), 4.68-4.76 (1H, m), 6.15 (1H, s), 8.20 (1H, s).

129d) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸 (0.56g) および実施例129c)で得た5-ヒドロキシ-3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン２塩酸塩 (0.56g) から実施例128)と同様にして題記化合物 (0.48g, 54%) を無色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.42-1.66 (2H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 2.28-2.30 (m, 3H), 2.59 (1H, t, J = 3.0), 2.78-2.97 (2H, m), 3.15 (1H, t, J = 13.0), 3.44-3.66 (4H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.62-4.74 (2H, m), 5.65 (1H, d, J = 1.5), 7.39 (1H, d, J = 3.6), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.88-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_4O_5S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1EtOAc$として

計算値 (%) : C, 55.58; H, 5.29; N, 10.21

実測値 (%) : C, 55.80; H, 5.48; N, 9.91

実施例130

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

130a) 4-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.1g)およびイミダゾール-4-

カルバルデヒド(1.0g)から実施例42a)と同様にして題記化合物(2.4g, 82%)を黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.18-1.38 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.86 (2H, d, J = 12.3), 2.61-2.85 (3H, m), 3.82 (2H, m), 4.03 (2H, d, J = 12.3), 6.89 (1H, s), 7.57 (1H, s).

130b) 4-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

130a)で得た4-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.4g)から実施例42b)と同様にして、題記化合物(1.8g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.6), 4.08-4.18 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 10.8), 4.36 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.94 (1H, s).

130c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.7g)および130b)で得た4-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.6g)から実施例38d)と同様にして題記化合物(2.0g, 72%)を無色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.58-1.82 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.64 (1H, t, J = 12.6), 2.85-3.05 (2H, m), 3.20 (1H, t, J = 12.6), 3.43-3.64 (2H, m), 4.03 (1H, d, J = 14.1), 4.15-4.27 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.74 (1H, d, J = 14.1), 6.92 (1H, d J = 1.0), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.89-7.98 (5H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{23}ClN_4O_4S$として

計算値 (%) : C, 56.73; H, 4.76; N, 11.51

実測値 (%) : C, 56.36; H, 4.67; N, 11.37

実施例131

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-5(6H)-オン

131a) 4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.8g)、ヒスタミン２塩酸塩(10.0g)のジクロロエタン(300mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(17.3g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH12程度に調節した後、クロロホルム(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をジクロロメタン(300mL)に溶かし、その溶液へDBU(13.4mL)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(7.64g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水とクロロホルムで希釈し、有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）で精製して、題記化合物(13.4g, 77%)を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.54-1.79 (4H, m), 2.78-2.99 (4H, c), 3.43 (2H, t, J = 6.4), 4.26 (2H, d, J = 12.4), 4.48-4.64 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.1), 8.14 (1H, d, J = 1.1).

131b) 6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-5(6H)-オン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.26g)および実施例131a)で得た4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.25g)から実施例38d)と同様にして題記化合物(0.27g, 64%)を無色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.60-1.85 (5H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.84-2.99 (3H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.40 (2H, t, J = 6.4), 3.50-3.65 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 14.0), 4.58-4.74 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.94-7.98 (4H, m), 8.14 (1H, s), 8.49 (1H, s).

元素分析値　$C_{24}H_{25}ClN_4O_4S$として

計算値（%）：C, 57.54; H, 5.03; N, 11.18

実測値（%）：C, 57.32; H, 5.05; N, 10.91

実施例132

2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

132a) 5-クロロ-2-({3-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸(5.00 g)および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(2.8g)から実施例128)と同様にして題記化合物(2.9g, 38%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.54-1.71 (2H, m), 1.74 (9H, s), 1.85-1.98 (2H, m), 2.59-2.67 (4H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.18 (1H, t, J = 12.2), 3.98-4.20 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.72 (1H, d, J = 13.5), 6.71 (1H, t, J = 1.5), 7.44 (1H, dd, J = 9.0, 2.4), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.4), 7.98 (1H, d, J = 9.0).

132b) 2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例132a)で得た5-クロロ-2-({3-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(2.9g)から実施例103b)と同様にして題記化合物(2.0g, 83%)を無色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.49-2.04 (2H, m), 2.61-2.70 (4H, m), 2.81-3.06 (2H, m), 3.20 (1H, t, J = 12.3), 3.56-3.65 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 3.98 (1H, d, J = 14.7), 4.08-4.17 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.72 (1H, d, J = 13.8), 6.71 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8), 7.33 (1H, dd, J = 9.0, 1.8), 7.42 (1H, d, J = 9.0), 7.69 (1H, d, J = 1.8).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 52.95; H, 5.05; N, 14.04

実測値（%）：C, 53.05; H, 4.89; N, 14.03

実施例133

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピロリジン-3-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

133a) 2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

1-ベンジル-3-ピロリジンアミン(14.1g)およびイミダゾール-2-カルバルデヒド(7.7g)から実施例69a)と同様にして題記化合物(2.7g, 12%)を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79-1.90 (1H, m), 2.24-2.41 (2H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 10.5), 3.02-3.09 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 12.6), 3.70 (1H, d, J = 12.6), 4.49 (2H, s), 4.79-4.86 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.5), 7.22-7.35 (6H, m).

133b) 6-(3-ピロリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

133a)で得た2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(2.7g)、ぎ酸アンモニウム(1.8g)および10%パラジウム炭素(0.54g)をメタノール(100mL)にけん濁し、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、沈殿物をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル：クロロホルム＝５：１の混合溶媒を加え、沈殿物をろ別した後、ろ液を再び濃縮して、題記化合物(1.4g, 78%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.85-1.96 (1H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.96-3.07 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 4.42 (1H, d, J = 16.8), 4.49 (1H, d, J = 16.8), 4.65-4.74 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.2), 7.30 (1H, d, J = 1.2).

133c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}ピロリジン-3-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.51g)および実施例

133b)で得た6-(3-ピロリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン(0.50g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.47g, 56%)を無色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 2.07-2.39 (2H, m), 2.59-2.61 (3H, m), 2.72-2.94 (2H, m), 3.38-3.87 (6H, m), 4.30 (1H, m), 4.36 (1H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 6.69-6.71 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{23}ClN_4O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.3EtOAc$として

計算値 (%) : C, 55.64; H, 5.09; N, 10.72

実測値 (%) : C, 55.64; H, 5.00; N, 10.62

実施例134

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

134a) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルおよび2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

オキシラン-2-カルボン酸エチル (W. D. Emmons et al. J. Am. Chem. Soc., 77, 89, (1955)) (0.60g)、6-クロロナフタレン-2-チオール(1.0g)およびトリエチルアミン(1.4mL)のDMF(10mL)溶液をアルゴン雰囲気下60℃で3時間かき混ぜた。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(50mL)および水(50mL)を加えた。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2) により精製した。第一分画より題記化合物(0.27g, 17%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, t, J = 7.1), 3.21 (1H, d, J = 6.2), 3.37 (1H, dd, J = 13.8, 5.4), 3.49 (1H, dd, J = 13.8, 4.2), 3.93-4.04 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.7, 1.8), 7.50 (1H, dd, J = 8.7, 1.8), 7.65 (1H, d, J = 3.0), 7.67 (1H, d, J = 3.0), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, s).

第二分画より2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル(0.31g, 19%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.2), 2.39-2.44 (1H, m), 3.87-4.01 (3H, m), 4.14-4.24 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 1.8), 7.69 (1H, d, J = 3.2), 7.72 (1H, d, J = 3.2), 7.79 (1H, d, J = 2.1), 7.95 (1H, d, J = 1.8).

134b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例134a)で得られた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチル(0.27g)のエタノール(2mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.7mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を1N塩酸で中和した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残留物と実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩 (0.29g) 、HOBt (0.16g) 、DBU (0.24mL) およびトリエチルアミン (0.34mL) をアセトニトリル (3mL) に溶かし、WSC (0.20g) を加え室温で5時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと水で希釈した。有機層分液し、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をクロロホルムに溶かし、メタクロロ過安息香酸 (0.15g) を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムとチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5mL)で処理して、題記化合物 (0.033g, 11%) を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.52-1.57 (1H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.45-2.73 (4H, m), 3.14-3.67 (3H, m), 3.80 (1H, dd, J = 15.2, 4.1), 4.05-4.07 (2H, m), 4.33 (1H, d, J = 12.6), 4.54 (2H, d, J = 9.9), 4.79-4.81 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 12.9), 7.72 (1H, d, J = 9.0), 7.98 (1H, d, J = 8.7), 8.15 (1H, d, J = 9.0), 8.24-8.28 (2H, m), 8.62 (1H, s).

元素分析値　$C_{24}H_{25}ClN_4O_5S \cdot HCl \cdot H_2O \cdot 0.2Et_2O$として

計算値（%）：C, 50.98; H, 5.18; N, 9.59

実測値（%）：C, 51.16; H, 5.44; N, 9.49

実施例135

2-(1-{2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-3-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例134a)で得られた2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル（0.31g）から実施例134b)と同様にして題記化合物（0.030g, 6%）を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62-2.02 (5H, m), 2.62-2.83 (4H, m), 3.30-3.46 (1H, m), 4.04-4.40 (5H, m), 4.62-4.67 (1H, m), 4.77-4.86 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.80-8.01 (4H, m), 8.41-8.48 (1H, m).

元素分析値　$C_{24}H_{25}ClN_4O_5S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 54.80; H, 4.98; N, 10.65

実測値（%）：C, 54.89; H, 4.96; N, 10.48

実施例136

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

136a) (2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル

アルゴン雰囲気下、3Mエチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液をTHF(25mL)へ氷冷下で滴下した。この溶液へ6-クロロナフタレン-2-チオール（5.0g）のTHF(50mL)溶液を0℃で滴下し、室温で30分間かき混ぜた。この溶液へ(2R)-オキシラン-2-カルボン酸メチル（2.3mL）のTHF（15mL）溶液を滴下し、反応液を室温で3時間かき混ぜた。反応液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(3：1)から再結晶

して、題記化合物（5.9g, 77%）を無色針状晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：3.12 (1H, d, J = 6.0), 3.35 (1H, dd, J = 14.1, 5.7), 3.48 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 3.58 (3H, s), 4.43-4.48 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 7.83-7.84 (1H, m).

136b) (2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

136a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル（5.4g）のエタノール（150mL）けん濁液へ8N 水酸化ナトリウム水溶液（6.8mL）を加え、室温で3時間かき混ぜた。エタノールを減圧留去した後、析出物をろ取した。固体を水（100mL）にけん濁し、1N塩酸によりpH3程度に調節した後、沈殿物をろ取して、題記化合物（5.0g, 97%）を白色固体として得た。

NMR (300MHz, CD_3OD) δ：3.27 (1H, dd, J = 14.1, 6.9), 3.51 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 4.33 (1H, dd, J = 6.9, 4.2), 7.40-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s).

136c) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

136b)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸（3.0g）、実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩（3.3ｇ）、HOBt（2.4g）およびトリエチルアミン（5.2mL）をアセトニトリル（300mL）とジクロロメタン（100mL）の混合液にけん濁し、WSC（3.1g）を加え室温で18時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと水で希釈した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル：エタノール＝１０：１）で精製して、題記化合物（3.6g, 71%）を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.54-1.83 (4H, m), 2.39-2.98 (4H, m), 2.98-3.44 (4H, m), 3.76-4.20 (3H, m), 4.61-4.73 (2H, m), 6.67-6.68 (1H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.75-7.83 (2H, m).

136d) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例136c)で得た2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (3.1g) のジクロロメタン(100mL)溶液へ氷冷下でメタクロロ過安息香酸(1.7g)を加え、室温で5時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムとチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分液した。クロロホルム溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル：エタノール＝１０：１）により精製し、題記化合物（2.7g, 81%）を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.65-1.88 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.76-2.85 (1H, m), 3.18-3.31 (1H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.10-4.30 (3H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 5.03-5.04 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 2.0), 7.87-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}ClN_4O_5S$として

計算値（%）：C, 55.76; H, 4.87; N, 10.84

実測値（%）：C, 55.60; H, 4.98; N, 10.85

実施例137

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

137a) 1-ベンジル-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルピペリジン-4-アミン

1-ベンジル-4-ピペリジンアミン（3.4g）、4-ホルミルイミダゾール（1.4g）および酢酸（1.7mL）のジクロロエタン溶液（100mL）にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（4.7g）を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を1 N 水酸化ナトリウム水溶液でpH12程度に調節した後、クロロホルム（100 mL）で抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物（3.4g）を黄色油状物として得た。これ以上の精製は行わずに、この粗生成物を次の反応に用いた。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36-1.53 (2H, m), 1.75-2.08 (6H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.66-2.86 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.31 (1H, bs), 6.86 (1H, s), 7.23-7.31 (5H, m), 7.51 (1H, s).

137b) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

実施例137a)で得た1-ベンジル-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン（3.4g）のエタノール溶液（50mL）に、二炭酸ジ-tert-ブチル（6.3mL）を加え、室温で5時間かき混ぜた。ヒドラジン一水和物（10mL）を加え、室温で18時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物に酢酸エチル（100mL）および水（100mL）を加え、有機層を分液した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水（100mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝10:1）により精製し、題記化合物（2.3g, 42%）を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.61 (12H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 7.6), 3.47 (2H, s), 3.70 (1H, bs), 4.29 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.24-7.33 (5H, m), 7.49 (1H, s).

137c) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例137b)で得得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル（1.3g）のDMF溶液（30mL）に水素化ナトリウム（0.22g）を氷冷下で加え、室温で１時間かき混ぜた。続いて、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル（1.3mL）を氷冷下で加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチル（50mL）および水（50mL）を加え、有機層を分液した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：

ヘキサン=1:1）により精製して、題記化合物（4.9g, 24%）を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.05 (9H, s), 0.91 (2H, t, J = 8.1), 1.47 (9H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 1.84-1.90 (3H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.41-3.54 (4H, m), 4.35 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.90 (1H, bs), 7.24-7.43 (5H, m), 7.48 (1H, s).

137d) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-ホルミル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.5M, 5.7mL）をアルゴン雰囲気下、実施例137c)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル（3.9g）のTHF溶液（50mL）に-40℃で滴下した。反応液を-40℃で15分かき混ぜた後、DMF（0.7mL）を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（50mL）を加え、酢酸エチル（50mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール=10:1）により精製し、題記化合物（2.52g, 61%）を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: -0.04 (9H, s), 0.90 (2H, t, J = 8.2), 1.45 (9H, s), 1.63-1.77 (5H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.91 (2H, d, J = 11.1), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 8.2), 4.37 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 9.74 (1H, s).

137e) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-(ヒドロキシメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例137d)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-ホルミル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル（1.3g）のエタノール（10mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（95mg）を氷冷下で加え、室温で1時間かき混ぜた。水（1mL）を加えた後、溶媒を減圧留去し、残留物へ酢酸エチル（50mL）および水（50mL）を加えた。有機層を分液、

飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、題記化合物（1.3g, 98%）を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : -0.05 (9H, s), 0.88 (2H, t, J = 8.4), 1.43 (9H, s), 1.57-1.60 (2H, m), 1.75-1.76 (1H, m), 1.98-1.99 (2H, m), 2.87 (2H, d, J = 12.0), 3.44-3.49 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, bs), 7.19-7.29 (5H, m).

137f) (4-{[(1-ベンジル-4-ピペリジニル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール

実施例137e)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-(ヒドロキシメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル（480mg）のトリフルオロ酢酸(1mL)－水(1mL)溶液を80℃で3時間かき混ぜた。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム（50mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、題記化合物（280mg, 定量的）を黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48-1.55 (2H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.64-2.65 (1H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.42 (1H, bs), 6.76 (1H, s), 7.19-7.34 (5H, m).

137g) 1-ベンジル-N-{[2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}ピペリジン-4-アミン

実施例137f)で得た(4-{[(1-ベンジル-4-ピペリジニル)アミノ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール（0.28g）およびトリエチルアミン（0.26mL）のジクロロメタン（5mL）溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン（170mg）を加え、室温で、3時間かき混ぜた。反応液にクロロホルム（20mL）および水（20mL）を加え、有機層を分液した。クロロホルム溶液を飽和食塩水（20mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=10:1)により精製して、題記化合物(0.20g, 52%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.10 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.41-1.44 (2H, m),

1.84-1.88 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.50-2.51 (1H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.18-7.36 (5H, m).

137h) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例137g)で得られた1-ベンジル-N-{[2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}ピペリジン-4-アミン(0.20g)およびDBU (0.14mL) のジクロロエタン (3mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (94mg) を加え、60℃で30分かき混ぜた。室温まで冷却した後、反応液へクロロホルム (20mL) および水 (20mL) を加え、有機層を分液した。クロロホルム溶液を飽和食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル:エタノール=5:1) により精製し、題記化合物 (0.18g, 85%) を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.13 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.72-1.83 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.99 (2H, d, J = 11.4), 3.52 (2H, s), 3.95-4.02 (1H, m), 4.30-4.31 (2H, m), 4.92 (2H, s), 6.79-6.80 (1H, m), 7.24-7.37 (5H, m).

137i) 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例137h)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (0.18g) および10% パラジウム炭素 (36mg) をメタノール (3mL) にけん濁し、水素雰囲気下室温で18時間かき混ぜた。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮して、題記化合物 (0.16g, 定量的) を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 3.20 (2H, d, J = 11.7), 4.02-4.10 (1H, m), 4.32-4.33 (2H, m), 4.93 (2H, s), 6.80-6.81 (1H, m).

137j) 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸（0.18g）および実施例137i)で得られた5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン（0.16g)から実施例89b)と同様にして題記化合物（0.22g, 76%）を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.57-1.74 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.83-3.01 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.48-3.65 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 14.4), 4.08-4.27 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.72 (1H, d, J = 14.1), 4.91 (2H, s), 6.80-6.81 (1H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.89-7.96 (3H, m), 8.47 (1H, s).

137k) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例137j)で得られた5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.22g)の酢酸(4mL)－THF(2mL)－水(2mL)溶液を60℃で3時間かき混ぜた。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、残留物にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝１０：１）により精製し、題記化合物（99mg, 55%）を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.56-1.80 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.86 (1H, t, J = 6.6), 4.03 (1H, d, J = 15.3), 4.15-4.23 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.75 (1H, d, J = 11.7), 4.87 (2H, d, J = 6.6), 6.78 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.90-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値　$C_{24}H_{25}ClN_4O_5S$として

計算値（%）：C, 55.76; H, 4.87; N, 10.84

実測値（%）：C, 55.52; H, 4.94; N, 10.74

実施例138

酢酸 [2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル塩酸塩

実施例137k)で得た2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン（0.17g）、無水酢酸（0.5mL）およびピリジン（1mL）のジクロロメタン（2mL）けん濁液を18時間かき混ぜた。反応液へジクロロメタンおよび水を加え、有機層を分液した。ジクロロメタン溶液を水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝１０：１）により精製した後、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5mL)で処理し、題記化合物（0.13g, 65%）を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO) δ : 1.44-1.77 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.2), 3.08 (1H, t, J = 11.5), 3.87-4.05 (4H, m), 4.35 (1H, d, J = 9.4), 4.48 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.72-7.77 (1H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.17-8.31 (3H, m), 8.65-8.66 (1H, m).

元素分析値 $C_{26}H_{27}ClN_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 50.90; H, 4.93; N, 9.13

実測値（%）：C, 50.84; H, 5.26; N, 8.98

実施例139

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

139a) 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例136b)で得た(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピ

オン酸(0.44g)と実施例137i)で得た5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.50g)から実施例136c)と同様にして題記化合物 (0.69g, 78%) を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.13 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.51-1.62 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.95-3.44 (2H, m), 3.81-4.23 (4H, m), 4.58-4.61 (2H, m), 4.89 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.42-7.52 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s).

139b) 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例139a)で得た5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (0.69g) から実施例136d)と同様にして題記化合物 (0.60g, 83%) を無色非晶性粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 1.85-2.07 (2H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 4.10-4.32 (4H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 4.92 (2H, s), 5.03-5.05 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.91-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

139c) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例139b) で得られた5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (0.24g) 、酢酸 (64μL) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (0.29g) のTHF(3mL)溶液を室温で72時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機

層を分液した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル：エタノール＝５：１）により精製し、題記化合物（150mg, 75%）を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.72-1.88 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 3.18-3.32 (1H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.71 (1H, bs), 3.85 (1H, bs), 4.08-4.26 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 4.69-4.78 (1H, m), 4.87 (2H, s), 5.04-5.06 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.57-7.61 (1H, m), 7.90-7.96 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}ClN_4O_6S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2Et_2O$として

計算値（%）：C, 53.49; H, 5.07; N, 10.06

実測値（%）：C, 55.49; H, 5.09; N, 9.81

実施例140

安息香酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例139c)で得られた2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (0.14g) と塩化ベンゾイル (31 μL) から実施例138)と同様にして題記化合物（58mg, 34%）を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.67-1.78 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 3.17-3.31 (1H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 3.80 (1H, bs), 4.11-4.38 (4H, m), 4.69-4.77 (1H, m), 5.04-5.05 (1H, m), 5.63 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.94-7.97 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{29}ClN_4O_7S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 57.63; H, 4.68; N, 8.67

実測値（%）：C, 57.91; H, 4.90; N, 8.64

実施例141

2-[1-(trans-{2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロピル}カルボニル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

141a) 2-クロロ-6-(ビニルスルホニル)ナフタレン

2-クロロナフタレン-6-スルフィン酸 (4.3g) 、1,2-ジブロモエタン (3.3mL) および炭酸カリウム (4.0g) のDMF(30mL)けん濁液を70℃で18時間かき混ぜた。室温まで冷却した後、酢酸エチルと水を加え、有機層を分液した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) により精製し、題記化合物 (1.9g, 39%) を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6.09 (1H, d, J = 9.6), 6.53 (1H, d, J = 16.5), 6.72 (1H, dd, J = 16.5, 9.6), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.0), 7.82-7.92 (4H, m), 8.46 (1H, d, J = 0.6).

141b) trans-2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル

1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (0.89g) およびクロロ酢酸tert-ブチル (1.1mL)のアセトニトリル(30mL)溶液を室温で、30分かき混ぜた。その溶液に実施例141a)で得た) 2-クロロ-6-(ビニルスルホニル)ナフタレン (2.0g) および水酸化ナトリウム (0.48g) を加え、80℃で18時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルと水を加え、有機層を分液した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) により精製して、題記化合物 (0.44g, 15%) を黄色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 1.44-1.55 (1H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.86-7.96 (4H, m), 8.45 (1H, s).

141c) trans-2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロパンカルボン酸

実施例141b)で得た2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル（0.44g）のトリフルオロ酢酸（2mL）溶液を室温で15分かき混ぜた。反応液を減圧濃縮して、題記化合物（0.35g, 94%）を淡褐色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.57-1.67 (1H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.84-7.97 (4H, m), 8.45 (1H, s).

141d) 2-[1-(trans-{2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロピル}カルボニル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例141c)で得られた2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]シクロプロパンカルボン酸（0.20g）および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.23g)から実施例128)と同様にして題記化合物（0.12g, 36%）を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44-2.05 (6H, m), 2.62 (3H, s), 2.65-2.82 (2H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 4.06-4.37 (4H, m), 4.70 (1H, d, J = 13.2), 6.73 (1H, d, J = 7.5), 7.58-7.61 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.45 (1H, s).

元素分析値　$C_{25}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 0.2H_2O$として

計算値（%）: C, 58.12; H, 4.96; N, 10.85

実測値（%）: C, 57.97; H, 5.08; N, 11.13

実施例142

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン塩酸塩

142a) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル

6-クロロナフタレン-2-チオール（5.0g）および2-メチルオキシラン-2-カルボ

ン酸メチル（2.7mL）から実施例136a)と同様にして題記化合物（5.1g, 63%）を無色針状晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.52 (3H, s), 3.27 (1H, d, J = 13.8), 3.44 (3H, s), 3.48 (1H, d, J = 13.8), 3.53 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.1), 7.82 (1H, s).

142b) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸

実施例142a)で得られた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル（1.5g）から実施例136b)と同様にして題記化合物（1.3g, 91%）を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.51 (3H, s), 3.38 (1H, d, J = 13.2), 3.48 (1H, d, J = 13.2), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 1.8), 7.69-7.77 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.1), 7.87 (1H, d, J = 1.8).

142c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例142b)で得られた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸（0.50g）および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩（0.59g）から実施例136c)と同様にして題記化合物（0.16g, 20%）を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.45-1.61 (6H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.80 (1H, bs), 3.33 (1H, d, J = 13.4), 3.70 (1H, d, J = 13.4), 4.07-4.15 (2H, m), 4.31 (1H, bs), 4.60 (1H, d, J = 12.2), 4.72 (1H, d, J = 12.2), 6.66 (1H, t, J = 1.5), 7.42 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.77-7.78 (1H, m), 7.83-7.84 (1H, m).

142d) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン塩酸塩

142c)で得られた 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ

[1,5-c]イミダゾール-3-オン（0.16g）から実施例136d)と同様にして無色油状物を得た。この油状物を4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5mL)で処理して、題記化合物（20mg, 11%）を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.55 (3H, s), 1.79-1.80 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.41-3.45 (4H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.03-4.10 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.80-4.91 (1H, m), 5.92 (1H, bs), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 8.00 (1H, d, J = 8.7), 8.17 (1H, d, J = 8.7), 8.26-8.31 (2H, m), 8.60 (1H, s).

元素分析値　$C_{25}H_{27}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 1.2H_2O \cdot 0.1Et_2O$として

計算値（%）：C, 51.14; H, 5.31; N, 9.39

実測値（%）：C, 51.03; H, 5.55; N, 9.31

実施例143

1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル

143a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸メチル

N-tert-ブトキシカルボニルセリン メチルエステル(2.82g)とトリエチルアミン(5.35mL)のTHF(50mL)溶液へ塩化メタンスルホニル(0.99mL)を滴下し、室温で1時間かき混ぜた後、6-クロロナフタレン-2-チオール(2.50g)を加えた。反応液を室温で20時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物(2.79g, 55%)を淡褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.37 (9H, s), 3.46-3.50 (5H, m), 4.60 (1H, m), 5.34 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.49 (1H , dd, J = 1.8, 8.4), 7.66-7.71 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.2), 7.84 (1H, d, J = 1.4)

143b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プ

ロピオン酸

実施例143a)で得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸メチル(2.79g)と1N水酸化ナトリウム(7.7mL)の2-プロパノール(70mL)溶液を室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物に水を加え、1NHClで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物(1.1g, 41%)を固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 3.38-3.58 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.50 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.65-7.84 (4H, m).

143c) 1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例143b)で得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸(1.1g)と実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン2塩酸塩(0.85g)から実施例136c)と同様にして、題記化合物(0.55g, 33%)を得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 1.55-1.81 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.01-3.08 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.98-4.19 (3H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.91 (1H, m), 5.49-5.52 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.67-7.78 (3H, m), 7.86-7.90 (1H, m).

143d) 1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例143c)で得られた1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル(0.55g)から実施例136d)と同様にして題記化合物(0.15g, 26%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27-1.44 (11H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.40-2.77 (4H, m), 3.21-3.89 (2H, m), 4.23-4.29 (4H, m), 4.56-4.85 (1H, m), 5.14-5.36

(2H, m), 6.66-6.71 (1H,m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0, 9.0), 7.94-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例144

2-(1-{2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩

実施例143d)で得られた1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル(0.10g)のエタノール(0.5mL)溶液へ飽和塩化水素エタノール溶液(1.5mL)を加え室温で30分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物をエーテルで洗浄して、題記化合物(85mg, 90%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.53-1.86 (4H, m), 2.07-2.42 (1H, m), 2.72 (3H, br s), 3.13-3.26 (1H, m), 3.71-4.37 (5H, m), 4.50-4.55 (2H, m), 4.86 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.4), 8.02 (1H, dt, J = 1.8, 7.3), 8.20-8.34 (3H, m), 8.5-9.0 (3H, m).

実施例145

2-(1-{3-[(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

145a) 3-[(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル

6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(0.19g)とトリエチルアミン(0.26mL)のアセトニトリル(1mL)溶液を3-(クロロスルホニル)プロピオン酸メチル(0.19g)のアセトニトリル(1mL)溶液に加え、0℃で0.5時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムと水を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(0.30g,

定量的)を茶色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.82 (2H, t, J = 7.2), 2.93 (2H, t, J = 6.0), 3.32 (2H, t, J = 7.5), 3.57 (2H, t, J = 6.0), 3.67 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.01-7.03 (1H, m), 7.16-7.19 (2H, m).

145b) 3-[(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸

実施例145a)で得られた3-[(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル(0.30g)を1N水酸化ナトリウム水溶液(2.7mL)に加え、100℃で20分間加熱した。0℃に冷却した後、1N塩酸を加え酸性にし、析出した固体をろ取し題記化合物(0.04g, 16%)を茶色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.86 (2H, t, J = 7.5), 2.93 (2H, t, J = 6.0), 3.31 (2H, t, J = 7.5), 3.57 (2H, t, J = 6.0), 4.44 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1), 7.14-7.25 (2H, m).

145c) 2-(1-(3-((6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例145b)で得られた3-[(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.04g)、WSC(0.05g)およびHOBt(0.04g)のTHF溶液(3mL)にトリエチルアミン(0.06mL)を加え室温で30分間かき混ぜた後、実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン2塩酸塩(0.03g)を加え室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-エーテルより再結晶し、題記化合物(0.01g, 18%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19-1.28 (1H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.77-2.97 (3H, m), 3.19-3.52 (3H, m), 3.58 (2H, t, J = 6.0), 3.97-4.02 (1H, m), 4.09-4.23 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.75-4.79 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.1).

元素分析値 $C_{23}H_{28}ClN_5O_4S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 52.72； H, 5.77； N, 13.36

実測値（%）：C, 52.65； H, 5.55； N, 13.12

実施例146

2-[1-(4-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}ブタノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

146a) [(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム(3.8g)および炭酸水素ナトリウム(2.5g)の水溶液(40mL)に塩化 (E)-2-(4-クロロフェニル)エチレンスルホニル(Matier, W. L. et al., J. Med. Chem., 17, 549 (1974)) (3.5g)を加え、70℃で2時間かき混ぜた。反応液を室温に冷却し、析出した結晶をろ取、乾燥して、題記化合物(1.7g, 50%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ: 6.57 (1H, d, J = 16.0), 6.78 (1H, d, J = 16.0), 7.34-7.56 (4H, m).

146b) 4-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}ブタン酸

実施例146a)で得られた[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルフィン酸ナトリウム(0.23g)および4-ブロモブタン酸エチル(0.16mL)のDMF(1.0mL)溶液を100℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}ブタン酸エチル(0.27g)を黄色油状物として得た。これを精製することなく実施例145b)と同様にして題記化合物(0.05g, 16%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.83-1.94 (2H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 7.78-7.82 (2H, m).

146c) 2-[1-(4-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}ブタノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例146b)で得た4-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}ブタン

酸(0.04g)から実施例145c)と同様にして題記化合物(0.02g, 29%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.74 (2H, m), 1.83-1.97 (3H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.55-2.69 (5H, m), 3.12-3.28 (3H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.13-4.21 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.76-4.81 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 15.6), 7.35-7.47 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 15.6).

元素分析値 $C_{23}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 1.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値 (%) : C, 53.42; H, 6.10; N, 9.97

実測値 (%) : C, 53.68; H, 5.85; N, 10.28

実施例147

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

147a) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-メチルブタン酸

6-クロロナフタレン-2-チオール(1.0g)と3-メチル-2-ブテン酸(0.50g)およびトリエチルアミン(0.35mL)のTHF(40mL)溶液を一夜加熱還流した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルを加えた。混合液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=3/7から1/1)で精製して、題記化合物(0.10g, 7%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (6H, s), 2.60 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 7.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.3), 7.72 (1H, d, J = 8.4), 7.77 (1H, d, J = 8.7), 7.83 (1H, d, J = 2.1), 8.07 (1H, s).

147b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例147a)で得えられた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-メチルブタン酸(0.10g)と実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン2塩酸塩(0.15g)から実施例145c)と同様にして題記化合物(0.13g, 74%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.70 (1H, s), 1.92-1.99 (1H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.70 (2H, s), 2.99 (3H, s), 3.11-3.19 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.87-4.91 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 7.72 (1H, d, J = 8.7), 7.77 (1H, d, J = 8.7), 7.83 (1H, d, J = 1.8), 8.04 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{29}N_4O_2SCl \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$として

計算値（%）：C, 55.71； H, 5.93； N, 10.00

実測値（%）：C, 55.92； H, 6.02； N, 10.21

実施例148

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-3-メチルブタノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例147b)で得られた2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-3-メチルブタノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩(0.13g)のメタノール(2.5mL)溶液にメタクロロ過安息香酸(0.10g)を0℃で加え、3時間かき混ぜた。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.09g, 70%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.60-1.83 (2H, m), 1.86-1.99 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.64-2.68 (1H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.79-4.84 (1H, m), 6.70 (1H, t, J = 1.5), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.86-7.96 (4H, m), 8.41 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{29}N_4O_4SCl \cdot 0.5H_2O \cdot AcOEt$として

計算値（%）：C, 57.54； H, 6.12； N, 8.95

実測値（%）：C, 57.82； H, 5.90； N, 9.22

実施例149

2-[1-(3-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]チオ}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(4-クロロフェニル)エチル(Schadt, F. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 228-246 (1978)) (1.2g)と3-メルカプトプロピオン酸(0.35mL)および1N水酸化ナトリウム水溶液(12mL)の混合物を100℃で一夜かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却後、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]チオ}プロピオン酸(0.26g)の粗生成物を得た。このカルボン酸と実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.24g)から実施例145c)と同様にして題記化合物(0.06g, 13%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56-1.70 (2H, m), 1.79-1.96 (3H, m), 2.57-2.70 (5H, m), 2.76-2.91 (5H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 4.10-4.29 (3H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.69-6.71 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m).

元素分析値 $C_{22}H_{27}N_4O_2SCl \cdot HCl \cdot H_2O$として

計算値（%）: C, 52.69; H, 6.03; N, 11.17

実測値（%）: C, 52.75; H, 6.43; N, 11.57

実施例150

2-[1-(3-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例149で得られた2-[1-(3-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]チオ}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩(0.29g)から実施例148と同様にして題記化合物(0.17g, 54%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.76 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.61 (3H, s),

2.66-2.74 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.13-3.21 (3H, m), 3.25-3.46 (4H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.2), 7.30 (2H, d, J = 7.2).

元素分析値 $C_{22}H_{27}N_4O_4SCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 54.15； H, 5.78； N, 11.48

実測値（%）：C, 54.35； H, 6.01； N, 11.44

実施例151

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

151a) (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸メチル

水素化ナトリウム(60%油性:0.88g)のDMF(22mL)けん濁液へ6-クロロナフタレン-2-チオール(4.3g)を0℃で加え20分間かき混ぜた後、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-D-セリン メチルエステル(E. M. Stocking, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2443, (1997)) (8.2g)のDMF溶液(22mL)を滴下し、0℃で2時間かき混ぜた。反応混合物へ水を加え、エーテルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン1/10から3/10)で精製して、題記化合物(6.2g, 71%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 (9H, s), 3.46-3.55 (5H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 7.2), 7.25-7.50 (2H, m), 7.65-7.82 (4H, m).

151b) (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸

実施例151a)で得られた(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸メチル(6.2g)のメタノール(50mL)溶液へ1N水酸化ナトリウム水溶液(17mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、エーテルで洗浄した。水層を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル

で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物(5.3g, 88%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (9H, s), 3.48-3.50 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 5.34-5.36 (1H, m), 7.33-7.52 (2H, m), 7.65-7.84 (4H, m).

151c) (1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例151b)で得られた(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]プロピオン酸(2.8g)のアセトニトリル(36mL)溶液へHOBt(1.7g)、トリエチルアミン(3.5mL)および実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン2塩酸塩(1.7g)を0℃で加え、次いでWSC(2.1g)を加え室温で一夜かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/4から酢酸エチル)で精製した。生成物を酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(1.9g, 45%)を無色針状晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.49-1.81 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.96-3.08 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 4.07-4.19 (3H, m), 4.60-4.91 (2H, m), 5.52 (1H, d, J = 8.0), 6.69 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.67-7.78 (3H, m), 7.85-7.90 (1H, m).

元素分析値 $C_{29}H_{34}ClN_5O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値 (%) : C, 58.72; H, 5.95; N, 11.81

実測値 (%) : C, 58.82; H, 6.11; N, 11.71

実施例152

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例151c)で得られた(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.51g)のメタノール(3.0mL)溶液へオキソン(0.64g)の水溶液(3.0mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/4から酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.51g, 95%：90%ee)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (9H, s), 1.92-2.15 (4H, m), 2.61 (3H, s), 3.13-3.61 (3H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.11-4.41 (4H, m), 4.58-4.84 (1H, m), 5.22-5.35 (2H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.93-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{29}H_{34}ClN_5O_6S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値（%）：C, 55.64； H, 5.87； N, 10.47

実測値（%）：C, 55.64； H, 6.11； N, 10.54

実施例153

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

実施例152で得られた(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.51g)のジクロロメタン(2.0mL)溶液へトリフルオロ酢酸(2.0mL)を0℃で加え、室温で一夜かき混ぜた。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と炭酸カリウムを加え、塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/4から酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.13g, 26%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.94-2.60 (3H, m), 2.66 (3H, s), 2.72-2.85 (1H, m),

3.27-3.88 (4H, m), 4.17-4.31 (4H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.47-5.60 (1H, m), 6.67-6.71 (1H, m), 7.46-7.64 (2H, m), 7.74-7.99 (5H, m), 8.48-8.49 (1H, m).

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_5O_5S \cdot 3H_2O$として

計算値（%）：C, 46.88； H, 4.69； N, 10.51

実測値（%）：C, 46.91； H, 4.95； N, 10.36

実施例154

2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩

実施例152で得られた(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(1.1g)のメタノール(2.0mL)溶液へ40%塩化水素エタノール溶液(5.0mL)を0℃で加え、10分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物にエーテルを加え結晶化して、題記化合物(0.83g, 77%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.41-1.89 (3H, m), 2.15-2.37 (1H, m), 2.74-2.76 (3H, m), 3.16-3.33 (1H, m), 3.78-4.32 (5H, m), 4.52-4.57 (2H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.96-8.07 (1H, m), 8.18-8.33 (3H, m), 8.64-8.93 (4H, m).

元素分析値 $C_{24}H_{26}ClN_5O_4S \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O \cdot 0.1Et_2O$として

計算値（%）：C, 45.76； H, 5.35； N, 10.94

実測値（%）：C, 45.64； H, 5.74； N, 11.12

実施例155

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)アセトアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.15g)のジクロロメタン(2.0mL)溶液へトリエチルアミン(0.11mL)と塩化アセチル(0.02mL)を0℃で加え、2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製して、題記化合物(0.08g, 54%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72-1.80 (5H, m), 1.86-2.17 (3H, m), 2.61-2.80 (4H, m), 3.16-3.32 (1H, m), 3.43-3.87 (2H, m), 4.18-4.39 (4H, m), 4.58-4.83 (1H, m), 5.52-5.69 (1H, m), 6.25-6.40 (1H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.87-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{28}ClN_5O_5S \cdot 2.5H_2O \cdot 0.25AcOEt$として

計算値（%）: C, 51.88; H, 5.64; N, 11.20

実測値（%）: C, 51.71; H, 5.26; N, 11.03

実施例156

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)カルバミン酸メチル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.10g)とクロロギ酸メチル(0.01mL)から実施例155と同様にして題記化合物(0.06g, 61%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63-2.02 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.67-2.81 (1H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.43-3.55 (4H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.18-4.39 (4H, m), 4.60-4.82 (1H, m), 5.30-5.40 (2H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.9), 7.87-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{28}ClN_5O_6S \cdot 1.5H_2O \cdot 0.25AcOEt$として

計算値（%）：C, 52.04； H, 5.34； N, 11.24

実測値（%）：C, 51.82； H, 5.03； N, 11.06

実施例157

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)メタンスルホンアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.10g)と塩化メタンスルホニル(0.07mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.04g, 41%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.91 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.63-2.80 (1H, m), 2.95-3.07 (3H, m), 3.21-3.77 (3H, m), 4.17-4.28 (4H, m), 4.59-4.81 (1H, m), 5.10-5.19 (1H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.49-8.51 (1H, m).

元素分析値 $C_{25}H_{28}ClN_5O_6S \cdot 2H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値（%）：C, 48.10； H, 5.38； N, 10.39

実測値（%）：C, 48.04； H, 5.00； N, 10.37

実施例158

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-{4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル}-2-オキソエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.10g)と塩化 p-トルエンスルホニル(0.03g)から実施例155と同様にして題記化合物(0.08g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.94 (4H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.43-2.45 (3H,

m), 2.60-2.61 (3H, m), 2.82-3.37 (2H, m), 3.60-3.76 (1H, m), 4.09-4.24 (3H, m), 4.43-4.56 (1H, m), 4.49-4.98 (1H, m), 5.69-5.84 (1H, m), 6.14-6.71 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m), 7.59-7.96 (7H, m), 8.37-8.45 (1H, m).

元素分析値 $C_{31}H_{32}ClN_5O_6S \cdot H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値（%）：C, 51.78； H, 4.83； N, 9.58

実測値（%）：C, 51.74； H, 4.87； N, 9.37

実施例159

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)-N'-エチル尿素

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.12g)とイソシアン酸エチル(0.02mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.06g, 52%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96-1.04 (3H, m), 1.79-2.19 (3H, m), 2.60-2.79 (4H, m), 3.00-3.33 (3H, m), 3.46-3.81 (2H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.41-4.77 (3H, m), 5.44-5.61 (2H, m), 6.66-6.69 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.89-7.95 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{31}ClN_6O_5S \cdot 1.5H_2O \cdot 0.25AcOEt$として

計算値（%）：C, 52.87； H, 5.70； N, 13.21

実測値（%）：C, 53.05； H, 5.48； N, 13.28

実施例160

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)尿素

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ

[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.12g)とイソシアン酸トリメチルシリル(0.03mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.07g, 61%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-2.15 (4H, m), 2.60-2.79 (3H, m), 3.13-3.35 (1H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.11-4.43 (4H, m), 4.58-4.77 (3H, m), 5.37-5.58 (1H, m), 5.75-5.87 (1H, m), 6.66-6.68 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}ClN_6O_5S \cdot 0.75H_2O$として

計算値（%）: C, 52.44; H, 5.02; N, 14.68

実測値（%）: C, 52.45; H, 5.28; N, 14.40

実施例161

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸エチル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.12g)とクロロ炭酸エチル(0.03mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.12g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.15 (3H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.66-2.81 (1H, m), 3.19-3.56 (2H, m), 3.80-4.44 (7H, m), 4.59-4.84 (1H, m), 5.30-5.41 (2H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{30}ClN_5O_6S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値（%）: C, 54.33; H, 5.50; N, 10.92

実測値（%）: C, 54.30; H, 5.45; N, 11.16

実施例162

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オ

キソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)-2-メトキシアセトアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.20g)と塩化メトキシアセチル(0.04mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.09g, 44%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.83-2.17 (3H, m), 2.62-2.81 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.26-3.36 (1H, m), 3.43-3.95 (5H, m), 4.11-4.39 (4H, m), 4.60-4.84 (1H, m), 5.53-5.74 (1H, m), 6.69-6.71 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.90-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{30}ClN_5O_6S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）: C, 54.31; H, 5.23; N, 11.73

実測値（%）: C, 54.24; H, 5.01; N, 11.56

実施例163

(1R)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例152で得た(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(2.01g, 90%ee)をCHIRALCEL OD(ヘキサン/イソプロパノール=20/80)を用いて光学分割し題記化合物(0.15g, 96.8%ee)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (9H, s), 1.63-2.24 (4H, m), 2.57-2.82 (4H, m), 3.17-3.67 (8H, m), 3.82-3.89 (1H, m), 4.16-4.42 (4H, m), 4.61-4.86 (1H, m), 5.14-5.54 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.59-7.62 (1H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{29}H_{34}ClN_5O_6S \cdot H_2O \cdot 0.6CH_2Cl_2$として

計算値（%）: C, 51.89; H, 5.47; N, 10.22

実測値（%）：C, 52.02； H, 5.44； N, 9.99

実施例164

N-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)ベンズアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.20g)と塩化ベンゾイル(0.05mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.08g, 36%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.88-2.14 (4H, m), 2.61-2.79 (4H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 3.58-4.02 (2H, m), 4.22-4.42 (4H, m), 4.64-4.88 (1H, m), 5.68-5.77 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.80-6.91 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.45-7.61 (4H, m), 7.80-7.93 (4H, m), 8.48-8.50 (1H, m).

元素分析値 $C_{31}H_{30}ClN_5O_5S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 59.18； H, 4.97； N, 11.13

実測値（%）：C, 58.96； H, 5.10； N, 10.89

実施例165

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸フェニル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.20g)とクロロギ酸フェニル(0.04mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.11g, 52%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55-2.14 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.66-2.83 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.54-3.91 (2H, m), 4.16-4.40 (4H, m), 4.63-4.85 (1H, m), 5.30-5.46 (1H, m), 5.85-5.99 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.81-6.91 (2H, m),

7.16-7.30 (4H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.91-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{30}ClN_5O_6S \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 56.92； H, 4.93； N, 10.71

実測値（%）：C, 57.29； H, 5.00； N, 10.34

実施例166

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩

166a) N-(2-ピリジニル)メチルホルムアミド

2-アミノメチルピリジン(20.0g)のギ酸(56mL)溶液を3時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に氷水を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を蒸留して、題記化合物(14.69g, 58%)を黄色液体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 4.61 (2H, d, J = 5.2), 7.06 (1H, br), 7.18-7.30 (2H, m), 7.64-7.73 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 4.8).

166b) イミダゾ[1,5-a]ピリジン

実施例166a)で得られたN-(2-ピリジニル)メチルホルムアミド(10.0g)から実施例225b)と同様にして、題記化合物(6.38g, 74%)を淡黄色固体して得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 6.50-6.57 (1H, m), 6.65-6.73 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 8.10 (1H, s).

166c) 4-ヒドロキシ-4-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例166b)で得られたイミダゾ[1,5-a]ピリジン(5.91g)のジエチルエーテル(60mL)-THF(10mL)溶液へ2Mフェニルリチウム THF溶液(35mL)を室温で加え、アルゴン下室温で3時間かき混ぜた。得れられた赤色けん濁液へ0℃で4-オキソピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(24.91g)を少量づつ加えた。反応液をアルゴン下室温で16時間かき混ぜた後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を

シリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製して、題記化合物(3.97g, 25%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 1.88-2.07 (2H, m), 2.12-2.37 (2H, m), 2.99 (1H, br), 3.29-3.51 (2H, m), 3.74-3.91 (2H, m), 6.48-6.56 (1H, m), 6.67-6.74 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 7.4, 0.8).

166d) 3-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン２塩酸塩

実施例166c)で得られた4-ヒドロキシ-4-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.17g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(2.55g, 88%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 2.21-2.36 (2H, m), 2.43-2.62 (2H, m), 3.16-3.38 (4H, m), 7.07 (1H, t, J = 4.2), 7.18 (1H, t, J = 4.4), 7.83 (1H, d, J = 6.2), 8.00 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 4.6), 9.24-9.57 (2H, br).

166e) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩

実施例166d)で得られた3-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン２塩酸塩(0.65g)と3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.45g)から実施例207d)と同様にして、題記化合物(0.52g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.80-2.24 (4H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.4), 3.07-3.30 (2H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.64 (2H, t, J = 7.2), 3.79-3.95 (1H, m), 5.72 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 7.4), 6.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.28 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.8), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 1.6), 8.14-8.27 (3H, m), 8.58-8.64 (2H, m).

実施例167

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸2-メトキシエチル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.40g)とクロロ炭酸メトキシエチル(0.19mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.20g, 47%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.83-2.14 (6H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.80 (1H, m), 3.31-3.32 (3H, m), 3.44-3.86 (5H, m), 4.25-4.41 (4H, m), 4.59-4.82 (1H, m), 5.26-5.50 (2H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.48-8.49 (1H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{32}ClN_5O_7S \cdot H_2O$として

計算値（%）: C, 52.87; H, 5.39; N, 11.01

実測値（%）: C, 52.60; H, 5.10; N, 10.91

実施例168

N-{(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イソニコチンアミド

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.20g)と塩化イソニコチノイル塩酸塩(0.06mg)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.08g, 38%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.52-1.74 (4H, m), 2.57-2.72 (1H, m), 3.12-3.26 (7H, m), 3.89-4.03 (3H, m), 4.18-4.37 (2H, m), 5.26-5.39 (1H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 4.5), 7.61-7.64 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.7), 8.48 (2H, d, J = 5.7), 8.54 (1H, d, J = 4.8), 8.98-9.00 (1H, m).

元素分析値 $C_{30}H_{29}ClN_6O_5S \cdot H_2O$として

計算値（%）: C, 56.38; H, 4.89; N, 13.15

実測値（%）：C, 56.76； H, 4.83； N, 13.31

実施例169

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸2-(ベンジルオキシ)エチル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.60g)とクロロギ酸 2-ベンジルオキシエチル(0.38mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.50g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-2.06 (4H, m), 2.61 (3H, s), 3.21-3.25 (1H, m), 3.42-3.53 (4H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.95-4.28 (4H, m), 4.49 (2H, s), 4.58-4.82 (1H, m), 5.25-5.50 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.27-7.35 (6H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.90-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{34}H_{36}ClN_5O_7S$として

計算値（%）：C, 58.83； H, 5.23； N, 10.09

実測値（%）：C, 58.51； H, 5.37； N, 9.84

実施例170

(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸2-クロロエチル

実施例154で得られた2-(1-{(2S)-2-アミノ-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.59g)とクロロギ酸2-クロロエチル(0.11mL)から実施例155と同様にして、題記化合物(0.43g, 69%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-2.13 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.65-2.81 (1H, m),

3.19-3.34 (1H, m), 3.45-3.56 (3H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.17-4.87 (5H, m), 4.59-4.82 (1H, m), 5.25-5.44 (1H, m), 5.61-5.71 (1H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_6S$として

計算値（%）：C, 52.09； H, 4.70； N, 11.25

実測値（%）：C, 51.75； H, 4.80； N, 10.92

実施例171

2-{1-[(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例170で得られた(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸2-クロロエチル(0.20g)のDMF(3mL)溶液へ0℃で水素化ナトリウム(60%油性：0.03g)を加え、10分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製して、題記化合物(0.11g, 60%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ：1.88-2.02 (3H, m), 2.56-2.79 (4H, m), 3.08-3.75 (5H, m), 3.93-4.44 (7H, m), 4.57-4.76 (1H, m), 5.41-5.61 (1H, m), 6.67 (1H, s), 7.60-7.63 (1H, m), 7.95-8.00 (4H, m), 8.52 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{28}ClN_5O_6S \cdot H_2O \cdot AcOEt$として

計算値（%）：C, 48.50； H, 4.35； N, 9.75

実測値（%）：C, 48.11； H, 4.39； N, 10.15

実施例172

((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例152で得た(1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.31g)のDMF(2.0mL)溶液へヨウ化メチル(0.31mL)および水素化ナトリウム(0.04g)を0℃で加え、10分間かき混ぜた。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し題記化合物(0.30g, 96%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46-1.98 (16H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.75 (3H, m), 2.89-3.73 (3H, m), 4.24-4.69 (5H, m), 5.67-5.82 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.57-7.61 (1H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{36}ClN_5O_6S \cdot 0.2H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値 (%) : C, 56.70; H, 6.01; N, 10.33

実測値 (%) : C, 56.91; H, 6.41; N, 10.03

実施例173

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-3-(メチルアミノ)プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩

実施例172で得えられた((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)メチルカルバミン酸tert-ブチル (0.20g)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(3mL)を加え、室温で10分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、題記化合物(0.10g, 49%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.70-2.12 (2H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.57-2.59 (3H, m), 2.75-2.77 (3H, m), 3.22-4.41 (8H, m), 4.53-4.60 (2H, m), 4.93-4.96 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.9), 7.98-8.07 (1H, m), 8.20-8.36 (3H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 9.84 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{28}ClN_5O_4S \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O \cdot 1.0AcOEt$として

計算値 (%) : C, 48.51; H, 5.75; N, 9.75

実測値（%）：C, 48.29； H, 5.96； N, 9.92

実施例174

シクロヘキシルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

174a) (2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸

実施例136b)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸(1.5g)のアセトン(150mL)けん濁液へオキソン(6.6g)の水溶液(150mL)を0℃で加え、室温で5時間かき混ぜた。沈殿物をろ取、水洗後、乾燥して、題記化合物(1.4g, 82%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, CD_3OD) δ: 3.65 (1H, dd, J = 14.7, 8.1), 3.76 (1H, dd, J = 14.7, 3.3), 4.59 (1H, dd, J = 8.1, 3.3), 7.62 (1H, dd, J = 8.9, 2.3), 7.94-8.09 (4H, m), 8.55 (1H, s).

174b) 4-[5-({[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.20g)のTHF(5.0mL)溶液にイソシアン酸シクロヘキシル(0.61mL)を室温で加え、50℃で2日間かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却後、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.28g, 99%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05-1.41 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-1.71 (6H, m), 1.83-1.95 (4H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.48-3.51 (1H, m), 4.25-4.32 (3H, m), 4.72 (1H, d, J = 7.8), 5.35 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 1.2).

174c) シクロヘキシルカルバミン酸(3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル)メチル 2塩酸塩

実施例174b）で得られた4-[5-({[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.28g)のエタノール(2.0mL)溶液に40%塩化水素エタノール溶液(2.0mL)を加え、室温で30分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、題記化合物(0.26g, 定量的)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.03-1.30 (5H, m), 1.52-2.13 (5H, m), 2.98-3.45 (4H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.58 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5.36-5.76 (4H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 9.05-9.18 (2H, m).

174d) シクロヘキシルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例174c)で得られたシクロヘキシルカルバミン酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル２塩酸塩(0.26g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.21g)から実施例128)と同様にして、題記化合物(0.11g, 34%)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09-1.31 (6H, m), 1.53-1.96 (8H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 3.15-3.31 (1H, m), 3.44-3.52 (3H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.68-4.78 (2H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{36}ClN_5O_7S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 55.81； H, 5.59； N, 10.50

実測値（%）：C, 55.93； H, 5.79； N, 10.15

実施例175

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

175a) 4-[5-({[(1-アセチル-1-ピペリジニル)カルボニル]オキシ}メチル)-3-オ

キソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.25g)と1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸(0.15g)およびDMAP(0.02g)のジクロロメタン(3.0mL)溶液にWSC(0.23g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物にジクロロメタンを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

LCMS (m/z) 490.2

175b) 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 [3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル)メチル 2塩酸塩

実施例175a)で得られた4-[5-({[(1-アセチル-1-ピペリジニル)カルボニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから実施例174c)と同様にして題記化合物(0.35g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37-2.14 (5H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 2.96-3.19 (5H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.24 (1H, s), 9.14-9.27 (2H, m).

175c) 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例175b)で得られた1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 [3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル 2塩酸塩(0.35g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.26g)から実施例128と同様にして題記化合物(0.14g, 27%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12-1.28 (2H, m), 1.61-2.14 (16H, m), 2.58-2.86 (4H, m), 3.08-3.80 (7H, m), 4.11-4.38 (6H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 5.02-5.07

(1H, m), 5.39 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.59-7.62 (1H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{32}H_{36}ClN_5O_8S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 55.29； H, 5.36； N, 10.07

実測値（%）：C, 55.43； H, 5.60； N, 9.92

実施例176

3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

176a) 3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸

アクリル酸メチル(1.4mL)のTHF(100mL)溶液に水酸化ナトリウム(0.06g)およびピロリジン-2-オン(1.2mL)を加え、室温で4日間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物にメタノール(150mL)と1N水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、室温で2日間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に1N塩酸を加え酸性にしてジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、題記化合物(1.1g, 45%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.13-2.23 (1H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 6.8), 3.49-3.57 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.8), 10.5 (1H, s).

176b) 4-[3-オキソ-5-({[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロパノイル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.34g)と実施例176a)で得られた3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸(0.19g)から実施例175a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.26g, 55%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.61-1.71 (2H, m), 1.84-2.05 (4H, m), 2.34 (2H, t, J = 8.3), 2.63 (2H, t, J = 6.8), 2.78-2.88 (2H, m), 3.43

(2H, t, J = 7.0), 3.59 (2H, t, J = 6.8), 4.05-4.34 (5H, m), 5.39 (2H, s), 6.87 (1H, s).

176c) 3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例176b)で得られた4-[3-オキソ-5-({[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロパノイル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.26g)の酢酸エチル(1.0mL)溶液へ4N塩化水素酢酸エチル溶液(2mL)を加え、室温で20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と炭酸カリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(0.13g, 65%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.57-2.07 (7H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.8), 2.62 (2H, t, J = 6.6), 2.74 (2H, dt, J = 2.2 and 7.8), 3.17-3.23 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 6.6), 3.59 (2H, t, J = 6.6), 3.96-4.12 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.86 (1H, s).

176d) 3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例176c)で得られた3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル(0.13g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.12g)から実施例89b)と同様にして題記化合物(0.07g, 28%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-2.07 (7H, m), 2.35 (2H, t, J = 8.3), 2.62 (2H, t, J = 6.8), 2.71-2.85 (1H, m), 3.16-3.73 (6H, m), 4.10-4.37 (4H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{34}ClN_5O_8S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$として

計算値(%) : C, 54.65; H, 5.42; N, 9.66

実測値（%）：C, 54.66； H, 5.64； N, 9.90

実施例177

(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

177a) (2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸

(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸メチル(1.4mL)のメタノール(20mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(11mL)を加え、70℃で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を水で希釈してエーテルで洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物(0.16g, 11%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 2.06-2.16 (2H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 4.09 (2H, s), 8.11 (1H, s).

177b) 4-(3-オキソ-5-{[(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.29g)と実施例177a)で得られた(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸(0.16g) から実施例175a)と同様にして題記化合物(0.41g, 定量的)を無色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.61-1.89 (4H, m), 2.02-2.12 (3H, m), 2.41 (2H, t, J = 8.3), 2.79-2.87 (2H, m), 3.00-3.01 (1H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.0), 4.06-4.34 (5H, m), 5.44 (2H, s), 6.87 (1H, s).

177c) (2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル２塩酸塩

実施例177b)で得られた4-(3-オキソ-5-{[(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.26g)から実施例174c)と同様にして題記化合物(0.37g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.91-2.28 (8H, m), 3.01-3.42 (7H, m), 4.11-4.18 (3H, m), 4.60 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.32 (1H, s).

177d) (2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例177c)で得られた(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル２塩酸塩(0.37g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.30g)から実施例128と同様にして題記化合物(0.09g, 16%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-2.12 (8H, m), 2.41 (2H, t, J = 8.3), 2.70-2.78 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.46-3.55 (4H, m), 4.08-4.36 (5H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 5.04-5.08 (1H, m), 5.43 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.58-7.61 (1H, m), 7.91-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{32}ClN_5O_8S \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 54.01； H, 4.99； N, 10.50

実測値（%）：C, 54.12； H, 5.25； N, 10.27

実施例178

{1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}メチルカルバミン酸メチル

実施例156で得たN-((1S)-1-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]メチル}-2-[4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル)カルバミン酸メチル(0.39g)とヨウ化メチル(0.42mL)から実施例172と同様にして題記化合物(0.32g, 79%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.86-1.98 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.68-2.75 (3H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.02-3.77 (2H, m), 4.23-4.69 (4H, m), 5.62-5.87

(1H, m), 6.69 (1H, s), 7.58-7.61 (1H, m), 7.92-8.02 (5H, m), 8.45-8.50 (1H, m).

元素分析値 $C_{27}H_{30}ClN_5O_6S \cdot 0.7AcOEt$として

計算値（%）：C, 55.09； H, 5.52； N, 10.78

実測値（%）：C, 55.47； H, 5.78； N, 10.70

実施例179

3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

179a) 3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロピオン酸メチル

アクリル酸メチル(18mL) のTHF(200mL)溶液に水酸化ナトリウム(0.16g)およびピペリジン-2-オン(4.1g)を加え、80℃で5時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(4.6g, 62%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-1.86 (4H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0), 3.32-3.36 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 7.0), 3.68 (3H ,s).

179b) 3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸

実施例179a)で得られた3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロピオン酸メチル(4.6g)から実施例177a)と同様にして、題記化合物(2.3g, 55%)を淡茶色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.87 (4H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.0), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.0), 6.29 (1H ,s).

179c) 4-[3-オキソ-5-({[3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロパノイル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(0.34g)と実施例179b)で得られた3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸(0.20g)から実施例175a)と同様にして題記化合物(0.49g, 定量的)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.66-1.88 (2H, m), 2.32-2.38 (3H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.0), 2.78-2.87 (2H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.8), 4.05-4.34 (5H, m), 5.38 (2H, s), 6.86 (1H, s).

179d) 3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロピオン酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル 2塩酸塩

実施例179c)で得られた4-[3-オキソ-5-({[3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロパノイル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.49g)から実施例174c)と同様にして題記化合物(0.46g, 99%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.63-1.72 (5H, m), 2.06-2.20 (4H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.97-3.52 (5H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 4.63-4.66 (2H, m), 5.46 (2H, s), 7.46 (1H, s), 9.27-9.44 (2H, m).

179e) 3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例179d)で得られた3-(2-オキソ-1-ピペリジニル)プロピオン酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル 2塩酸塩(0.46g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.35g)から実施例89b)と同様にして、題記化合物(0.02g, 2%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76-2.11 (9H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.65-2.91 (3H, m), 3.17-3.74 (7H, m), 4.05-4.36 (4H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.05 (1H, s), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.57-7.61 (1H, m), 7.93-7.96 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例180

(2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

180a) 4-(3-オキソ-5-{[(2-オキソ-1-ピペリジニル)アセトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得た4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.34g)と(2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸(Hassner, A. et al., J. Org. Chem., 57, 3070 (1992))(0.19g)から実施例175a)と同様にして、題記化合物(0.47g, 99%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.62-1.66 (4H, m), 1.83-1.88 (5H, m), 2.39-2.42 (2H, m), 4.06-4.33 (6H, m), 5.44 (2H, s), 6.86 (1H, s).

180b) (2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル２塩酸塩

実施例180a)で得られた4-(3-オキソ-5-{[(2-オキソ-1-ピペリジニル)アセトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.47g)から実施例174c)と同様にして題記化合物(0.44g, 98%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ: 1.68-1.78 (5H, m), 2.10-2.27 (4H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.31-3.36 (4H, m), 4.12-4.20 (3H, m), 4.63 (2H, s), 5.49 (2H, s), 7.44 (1H, s), 9.26-9.41 (2H, m).

180c) (2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例180b)で得られた(2-オキソ-1-ピペリジニル)酢酸[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル２塩酸塩(0.44g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.35g)から実施例89b)と同様にして題記化合物を白色粉末(0.06g, 8%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-2.12 (7H, m), 2.39-2.43 (2H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 3.16-3.54 (5H, m), 4.19-4.36 (6H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 7.94-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

実施例181

2-(1-{(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

181a) (2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル

(2S)-オキシラン-2-カルボン酸メチル(2.6g)から実施例136a)と同様にして、題記化合物(5.6g, 74%)を白色結晶(ヘキサン-酢酸エチル)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 3.13 (1H, d, J = 6.0), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 5.7), 3.48 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 4.46 (1H, ddd, J = 6.0, 5.7, 4.2), 7.41 (1H, dd, J = 6.9, 1.8), 7.51 (1H, dd, J = 6.9, 1.8), 7.67 (1H, d, J =1.8), 7.70 (1H, d, J = 1.8), 7.77 (1H, d, J = 2.1), 7.84 (1H, d, J = 2.1).

181b) (2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

実施例181a)で得られた(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル(5.0g)から実施例136b)と同様にして、題記化合物(4.7g, 99%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, CD_3OD) δ: 3.20 (1H, dd, J = 13.5, 3.3), 3.57 (1H, dd, J = 13.5, 3.3), 4.19 (1H, dd, J = 13.5, 3.3), 7.40 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.71 (1H, d, J = 8.7), 7.77 (1H, d, J = 8.7), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, s).

181c) 2-(1-{(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例181b)で得られた(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸(4.5g)から実施例136c)と同様にして、題記化合物(5.6g, 73%)を白色

粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28-1.65 (2H, m), 1.66-1.88 (2H, m), 2.40-2.73 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.20-3.44 (2H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 4.19 (1H, s), 4.55-4.73 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 5.4).

181d) 2-(1-{(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例181c)で得られた2-(1-{(2R)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(3.0g)から実施例136d)と同様にして、題記化合物(2.2g, 67%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66-1.99 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.88 (1H, m), 3.14-3.33 (1H, m), 3.48 (2H, dd, J = 11.8, 5.6), 3.84 (1H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.65-4.88 (1H, m), 4.98-5.09 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 1.0), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_5SCl$として

計算値(%): C, 55.76; H, 4.87; N, 10.84

実測値(%): C, 55.79; H, 4.92; N, 10.94

実施例182

エチルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

182a) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例137h)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-({[tert-ブチル(ジ

メチル)シリル]オキシ}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(2.1 g)を酢酸(56mL)、THF(14mL)および水(14mL)の混合溶媒に溶解して、60℃で12時間かき混ぜた。THFを減圧留去した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8程度に調節した。混合液をクロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄して、題記化合物(1.1g, 70%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-1.85 (4H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 3.01 (2H, d, J = 12.0), 3.54 (2H, s), 3.92-4.03 (1H, m), 4.11 (1H, brs), 4.39 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, t, J = 1.5), 7.24-7.37 (5H, m).

182b) エチルカルバミン酸 [2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例182a)で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.5g)のTHF溶液(30mL)へイソシアン酸エチル(0.13g)を加え、50℃で5時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物をヘキサンで洗浄して、題記化合物(0.58g, 95%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2), 1.72-1.84 (4H, m), 2.12 (2H, dt, J = 12.0, 3.6), 3.00 (2H, d, J = 12.0), 3.19-3.28 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.93-4.04 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.76 (1H, brs), 5.37 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 1.5), 7.24-7.36 (5H, m).

182c) エチルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例182b)で得たエチルカルバミン酸[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル(0.55g)、ギ酸アンモニウム(0.87g)および10% パラジウム炭素(0.1g)のメタノール(50mL)けん濁液を2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をセライトを用いてろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物にクロロホルムを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を再び濃縮した。得られた残留物と実施例174a)で得られた

(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.42g)およびHOBt(0.31g)のDMF(5mL)-アセトニトリル(30mL)溶液へWSC(0.38g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/エタノール=5/1）で精製後、さらに逆相分取HPLCで精製して、題記化合物(0.19g, 24%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ:1.13 (3H, t, J = 11.4), 1.65-2.50 (4H, m), 2.63-2.81 (1H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 3.48 (2H, dd, J = 18.9 and 8.7), 4.07-4.23 (1H, m), 4.31-4.35 (2H, s), 4.65-4.85 (2H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.38(2H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 11.4, 0.9), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 11.4), 8.51 (1H, s).

元素分析値　$C_{27}H_{30}N_5O_7SCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 52.13；　H, 5.18；　N, 11.26

実測値（%）：C, 52.13；　H, 5.40；　N, 11.05

実施例183

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

183a) 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(15g)とトリエチルアミン(23mL)のジクロロメタン(300mL)けん濁液へ塩化トリチル(42g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタンと水で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(51g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 7.07-7.13 (6H, m), 7.25-7.41 (9H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.5), 7.60 (1H, d, J = 1.5), 9.86 (1H, s).

183b) 1-ベンジル-N-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン

実施例183a)で得られた1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(105g)、1-ベンジル-4-ピペリジンアミン(59g)および酢酸(20mL)のジクロロメタン溶液(2L)にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.5g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をpH14程度に調節した後、一時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(146g, 92%)を白色結晶として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45-1.65 (2H, m), 1.84-2.12 (4H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 1.3), 7.09-7.16 (6H, m), 7.30-7.39 (14H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.3).

183c) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

実施例183b)で得られた1-ベンジル-N-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン(146g)のエタノール(500mL)溶液へ二炭酸ジtert-ブチル(65g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルおよび飽和食塩水で希釈した。有機層を分液し、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(175g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (9H, s), 1.50 (2H, d, J = 11.4), 1.65-1.80 (2H, m), 1.98 (2H, t, J = 8.4), 2.87 (2H, d, J = 11.4), 3.45 (2H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.29 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.09-7.14 (6H, m), 7.20-7.33 (15H, m).

183d) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

実施例183c)で得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(175g)のTHF(2L)溶液へn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M, 890mL)をアルゴン雰囲気下、-78°Cで滴下した。反応液を2時間かけて-40°Cまで昇温させた後、DMF(110mL)を加え、室温で1

時間かき混ぜた。反応液に水(500mL)を加え、エーテル(2L)で抽出した。抽出液を水(500mL×3)、飽和食塩水(500mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムでで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサン-エーテルから再結晶して、題記化合物(85g, 48%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (9H, s), 1.42-1.54 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.88 (2H, d, J = 11.1), 3.45 (2H, s), 3.98-4.03 (1H, m), 4.34 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.05-7.09 (6H, m), 7.20-7.35 (14H, m), 9.10 (1H, s).

183e) 1-ベンジル-4-ピペリジニル({2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例183d)で得た (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(3g)、ジメチルアミンのTHF溶液 (2.0M, 4.7mL) および酢酸 (1mL) のジクロロエタン(100mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.5g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、pHを12程度に調節した後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル=1/1) により精製し、題記化合物(2.4g, 75%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (9H, s), 1.45-1.51 (2H, d, J = 12.0), 1.82-2.02 (4H, m), 1.91 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.86 (2H, d, J = 9.6), 3.45 (2H, s), 3.92-3.97 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.10-7.15 (6H, m), 7.15-7.31 (14H, m).

183f) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例183e)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)({2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(2.35g)のトリフロロ酢酸(20mL)とジクロロメタン(60mL)の混合溶液を室温で2時間かき混ぜた。反応液を水(80mL)で希釈し、ジクロロメタンを減圧留去した。水層を酢酸エチル(150mL)で洗浄し、炭酸カリウムでpH14に節した後、ジクロロメタ

ン(150mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をTHF(100mL)に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.68g)およびDBU(1.28g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルおよび飽和食塩水溶液で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製し、題記化合物(0.83g, 67%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.71-1.82 (4H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.99 (2H, d, J = 12.0), 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.78 (1H, t, J = 1.5), 7.22-7.34 (5H, m).

183g) 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

183f)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.80g)、ギ酸アンモニウム(1.4g)および10% パラジウム炭素(0.16g)をメタノール(40mL)のけん濁液を2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物にクロロホルムを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を再び濃縮して、題記化合物(0.52g, 87%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54-1.75 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.73 (2H, dt, J = 12.2 and 2.6), 3.19 (2H, d, J = 12.2), 3.96-4.12 (1H, m), 4.31 (2H, s), 6.79 (1H, s).

183h) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例183g)で得られた5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.45g)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.54g)およびHOBt(0.29g)のDMF(5mL)とアセトニトリル(45mL)の混合溶液へWSC(0.36g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留

物をクロロホルムに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製して、題記化合物(0.40g, 42%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-2.04 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.62-2.90 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.07-4.31 (4H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 5.02-5.08 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{30}N_5O_5SCl \cdot 0.8H_2O$として

計算値(%): C, 54.36; H, 5.54; N, 12.19

実測値(%): C, 54.39; H, 5.61; N, 11.90

実施例184

ジメチルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

184a) ジメチルカルバミン酸[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例182a)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.27g)と塩化ジメチルカルバモイル(0.17g)のTHF溶液(20mL)に水素化ナトリウム(60%油性: 62mg)を氷冷下加えて、氷冷下で3時間かき混ぜた。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分液し、食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.31g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70-1.86 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.91 (6H, s), 2.99 (2H, d, J = 11.6), 3.53 (2H, s), 3.91-4.10 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.84 (1H, t, J = 1.4), 7.23-7.38 (5H, m).

184b) ジメチルカルバミン酸[3-オキソ-2-(-4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-

イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例184a)で得られたジメチルカルバミン酸[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル(0.30g)から実施例183g)と同様にして、題記化合物(0.19g, 82%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80-1.96 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 2.92 (6H, s), 3.32 (2H, d, J = 12.4), 4.04-4.21 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, s).

184c) ジメチルカルバミン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例184b)で得られたジメチルカルバミン酸[3-オキソ-2-(-4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル(0.48g)から実施例183h)と同様にして、題記化合物(0.17g,18%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-2.04 (4H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.85 (6H, s), 3.17-3.31 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 15.0 and 6.0), 4.09-5.04 (2H, m), 4.32 (1.4H, s), 4.35 (0.6H, s), 4.68-4.77 (1H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J =9.0, 1.2), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_5O_7SCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 52.89； H, 5.10； N, 11.42

実測値（%）：C, 52.83； H, 5.13； N, 11.15

実施例185

3-アセチルアミノプロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

185a) 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例137h)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(4.0g)から実施例183g)と同様にして、題記化合物(3.1g, 98%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.13 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.73 (2H, dt, J = 12.0, 2.6), 3.18 (2H, d, J = 12.0), 3.47 (2H, s), 3.97-4.12 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 1.6), 4.32 (2H, d, J = 1.6), 4.92 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 1.6).

185b) 4-[5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185a)で得られた5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(-4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(1.9g)のエタノール(50mL)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(1.3g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。エタノールを減圧留去して、題記化合物(2.4g, 定量的)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.59-1.73 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.2), 3.64-3.77 (1H, m), 4.04-4.23 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.80 (1H, s).

185c) 4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185b)で得られた4-[5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.4g)とフッ化テトラブチルアンモニウム(4.2g)のTHF溶液を室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/エタノール=40/1)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(1.0g, 55%)を白色結晶として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.86 (2H, d, J =12.3),

2.83 (2H, d, J = 12.3), 4.04-4.18 (3H, m), 4.27 (1H, d, J = 12.3), 4.38 (2H, s), 4.86 (2H, d, J = 4.2), 6.77 (1H, s).

185d) 4-[5-{[(3-アセチルアミノプロピオニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.34g)、3-アセチルアミノプロピオン酸(0.13g)、ジメチルアミノピリジン(0.12g)およびトリエチルアミン(0.10g)のTHF(30mL)とアセトニトリル(30mL)溶液へWSC(0.19g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝10/1から酢酸エチル）により精製して、題記化合物(0.38g, 85%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.54-1.90 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 5.8), 2.82 (2H, t, J = 12.2), 3.58 (2H, t, J = 5.8), 4.02-4.18 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 12.2), 4.37 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 1.4).

185e) 3-アセチルアミノプロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例185d)で得られた4-[5-{[(3-アセチルアミノプロピオニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.46g)の酢酸エチル(10mL)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(4mL)を加えて、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をジクロロメタン(40mL)とDMF(10mL)の混合溶液にけん濁した。このけん濁液へトリエチルアミン（0.49mL）、実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.36g)、HOBt(0.17g)およびWSC(0.22g)を順次加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、食塩水で洗浄、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル/エタノール＝10/1）、続いて逆相分取HPLCで精製して、題記化合物(98mg, 25%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-2.08 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.0), 2.68-2.86 (1H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 3.43-3.61(4H, m), 4.10-4.23 (2H, m), 4.35 (1.4H, s), 4.38 (0.6H, s), 4.65-4.80 (1H, m), 5.00-5.07 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.50 (1H, s)

元素分析値 $C_{29}H_{32}N_5O_8SCl \cdot 2H_2O$として

計算値（%）：C, 51.06； H, 5.32； N, 10.27

実測値（%）：C, 51.29； H, 5.15； N, 10.11

実施例186

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(フルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

186a) 4-[5-(フルオロメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.15g)のジクロロメタン(10mL)溶液へジエチルアミノ硫黄三フッ化物(0.071mL)を氷冷下加え、アルゴン雰囲気下に室温で3時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製して、題記化合物(70mg, 46%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.58-1.71 (2H, m), 1.87 (2H, t, J = 12.2), 2.84 (2H, t, J = 12.2), 4.08-4.19 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 12.2), 4.36 (2H, dd, J = 4.5, 1.2), 5.59 (2H, d, J = 48.0), 6.92 (1H, s).

186b) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパ

ノイル}-4-ピペリジニル)-5-(フルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例186a)で得られた4-[5-(フルオロメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.20g)から実施例185e)と同様にして、題記化合物(76mg, 24%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-2.10 (4H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 3.14-3.31 (1H, m), 3.48 (2H, dd, J = 12.6, 5.0), 3.68-3.87 (1H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 4.8), 4.65-4.81 (1H, m), 4.95-5.11 (1H, m), 5.59 (2H, d, J = 48.0), 6.93 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 9.4), 7.94 (3H, s), 7.96 (2H, d, J = 9.4), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_4O_5SClF \cdot H_2O$として

計算値(%) : C, 52.13; H, 4.74; N, 10.13

実測値(%) : C, 52.42; H, 4.45; N, 10.29

実施例187

N-アセチル-L-バリン [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル エステル

187a) 4-[5-{[(N-アセチル-L-バリル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた 4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.80g)、N-アセチル-L-バリン(0.73g)およびトリフェニルホスフィン(1.2g)のTHF(30mL)溶液へアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(2mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して、題記化合物(0.47g, 42%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (3H, d, J = 7.4), 0.93 (3H, d, J =7.4), 1.48

(9H, s), 1.60-1.90 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.2), 4.05-4.30 (3H, m), 4.32-4.35 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.8, 4.8), 5.35 (1H, d, J = 12.8), 5.48 (1H, d, J = 12.8), 6.88 (1H, s).

187b) N-アセチル-L-バリン [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル エステル

実施例187a)で得られた4-[5-{[(N-アセチル-L-バリル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例185e)と同様にして、題記化合物(108mg, 17%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.89 (3H, d, J = 7.4), 0.94 (3H, d, J = 7.4), 1.63-1.84 (2H, m), 1.85-2.10 (5H, m), 2.21 (1H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.68-3.89 (1H, m), 4.08-4.32 (2H, m), 4.34-4.37 (2H, m), 4.64 (1H, dd, J = 9.2, 4.8), 4.68-4.80 (1H, m), 4.96-5.12 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 12.4), 5.49 (1H, d, J = 12.4), 6.05 (1H, d, J = 8.2), 6.88 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.51 (1H, s).

実施例188

炭酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル イソプロピル

188a) 4-[5-{[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.52g)のTHF(30mL)溶液へリチウムビス(トリメチルシリル) アミドの1.1MTHF溶液(1.69mL)を氷冷下滴下し、10分間かき混ぜた。反応液に氷冷下でクロロ炭酸イソプロピル(0.35mL)を滴下し、氷冷下で30分間かき混ぜた。反応液に飽和塩化

アンモニウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝4/1）により精製して、題記化合物(0.48g, 73%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.3), 1.48 (9H, s), 1.56-1.69 (2H, m), 1.85 (2H, dd, J = 11.7, 2.1), 2.82 (2H, t, J = 11.7), 4.05-4.18 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 11.7), 4.32 (2H, d, J = 2.1), 4.88-4.96 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.87 (1H, t, J = 1.5).

188b)炭酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル イソプロピル

実施例188a)で得られた4-[5-{[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル}-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例185e)と同様にして、題記化合物(120mg, 18%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.2), 1.63-1.83 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.64-2.86 (2H, m), 3.15-3.36 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.78 (2H, dd, J = 28.2, 7.0), 4.05-4.23 (2H, m), 4.31-3.34 (2H, m), 4.66-4.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{28}H_{31}N_6O_8SCl \cdot 0.2Et_2O$として

計算値（%）：C, 54.57； H, 5.25； N, 8.84

実測値（%）：C, 54.38； H, 5.36； N, 8.63

実施例189

2-{1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)プロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

189a)3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-(ヒドロキシメチル)プロピオン酸

6-クロロナフタレン-2-チオール(1.9g)と2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸エ

チル(1.3g)のジクロロメタン(50mL)溶液へアルゴン雰囲気下でトリエチルアミン(1.5mL)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタンで希釈し、水と飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム（ヘキサン/酢酸エチル＝4/1）により精製して、無色油状物を得た。得られた油状物をエタノール(20mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を１Ｎ塩酸でpH3程度に調節した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄して、題記化合物(0.86g, 52%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 2.74-2.86 (2H, m), 3.25 (1H, dd, J = 13.8, 8.0), 3.48 (1H, dd, J = 13.8, 5.8), 3.93 (2H, d, J = 5.2), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.65 (1H, d, J = 3.6), 7.69 (1H, d, J = 3.6), 7.76 (2H, m).

189b) 2-{1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-(ヒドロキシメチル)プロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例189a)で得られた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-(ヒドロキシメチル)プロピオン酸(0.75g)と実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン２塩酸塩(0.74g)から実施例128)と同様にして、題記化合物(0.62g, 32%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.67 (2H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.07-3.47 (3H, m), 3.81-3.95 (4H, m), 4.07-4.16 (2H, m), 4.80 (1H, t, J = 13.5), 6.68 (1H, t, J = 1.5), 7.42-7.46 (2H, m), 7.69 (2H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.81 (2H, dd, J =8.7, 2.1).

189c) 2-{1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)プロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例189b)で得られた2-{1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-2-(ヒドロキシ

メチル)プロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.55g)のメタノール(20mL)溶液へオキソン(1.5g)の水溶液(20mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間かき混ぜた。メタノールを減圧留去し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製し、エタノール－水から再結晶して、題記化合物(0.40g, 68%)を白色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.57-1.99 (3H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.22-2.42 (0.5H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.79 (0.5H, m), 3.14-3.44 (3H, m), 3.65-3.97 (4H, m), 4.06-4.17 (0.3H, m), 4.25-4.34 (3.7H, m), 4.58 (0.3H, d, J = 12.0), 4.85 (0.7H, d, J = 12.0), 6.65 (0.7H, s), 6.69 (0.3H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 1.8), 7.87-7.96 (4H, m), 8.45 (0.3H, s), 8.49 (0.7H, s).

元素分析値　$C_{25}H_{27}N_4O_5SCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 55.60； H, 5.23； N, 10.37

実測値（%）：C, 55.55； H, 5.14； N, 10.54

実施例190

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

190a) 4-(5-ホルミル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

塩化オキサリル(1.3g)のジクロロメタン(100mL)溶液へ-60℃でDMSO(0.78g)を滴下し、10分間かき混ぜた。反応液へ実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.7g)のジクロロメタン(20mL)溶液を-60℃で滴下し、10分間かき混ぜた。次にトリエチルアミン(7.0mL)を-60℃で滴下し、同温度で10分間かき混ぜた後、3時間かけて室温まで昇温した。反応液を水洗し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/EtOH＝30/1)により精製して、題記化合物(1.7g, 62%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.58-1.77 (2H, m), 1.79-1.98 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 12.4), 4.10-4.18 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 14.8), 4.48 (2H, s), 7.19 (1H, s), 10.1 (1H, s).

190b) 4-[5-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例190a)で得られた4-(5-ホルミル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.4g)のジクロロメタン(20mL)溶液へジエチルアミノ硫黄三フッ化物(0.48mL)をゆっくり滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物をジクロロメタンと水で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン＝4/1)により精製して、題記化合物(0.42g, 98%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.65 (2H, dt, J = 12.6, 3.0), 1.88 (2H, d, J = 8.7), 2.84 (2H, t, J = 12.6), 4.09-4.17 (1H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.39 (2H, dd, J = 3.9, 2.4), 6.95 (1H, t, J = 52.8), 6.97 (1H, t, J = 1.5).

190c) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ジフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例190b)で得られた4-[5-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.33g)から実施例185e)と同様にして、題記化合物(0.20g, 39%)を白色結晶(エタノール-水)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.86 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 3.18-3.33 (1H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 3.74 (0.4H, d, J = 6.3), 3.90 (0.6H, d, J = 6.3), 4.09-4.30 (2H, m), 4.39 (0.6H, s), 4.43 (0.4H, s), 4.73 (1H, t, J = 13.5), 5.02-5.09 (1H, m), 6.94 (1H, t, J = 52.8), 6.97 (1H,

s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{23}N_4O_5SClF_2$として

計算値（%）：C, 52.13； H, 4.19； N, 10.13

実測値（%）：C, 52.03； H, 4.18； N, 9.99

実施例191

N-{[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド

191a) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)({2-[(メチルアミノ)メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例183d)で得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(19.5g)とメチルアミンの2.0MTHF溶液(18mL) から実施例183e)と同様にして、題記化合物(19g, 93%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.81-1.97 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.87 (2H, d, J = 7.4), 2.89 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.84-4.04 (1H, m), 4.27(2H, s), 6.55 (1H, s), 7.08-7.17 (6H, m), 7.22-7.31 (16H, m).

191b) (2-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル(1-ベンジル-4-ピペリジニル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例191a)で得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)({2-[(メチルアミノ)メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(2.4g)とトリエチルアミン(0.62mL)のTHF(30mL)溶液へ塩化アセチル(0.32mL)を氷冷下滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製して、題記化合物(2.2g, 87%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (9H, s), 1.51 (2H, d, J = 11.0), 1.78-1.98 (4H,

m), 1.98 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.53 (1.5 H, s), 2.65 (1.5H, s), 2.87 (2H, d, J = 11.0), 3.39 (1H, s), 3.45 (2H, s), 3.70 (1H, s), 3.85-4.01 (1H, m), 4.22 (2H, s), 6.65 (0.5H, s), 6.68 (0.5H, s), 7.10-7.22 (6H, m), 7.26-7.35 (1H, m).

191c) N-{[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド

実施例191b)で得られた(2-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル(1-ベンジル-4-ピペリジニル)カルバミン酸tert-ブチル(2.2g)から実施例183f)と同様にして、題記化合物(0.75g, 62%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.69-1.86 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 2.98 (1.5H, s), 3.01 (2H, d, J = 8.6), 3.12 (1.5H, s), 3.52 (2H, s), 3.89-4.10 (1H, m), 4.31 (1H, s), 4.35 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.92 (1H, s), 6.78 (0.5H, t, J = 1.4), 6.83 (0.5H, t, J = 1.4), 7.21-7.33 (5H, m).

191d) N-メチル-N-{[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}アセトアミド

実施例191c)で得られたN-{[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド(0.70g)から実施例183g)と同様にして、題記化合物(0.49g, 86%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.59-1.75 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.16 (1.5H, s), 2.32 (1.5H, s), 2.69-2.80 (2H, m), 2.99 (1.5H, s), 3.13 (1.5H, s), 3.20 (2H, d, J = 11.1), 3.98-4.08 (1H, m), 4.34 (0.5H, s), 4.38 (0.5H, s), 4.80 (0.5H, s), 4.80 (0.5H, s), 4.93 (0.5H, s), 6.78 (0.5H, s), 6.84 (0.5H, s).

191e) N-{[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド

実施例191d)で得られた N-メチル-N-{[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジ

ヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}アセトアミド(0.45g)、実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.58g)およびHOBt(0.28g)のジクロロメタン(40mL)とアセトニトリル(10mL)の混合溶液へWSC(0.36g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/エタノール=10/1)により精製して、題記化合物(0.39g, 66%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.86 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.15 (1.8H, s), 2.31 (1.2H, s), 2.68-2.83 (1H, m), 2.97 (1.2H, s), 3.13 (1.8H, s), 3.19-3.26 (1H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 4.08-4.36 (4H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 4.79 (1.2H, s), 4.91 (1.8H, s), 5.06 (1H, brs), 6.78 (1.8H, s), 6.84 (1.2H, s), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 1.5), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_5O_6SCl \cdot 2H_2O$として

計算値(%): C, 51.96; H, 5.49; N, 11.22

実測値(%): C, 52.05; H, 5.23; N, 11.26

実施例192

N-{[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルメタンスルホンアミド

192a) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-{[メチル(メチルスルホニル)アミノ]メチル}-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

実施例191a)で得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)({2-[(メチルアミノ)メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(2.4g)とトリエチルアミン(0.62mL)のTHF(30mL)溶液へ塩化メタンスルホニル(0.35mL)を滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分液し、飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル-ヘキサン＝4/1から酢酸エチル）により精製して、題記化合物(1.2g, 45%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (9H, s), 1.54 (2H, d, J = 11.4), 1.70-2.00 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.86 (2H, d, J = 10.8), 3.15 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.87-3.98 (1H, m), 4.20 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.09-7.16 (6H, m), 7.20-7.33 (15H, m).

192b) N-{[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルメタンスルホンアミド

実施例192a)で得られた(1-ベンジル-4-ピペリジニル)[(2-{[メチル(メチルスルホニル)アミノ]メチル}-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.2g)から実施例183f)と同様にして、題記化合物(0.25g, 38%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75-1.86 (4H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 3.01 (2H, d, J = 10.2), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.89-4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.83 (1H, t, J = 1.4), 7.23-7.35 (5H, m).

192c) N-メチル-N-{[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド

実施例192b)で得られたN-{[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルメタンスルホンアミド(0.25g)から実施例183g)と同様にして、題記化合物(0.16g, 83%)を無色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 (2H, dt, J = 12.0 and 4.2), 1.78-1.89 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 10.5), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 12.0), 3.96-4.10 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.84 (1H, s).

192d) N-{[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}-N-メチルメタンスルホンアミド

実施例192c)で得られたN-メチル-N-{[3-オキソ-2-(4-ピペリジニル)-2,3-ジヒ

ドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル}メタンスルホンアミド(0.15g)から実施例191e)と同様にして、題記化合物(98mg, 29%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64-1.83 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.71-3.87 (1H, m), 4.09-4.29(2H, m), 4.32 (1.2H, s), 4.36 (0.8H, s), 4.74 (1H, t, J = 13.8), 4.79 (2H, s), 5.05 (1H, brs), 6.85 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.7), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{30}N_5O_7S_2Cl \cdot H_2O$として

計算値 (%) : C, 48.63; H, 5.02; N, 10.91

実測値 (%) : C, 48.76; H, 5.00; N, 10.85

実施例193

4-(アセチルアミノ)ブタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

193a) 4-[5-({[4-(アセチルアミノ)ブタノイル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.60g)、4-(アセチルアミノ)ブタン酸(0.26g)およびジメチルアミノピリジン(0.043g)のジクロロメタン(20mL)とアセトニトリル(20mL)の混合溶液へWSC(0.19g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/エタノール=19/1) により精製して、題記化合物(0.56g, 68%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.63 (2H, dt, J = 12.4, 4.4), 1.84-1.92 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.43 (2H, t, J = 6.4), 2.83 (2H, t, J = 12.4), 3.20

(2H, dt, J = 6.4, 6.4), 4.02-4.17 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 13.2), 4.35 (2H, d, J = 1.2), 5.38 (2H, s), 6.22 (1H, brs), 6.86 (1H, t, J = 1.2).

193b) 4-(アセチルアミノ)ブタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例193a)で得られた4-[5-({[4-(アセチルアミノ)ブタノイル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.50g)へ40%塩化水素エタノール溶液(10mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をジクロロメタン(40mL)とアセトニトリル(20mL)の混合溶媒にけん濁し、DBU(0.52mL)と実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.41g)、HOBt(0.20g)およびWSC(0.25g)を順次加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル-メタノール=19/1)により精製して、題記化合物(100mg, 15%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-2.04 (6H, m), 1.95 (3H, s), 2.43 (2H, t, J = 7.0), 2.68-2.85 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.29 (2H, dt, J = 6.4, 6.4), 3.47-3.55 (2H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 4.35 (1.2H, s), 4.38 (0.8H, s), 4.67-4.80 (1H, m), 5.01-5.07 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.20 (1H, brs), 6.87 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{34}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値(%) : C, 53.13; H, 5.35; N, 10.33

実測値(%) : C, 53.13; H, 5.46; N, 10.54

実施例194

5-(ベンゾイルアミノ)ペンタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ

-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

194a) 4-[5-({[5-(ベンゾイルアミノ)ペンタノイル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.6g)と5-(ベンゾイルアミノ)ペンタン酸(0.51g)から実施例193a)と同様にして、題記化合物(0.58g, 71%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.53-1.84 (8H, m), 2.42 (2H, t, J = 6.9), 2.75 (2H, t, J = 12.3), 3.43 (2H, dt, J = 6.6 and 6.6), 3.99-4.12 (1H, m), 4.23 (2H, d, J = 11.7), 4.33 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.87 (1H, t, J = 5.1), 7.37-7.50 (3H, m), 7.78-7.82 (2H, m).

194b) 5-(ベンゾイルアミノ)ペンタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例194a)で得られた4-[5-({[5-(ベンゾイルアミノ)ペンタノイル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.54g)の酢酸エチル(10mL)溶液へ4N塩化水素酢酸エチル溶液(10mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH8以上に調節し、クロロホルムで繰り返し抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残留物、実施例174a)で得られた(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸(0.38g)およびHOBt(0.18g)のジクロロメタン(20mL)とアセトニトリル(20mL)の混合溶媒へWSC(0.23g)を加えて室温下15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=9/1)およびシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=9/1)で精製して、題記化合物(180mg, 24%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58-1.83 (6H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.5 (2H, d, J =6.9), 2.69 (1H, dt, J = 12.0, 12.0), 3.08-3.23 (1H, m), 3.41-3.53 (4H, m), 3.91 (1H, brs), 4.07-4.20 (2H, m), 4.30 (1.2H, s), 4.34 (0.8H, s), 4.69 (1H, t, J = 13.5), 4.98-5.08 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.51 (1H, brs), 6.84 (1H, s), 7.38-7.50 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.76-7.80 (2H, m), 7.93 (3H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.7), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{36}H_{38}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 57.33； H, 5.35； N, 9.29

実測値（%）：C, 57.17； H, 5.35； N, 9.24

実施例195

3-(ブチリルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

195a) 3-(ブチリルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

3-アミノプロピオン酸tert-ブチル２塩酸塩(1.82g)とトリエチルアミン(2.8mL)のジクロロメタン(50mL)溶液へ塩化ブタノイル(0.85g)を氷冷下滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(1.96g, 91%)を無色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4), 1.45 (9H, s), 1.64 (2H, quintet, J = 7.4), 2.14 (2H, t, J = 7.4), 2.45 (2H, t, J = 6.0), 3.45 (2H, dt, J = 6.0 and 6.0).

195b) 4-[5-({[(3-ブチリルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例195a)で得られた3-(ブチリルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.52g)へ濃塩酸(3mL)を加え、室温で6時間かき混ぜた。反応液にトルエンとTHFを加えて減圧濃縮し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、実施例185c)で得られた

4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.61g)およびジメチルアミノピリジン(0.048g)のジクロロメタン(30mL)溶液へWSC(0.35g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタンと飽和食塩水で希釈し、有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル-メタノール=19/1）により精製し、題記化合物(0.75g, 70%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.5), 1.47 (9H, s), 1.54-1.72 (4H, m), 1.86 (2H, d, J = 13.2), 2.16 (2H, t, J = 7.5), 2.58 (2H, t, J = 5.4), 2.82 (2H, t, J = 12.6), 3.57 (2H ,dt, J = 5.4 and 5.4), 4.03-4.15 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 10.5), 4.36 (1H, s), 5.43 (2H, s), 6.84 (1H, s).

195c) 3-(ブチリルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例195b)で得られた4-[5-({[(3-ブチリルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.65g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(60mg, 7%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.5), 1.65-1.86 (4H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.16 (2H, t, J = 7.5), 2.59 (2H, t, J = 6.3), 2.75 (2H, dt, J = 13.8 and 13.8), 3.13-3.30 (1H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 4.09-4.24 (2H, m), 4.34 (1.2H, s), 4.38 (0.8H, s), 4.72 (1H, J = 13.8), 5.07-5.09 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 9.0 and 2.1), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{36}N_5O_8SCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値（%）：C, 54.50； H, 5.46； N, 10.25

実測値（%）：C, 54.56； H, 5.75； N, 10.19

実施例196

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン 塩酸塩

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸と実施例225c)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(76%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.42-1.68 (2H, m), 1.68-2.03 (6H, m), 2.47-2.68 (1H, m), 2.68-2.87 (3H, m), 2.99-3.20 (1H, m), 3.24-3.54 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 5.8), 3.88-4.03 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 5.8), 4.31-4.48 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 8.18-8.32 (3H, m), 8.67 (1H, s).

実施例197

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

197a) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(1.5g)と1-ベンジル-4-ピペリジンアミン(2.3g)から実施例69a)と同様にして、題記化合物(2.9g, 74%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75-1.85 (4H, m), 2.06-2.17 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.98 (2H, d, J = 12.0), 3.52 (3H, s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.21 (2H, s), 7.22-7.37 (5H, m).

197b) 5,7-ジメチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例197a)で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.77g)から実施例183g)と同様にして、題記化合物(0.53g, 95%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.16 (3H, s),

2.57 (3H, s), 2.72 (2H, dt, J = 10.0, 2.6), 3.19 (2H, d, J = 12.0), 3.94-4.11 (1H, m), 4.23 (2H, s).

197c) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例197b)で得られた5,7-ジメチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.74g)から実施例191e)と同様にして、題記化合物(0.30g, 27%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.86 (2H, m), 1.88-2.15 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.71-2.85 (1H, m), 3.16-3.31 (1H, m), 3.47 (2H, dd, J = 16.5, 5.7), 3.75-3.84 (1H, m), 4.07-4.22 (4H, m), 4.71 (1H, t, J = 12.0), 5.03 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.93 (3H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}N_4O_5SCl \cdot 1.7H_2O \cdot 0.3EtOAc$として

計算値（%）：C, 53.51； H, 5.62； N, 9.53

実測値（%）：C, 53.65； H, 5.63； N, 9.27

実施例198

2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(メトキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

198a) 4-[5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例185a)で得られた5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(3.3g)とトリエチルアミン(1,5mL)のTHF(50mL)溶液へクロロギ酸ベンジル(1.5mL)のTHF(30mL)溶液を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、題記化合物(4.6g, 定量的)を淡黄色油状物とし

て得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.64 (2H, ddd, J = 12.0, 12.0 and 4.0), 1.86 (2H, d, J= 9.4), 2.90 (2H, t, J = 12.0), 4.06-4.22 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.28-4.39 (2H, m), 4.92 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.33-7.40 (5H, m).

198b) 4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例198a)で得た4-[5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(4.6g)から実施例185c)と同様にして、題記化合物(3.3g, 94%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58-1.75 (2H, m), 1.88 (2H, d, J = 11.1), 2.91 (2H, t, J = 12.6), 4.06 (1H, t, J = 6.9), 4.07-4.18 (1H, m), 4.30-4.40 (4H, m), 4.86 (2H, d, J = 6.9), 5.15 (1H, s), 6.78 (1H, t, J = 1.8), 7.29-7.42 (5H, m).

198c) 4-[5-(メトキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例198b)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.2g)と水素化ナトリウム(60% 油性:0.072g)を氷冷下THF(40mL)にけん濁し、ヨウ化メチル(0.19mL)を加えて室温で2時間かき混ぜた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製して、題記化合物(0.50g, 43%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.76 (2H, m), 1.87 (2H, d, J = 11.4), 2.90 (2H, d, J =11.4), 3.44 (3H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.28-4.40 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.27-7.40 (5H, m).

198d) 5-(メトキシメチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例198c)で得られた4-[5-(メトキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.50g)および10%パラジウム炭素(100mg)のメタノール(30mL)けん濁液を水素雰囲気下室温で15時間かき混ぜた。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮して、題記化合物(300mg, 92%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, CD_3OD) δ: 2.10-2.22 (4H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.54 (2H, d, J = 12.6), 4.10-4.30 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.20 (1H, s).

198e) 2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(メトキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例198d)で得られた5-(メトキシメチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.30g)から実施例191e)と同様にして、題記化合物(36mg, 5%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.83 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 3.27- 3.52 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.72-3.90 (1H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.31 (1.2H, s), 4.35 (0.8H, s), 4.65-4.80 (1H, m), 4.72 (2H, s), 5.00-5.08 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{27}N_4O_6SCl \cdot 0.5H_2O$として

計算値 (%) : C, 54.00; H, 5.08; N, 10.08

実測値 (%) : C, 54.24; H, 5.15; N, 10.21

実施例199

3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

199a) 3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

3-アミノプロピオン酸tert-ブチル２塩酸塩(1.82g)と塩化ヘキサノイル(1.1g)

から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.5g, 86%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (3H, t, J = 6.9), 1.23-1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.56-1.66 (2H, m), 2.15 (2H, t, J = 7.8), 2.44 (2H, t, J = 6.3), 3.47 (2H, dt, J = 6.3, 6.3), 6.07 (1H, brs).

199b) 4-[5-({[3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例199a)で得られた3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.60g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.61g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.80g, 64%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.86 (3H, t, J = 6.9), 1.23-1.29 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.68 (4H, m), 1.84 (2H, d, J = 12.0), 2.15 (2H, t, J =7.5), 2.56 (2H, t, J = 8.4), 2.80 (2H, t, J = 13.5), 3.51-3.59 (2H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 4.25 (2H, d, J = 10.5), 4.34 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.82 (1H, s).

199c) 3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例199b)で得られた4-[5-({[3-(ヘキサノイルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.40g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(0.15, 21%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.89 (3H, t, J = 6.9), 1.26-1.35 (4H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.70-1.87 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.5), 2.59 (2H, t, J = 6.0), 2.71-2.85 (1H, m), 3.17-3.32 (1H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.69-3.88 (1H, m), 3.17-3.32 (1H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.69-3.88 (1H, m), 4.09-4.26 (2H, m), 4.35 (1.4H, s), 4.39 (0.6H, s), 4.69-4.80 (1H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.76 (1H, brs), 6.85 (1H, s), 7.60 (1H,

dd, J = 9.0, 1.8), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{30}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 55.03； H, 5.88； N, 9.72

実測値（%）：C, 55.13； H, 6.01； N, 9.84

実施例200

3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

200a) 3-(エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

アクリル酸 tert-ブチル(5.0g)のTHF(30mL)溶液にエチルアミンの2.0MTHF溶液(30mL)を加え、室温で3日間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（ヘキサン-酢酸エチル＝19/1から1/4）により精製して、題記化合物(4.9g, 73%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11 (3H, t, J = 6.9), 1.45 (9H, s), 2.44 (2H, t, J = 6.6), 2.66 (2H, q, J = 6.9), 2.84 (2H, t, J = 6.6).

200b) 3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例200a)で得られた3-(エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(1.0g)と塩化プロパノイル(0.67g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.2g, 91%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.5), 1.17 (3H, t, J = 7.5), 1.44 (5.5H, s), 1.45 (3.5H, s), 2.32 (1.2H, q, J = 7.5), 2.36 (0.8H, q, J = 7.5), 2.46-2.54 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 7.5).

200c) 4-[5-({[3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例200b)で得られた3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.40g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸

tert-ブチル(0.50g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.51g, 70%) を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.20 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.59-1.72 (2H, m), 1.87 (2H, d, J = 11.4), 2.28-2.37 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.0), 3.36 (2H, t, J = 7.2, 7.2), 3.56-3.63 (2H, m), 4.04-4.15 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 12.6), 4.36-4.39 (2H, m), 5.36 (1.2H, s), 5.40 (0.8H, s), 6.85 (0.6H, s), 6.87 (0.4H, s).

200d) 3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例200c)で得られた4-[5-({[3-(N-エチル-N-プロピオニルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(0.17g, 42%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.18 (6H, m), 1.66-1.90 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 2.63-2.88 (3H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.2), 3.45-3.63 (4H, m), 3.74-3.94 (1H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.33 (1.4H, s), 4.36 (0.6H, s), 4.65-4.83 (1H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 5.37 (1.4H, s), 5.41 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.7, 1.4), 7.94 (3H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.7), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_5O_8SCl \cdot 2H_2O$として

計算値 (%) : C, 53.07; H, 5.85; N, 9.67

実測値 (%) : C, 53.37; H, 5.75; N, 9.68

実施例201

3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

201a) 3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例200a)で得られた3-(エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(1.0g)と塩化ブタノイル(0.88g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.3g, 97%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93-1.02 (3H, m), 1.11 (1.2H, t, J = 7.2), 1.17 (1.8H, t, J = 7.2), 1.44 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.63-1.74 (2H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.9).

201b) 4-[5-({[3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例201a)で得られた3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.40g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.50g)から実施例195b) と同様にして、題記化合物を白色粉末(0.54g, 73%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.5), 1.09 (1.2H, t, J = 6.9), 1.18 (1.8H, t, J = 6.9), 1.47 (9H, s), 1.58-1.71 (4H, m), 1.87 (2H, d. J = 10.8), 2.24-2.30 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.6), 3.31-3.40 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 10.8), 4.34-4.39 (2H, m), 5.36 (1.2H, s), 5.40 (0.8H, s), 6.85 (0.6H, s), 6.87 (0.4H, s).

201c) 3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例201b)で得られた4-[5-({[3-(N-ブチリル-N-エチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.54g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(0.18g, 25%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J =7.2), 1.90-2.09 (2H, m), 2.24-2.30 (2H, m), 2.61-2.88 (3H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 3.44-3.64 (4H, m), 3.72-3.91

(1H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 4.68-4.83 (1H, m), 4.98-5.13 (1H, m), 5.37 (1.4H, s), 5.41 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 2.1), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.7), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{40}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 55.03； H, 5.88； N, 9.72

実測値（%）：C, 54.95； H, 6.06； N, 9.73

実施例202

3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

202a) 3-(メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

アクリル酸 tert-ブチル(5.0g)とメチルアミン(30mL)から実施例200a)と同様にして、題記化合物(3.1g, 49%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.40 (2H, t, J = 8.4), 2.78 (2H, t, J = 8.4).

202b) 3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例202a)で得られた3-(メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.90g)と塩化アセチル(0.50g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.0g, 89%)を淡黄色状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (6H, s), 1.46 (3H, s), 2.07 (2H, s), 2.14 (1H, s), 2.49 (2H, t, J = 6.9), 2.91 (1.2H, s), 3.03 (1.8H, s), 3.56-3.62 (2H, m).

202c) 4-[5-({[3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例202b)で得られた3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.40g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(0.50g)から実施例195b)と同様にして題記化合物(0.40g, 59%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.56-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, d, J = 12.0), 2.03 (2H, s), 2.07 (1H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.80 (1H, s), 2.86 (2H, s), 2.98-3.05 (2H, m), 3.55-3.69 (2H, m), 3.98-4.17 (1H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 4.33 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.85 (1H, s).

202d) 3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例202c)で得られた4-[5-({[3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.35g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(5mg, 1%)を白色粉末で得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.88 (2H, m), 1.92-2.10 (5H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.9), 2.70-2.84 (1H, m), 2.88 (1H, s), 3.05 (1H, s), 3.14-3.34 (1H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 7.2), 3.74-3.98 (1H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.30-4.43 (2H, m), 4.66-4.83 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.38 (1.4H, s), 5.41 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 1.8), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

実施例203

3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

203a) 3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例200a)で得られた3-(エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(1.0g)と塩化アセチル(0.50g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.1g, 90%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12 (1.4H, t, J = 7.2), 1.18 (1.6H, t, J = 7.2),

1.44 (5H, s), 1.46 (4H, s), 2.08 (1.8H, s), 2.12 (1.2H, s), 2.50 (2H, q, J = 7.2), 3.37 (2H, quintet, J = 7.2), 3.55 (2H, t, J = 7.2).

203b) 4-[5-({[3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例203a)で得られた3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.40g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.50g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.27g, 40%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10 (1H, t, J = 7.2), 1.17 (2H, t, J = 7.2), 1.48 (9H, s), 1.55-1.72 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.07 (2H, s), 2.08 (1H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 12.3), 3.31-3.40 (2H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 4.05 - 4.16 (1H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 4.35 (2H, s), 5.37 (1.3H, s), 5.41 (0.7H, s), 6.87 (0.6H, s), 6.88 (0.4H, s).

203c) 3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例203b)で得られた4-[5-({[3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.27g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(35mg, 9%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (1H, t, J = 7.2), 1.17 (2H, t, J = 7.2), 1.60-1.86 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.07 (2H, s), 2.08 (1H, s), 2.61-2.85 (3H, m), 3.17-3.40 (3H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.80-4.01 (1H, m), 4.09-4.27 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.37 (1.4H, s), 5.41 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{36}N_5O_8SCl \cdot 2.5H_2O$として

計算値（%）：C, 51.77； H, 5.75； N, 9.74

実測値（%）：C, 51.55； H, 5.58； N, 9.72

実施例204

3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

204a) 3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例202a)で得られた3-(メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.90g)と塩化ブタノイル(0.67g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.2g, 93%)を淡黄色状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, t, J =7.2), 1.44 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.62-1.74 (2H, m), 2.27 (1.2H, t, J = 7.5), 2.34 (0.8H, t, J = 7.5), 2.49 (2H, t, J = 7.2), 2.92 (1.2H, s), 3.02 (1.8H, s), 3.56-3.63 (2H, m).

204b) 4-[5-({[3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例204a)で得られた3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.50g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.54g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.30g, 38%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4), 1.47 (9H, s), 1.54-1.78 (4H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.89 (1H, s), 3.03 (2H, s), 3.56-3.69 (2H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 4.19-4.35 (2H, m), 4.33 (2H, s), 5.37 (1.4H, s), 5.40 (0.6H, s), 6.85 (1H, s).

204c) 3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキ

ソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例204b)で得られた4-[5-({[3-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物(55mg, 8%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, t, J = 6.9), 1.56-1.89 (4H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 2.22-2.29 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.9), 2.68-2.82 (1H, m), 2.89 (1H, s), 3.03 (2H, s), 3.12-3.26 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.9), 4.10-4.23 (2H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.01-5.08 (1H, m), 5.37 (1.4H, s), 5.40 (0.6H, s), 6.87 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.94 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値 (%) : C, 54.42; H, 5.71; N, 9.92

実測値 (%) : C, 54.61; H, 5.71; N, 9.69

実施例205

3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

205a) 3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例202a)で得られた3-(メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.90g)と塩化ヘキサノイル(0.85g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(1.2g, 83%)を淡黄色状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (3H, t, J = 6.9), 1.31-1.39 (4H, m), 1.44 (6H, s), 1.45 (3H, s), 1.57-1.69 (2H, m), 2.30 (1.2H, t, J = 7.5), 2.35 (0.8H, t, J = 7.5), 2.48 (2H, t, J = 6.9), 2.91 (1.2H, s), 3.02 (1.8H, s), 3.56-3.62 (2H, m).

205b) 4-[5-({[3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カル

ボン酸 tert-ブチル

実施例205a)で得られた3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.50g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.54g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.31g, 37%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87 (3H, t, J = 6.6), 1.26-1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.72 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.24 (2H, t, J = 7.6), 2.61 (2H, t, J = 6.8), 2.80 (2H, t, J = 12.0), 3.61 (2H, t, J = 7.0), 3.99-4.15 (1H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 4.32 (2H, s), 5.34 (1.4H, s), 5.38 (0.6H, s), 6.83 (1H, s).

205c) 3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例205b)で得られた4-[5-({[3-(N-ヘキサノイル-N-メチルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例194b)と同様にして、題記化合物を得た。

LCMS ($M+H^+$) 716

実施例206

3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

206a) 3-(プロピルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

アクリル酸 tert-ブチル(5.0g)のTHF(40mL)溶液にプロピルアミン(2.8g)を加え、室温で24時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラム（ヘキサンからヘキサン-酢酸エチル＝3/2）により精製して、題記化合物(0.69g、10%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.5), 1.45 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 2.43 (2H, t, J = 6.6), 2.58 (2H, t, J = 7.5), 2.83 (2H, t, J = 6.6).

206b) 3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル

実施例206a)で得られた3-(プロピルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.69g)と塩化アセチル(0.35g)から実施例195a)と同様にして、題記化合物(0.82g, 97%)を無色油状物として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (1H, t, J = 7.5), 0.92 (2H, t, J = 7.5), 1.43 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.50-1.67 (2H, m), 2.07 (2H, s), 2.12 (1H, s), 2.48 (0.7H, t, J = 7.0), 2.52 (1.3H, t, J = 7.0), 3.20-3.31 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 7.0).

206c) 4-[5-({[3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例206b)で得られた3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオン酸tert-ブチル(0.60g)と実施例185c)で得られた4-[5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.54g)から実施例195b)と同様にして、題記化合物(0.66g, 84%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87 (1H, t, J = 7.2), 0.91 (2H, t, J = 7.2), 1.48 (9H, s), 1.55-1.74 (4H, m), 1.86 (2H, d, J =12.0), 2.06 (2H, s), 2.09 (1H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.75-2.88 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 7.8), 3.56-3.63 (2H, m), 4.04-4.15 (1H, m), 4.20-4.40 (4H, m), 5.37 (1.4H, s), 5.41 (0.6H, s), 6.86 (1H, s).

206d) 3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロピオニル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル

実施例206c)で得られた4-[5-({[3-(N-アセチル-N-プロピルアミノ)プロピオニル]オキシ}メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.50g)から実施例194b)と同様にして、題記

化合物(0.27g, 39%)を白色粉末として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 0.82 (1H, t, J = 7.5), 0.92 (2H, t, J = 7.5), 1.49-1.90 (4H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.06 (2H, s), 2.08 (1H, s), 2.61-2.85 (3h, m), 3.17-3.31 (3H, m), 3.45-3.63 (4H, m), 3.79-3.98 (1H, m), 4.08-4.26 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 4.73 (1H, t, J = 13.5), 5.01-5.09 (1H, m), 5.37 (0.3H, s), 5.41 (0.7H, s), 6.87 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.95 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_5O_8SCl \cdot H_2O$として

計算値 (%) : C, 54.42; H, 5.71; N, 9.92

実測値 (%) : C, 54.63; H, 5.87; N, 9.89

実施例207

3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

207a) 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(11.5g)から実施例190a)と同様にして、題記化合物(10.91g, 96%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (300Mz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.28 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.63-1.74 (2H, m), 1.98-2.13 (1H, m), 2.39 (2H, d, J = 6.6), 2.68-2.84 (2H, m), 3.98-4.18 (2H, m), 9.78 (1H, s).

207b) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例207a)で得られた4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.2g)のジエチルエーテル(100 mL)溶液へ5,5-ジブロモバルビツール酸(6.41g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。生成した沈殿物をろ去し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノール(100mL)に溶かし、2-アミノピリジン(2.63g)を加えて3時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。氷冷下に水層を8N水酸化ナトリウムでpH9に調節し、酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/エタノール=10/1）で精製して、題記化合物(8.11g, 60%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.59-1.85 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 2.83-3.10 (3H, m), 4.18-4.38 (2H, m), 6.83 (1H, t, J = 6.4), 7.16 (1H, t, J = 8.0), 7.41 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 9.2), 7.97 (1H, d, J = 6.8).

207c) 3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩

実施例207a)で得られた4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(9.04g)を濃塩酸(49mL)に溶解し、室温で10分間かき混ぜた。反応液へエタノールを加え、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取し、エタノールとエーテルで洗浄して、題記化合物(7.92g, 91%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 1.94-2.22 (2H, m), 2.39-2.59 (2H, m), 3.23-3.48 (2H, m), 3.52-3.78 (3H, m), 7.48-7.61 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.98-8.04 (2H, m), 8.71 (1H, d, J = 7.0).

207d) 3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例207c)で得られた3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例19と同様にして、3-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを得た。これをエタノールに溶かし、濃塩酸を加えた後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール－エーテルで洗浄して、題記化合物(収率81%)を白色粉末として得た。

NMR (300Mz, DMSO-d_6) δ : 1.28-1.39 (1H, m), 1.39-1.68 (1H, m), 1.93-2.11 (2H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 3.12-3.28 (1H, m), 3.32-3.57 (1H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 3.88-4.01 (1H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J = 6.6), 7.73 (1H, dd, J = 7.4, 6.0), 7.93-8.04 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.7), 8.26-8.31 (2H, m), 8.68 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 6.9).

元素分析値　$C_{25}H_{24}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$として

計算値（%）：C, 55.97; H, 5.07; N, 7.83

実測値（%）：C, 56.15, H, 5.06; N, 7.81.

実施例208

3-(1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸と実施例207c)で得られた3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(収率91%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.28-1.49 (1H, m), 1.49-1.70 (1H, m), 1.89-2.12 (2H, m), 2.61-2.89 (3H, m), 3.11-3.32 (1H, m), 3.32-3.57 (1H, m), 3.57-3.77 (2H, m), 3.88-4.04 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 6.0, 1.4), 7.93-8.16 (4H, m), 8.16-8.32 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 4.6).

実施例209

3-[1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

209a) 4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例207b)で得られた4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの酢酸(15 mL)溶液へ酸化白金(114mg)を加え、水素雰囲気下で16時間かき混ぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物に水を加え、8N水酸化ナトリウムでpH 12に調節した。混合物をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(1.53g, 定量的)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.38-1.69 (11H, m), 1.81-2.22 (6H, m), 2.57-2.93 (3H, m), 3.11 (2H, t, J = 6.6), 3.95 (2H, t, J = 5.6), 4.12-4.36 (2H, m), 6.98 (1H, s).

209b) 3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩

実施例209a)で得られた4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.53g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(1.32g, 95%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 1.74-2.19 (6H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.95-3.31 (5H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 5.4), 7.20 (1H, s).

209c) 3-[1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-4-ピペリジニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(収率78%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.12-1.58 (2H, m), 1.76-2.08 (6H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.4), 2.84-3.19 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 7.0), 3.34-3.99 (1H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 8.17-8.32 (3H, m), 8.67 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{28}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$として

計算値 (%) : C, 55.55; H, 5.78; N, 7.77

実測値 (%) : C, 55.72, H, 5.82; N, 7.75.

実施例210

3-(1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(収率84%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.17-1.38 (1H, m), 1.38-1.58 (1H, m), 1.74-2.07 (6H, m), 2.54-2.68 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.2), 2.83-3.18 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 7.8), 3.74-3.97 (1H, m), 3.97-4.11 (2H, m), 4.22-4.40 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.2, 2.0), 8.00 (1H, dd, J = 8.2, 2.0),

8.17-8.23 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.65 (1H, s).

実施例211

3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

211a) 3-[(5-クロロ-1H-インドリール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル

5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(25.82g)とローソン試薬(93.47g)をピリジン(300 mL)に加え、16時間還流した。反応液を氷水(2L)に注ぎ込み、室温で18時間放置し、析出した沈殿物をろ取し、水洗後、乾燥した。得られた黄色固体のアセトニトリル(200mL)けん濁液へアクリル酸tert-ブチル(22.6mL)とトリエチルアミン(21.5mL)を加え、1時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/4)により精製して、題記化合物(24.12g, 50%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.9), 3.03 (2H, t, J = 6.9), 6.58-6.59 (1H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.51-7.52 (1H, m), 8.73 (1H, br).

211b) 3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例211a)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(1.56g)のジクロロメタン(15mL)溶液へメタクロロ過安息香酸(3.08g)を0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタン(50mL)で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順番に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、題記化合物(1.58g, 92%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38 (9H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.4), 3.56 (2H, t, J = 7.4), 7.13-7.14 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.68-7.69

(1H, m), 9.52 (1H, br).

211c) 2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例211b)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(13.75g)の酢酸(250mL)溶液へ濃塩酸(33mL)を加え、60℃で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をDMF(100mL)に溶かし、トリエチルアミン(6.7mL)と臭化アリル(10.4mL)を加え、60℃で2時間かき混ぜた。反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体と4-ジメチルアミノピリジン(4.89g)のアセトニトリル(150mL)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(8.73g)を室温で滴下し、さらに1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製して、題記化合物(10.61g, 62%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.74 (9H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.4), 4.03 (2H, t, J = 7.4), 4.47-4.52 (2H, m), 5.17-5.30 (2H, m), 5.72-5.93 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 9.2).

211d) 3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸

実施例211c)で得られた2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(4.27g)、メルドラム酸(2.16g)およびパラジウム(0)テトラキストリフェニルホスフィン(0.58g)のTHF(40mL)溶液をアルゴン下、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に1N塩酸(50mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物へジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、題記化合物(3.29g, 85%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.68 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.0), 3.96 (2H, t, J = 7.0), 7.57-7.62 (2H, m), 7.93-7.94 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 9.2).

211e) 5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピ

リジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例211d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.78g)と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.67g)から実施例19と同様にして、題記化合物(1.11g, 92%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.33-1.66 (2H, m), 1.74 (9H, s), 1.78-2.08 (6H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 2.80-3.02 (4H, m), 3.02-3.23 (1H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.2), 3.87-4.02 (1H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 2.2), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 2.2), 8.00 (1H, d, J = 9.2).

211f) 3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例211e)で得られた5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.68g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.54g, 90%)を淡茶色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.16-1.57 (2H, m), 1.77-2.07 (6H, m), 2.47-2.68 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 7.2), 2.84-3.18 (3H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.6), 3.81-3.97 (1H, m), 3.98-4.12 (2H, m), 4.26-4.39 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.6), 7.31-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.8), 7.74 (1H, br), 7.79 (1H, d, J = 1.8).

元素分析値 $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot 2H_2O$として

計算値（%）: C, 50.46; H, 5.89; N, 10.23

実測値（%）: C, 50.57, H, 5.82; N, 9.99.

実施例212

3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

212a) 5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例211d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.78g)と実施例207c)で得られた 3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.66g)から実施例19)と同様にして、題記化合物(1.04g, 91%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.52-1.83 (2H, m), 1.75 (9H, s), 2.03-2.27 (2H, m), 2.71-2.92 (1H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 3.07-3.20 (1H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 3.93-4.17 (3H, m), 4.58-4.74 (1H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 9.2, 2.2), 7.54 (1H, s), 7.54-7.67 (2H, m), 7.95-8.04 (2H, m)

212b) 3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例212a)で得られた5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.23g, 84%)を淡茶色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.23-1.47 (1H, m), 1.47-1.63 (1H, m), 1.89-2.12 (2H, m), 2.60-2.74 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.0), 3.09-3.56 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 7.0), 3.88-4.03 (1H, m), 4.28-4.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.51-7.57 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.2), 7.91-8.04 (3H, m), 9.01 (1H, d, J = 7.0).

実施例213

6-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

213a) 2-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノエタノール塩酸塩

生成する水を除去しながら4-クロロベンズアルデヒド(14.06g)とエタノールア

ミン(6.18g)のトルエン(150mL)溶液を1時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物のメタノール(150mL)溶液へトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(42.39g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH 12に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(100mL)に溶かし濃塩酸(8.2mL)を加え、溶媒を減圧留去した。残留物に2-プロパノール－エーテルを加え、沈殿をろ取、エーテルで洗浄して、題記化合物(18.21g, 82%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 2.93 (2H, br), 3.69 (2H, t, J = 3.6), 4.15 (2H, br), 5.27 (1H, br), 7.50 (2H, d, J = 8.8), 7.62 (2H, d, J = 8.8), 9.43 (2H, br).

213b) 6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

実施例213a)で得られた2-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノエタノール塩酸塩(22.21g)、塩化アンモニウム(4.01g)、塩化アルミニウム(26.67g)の混合物を180°Cでかき混ぜた。反応後40分後と80分後に塩化アルミニウム(それぞれ26.67g, および53.34g)を加え、混合物を180°Cで18時間かき混ぜた。残留物に氷水を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(50 mL)に溶かし、濃塩酸(8.2mL)を加え、溶媒を減圧留去した。残留物に2-プロパノール－エーテルを加え、沈殿をろ取、エーテルで洗浄して、題記化合物(4.08g, 20%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 3.01 (2H, t, J = 6.2), 3.35 (2H, t, J = 6.4), 4.21 (2H, s), 7.19-7.33 (3H, m), 9.80 (2H, br).

213c) 3-(クロロスルホニル)プロピオン酸メチル

3, 3'-ジチオプロピオン酸ジメチル(23.83g)の水(250mL)溶液へ氷冷下で塩素ガスを5℃以下で4時間通じた。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を減圧蒸留して、題記化合物(10.26g, 55%)を黄色液体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 3.06 (2H, t, J = 7.6), 3.78 (3H, s), 4.01 (2H, t,

J = 7.4).

213d) 3-[(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル

実施例213c)で得られた3-クロロスルホニルプロピオン酸メチル(2.05g)のアセトニトリル(10mL)溶液へ実施例213b)で得られた6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩(2.04g)、DBU(1.5mL)およびトリエチルアミン(2.8mL)のアセトニトリル(10mL)溶液を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で30分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムーエタノールから再結晶して、題記化合物(2.70g, 85%)を淡茶色結晶として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 2.82 (2H, t, J = 7.2), 2.93 (2H, t, J = 5.8), 3.32 (2H, t, J = 7.8), 3.57 (2H, t, J = 5.8), 3.67 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.2).

213e) 3-[(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸

実施例213d)で得られた3-[(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル(1.59g)を1N水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)に加え、100℃で40分間かき混ぜた。反応液へ0℃で1N塩酸(15mL)を加え、析出した沈殿をろ取し、水とエーテルで洗浄して、題記化合物(0.38g, 25%)を淡茶色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 2.86 (2H, t, J = 7.5), 2.93 (2H, t, J = 6.0), 3.31 (2H, t, J = 7.5), 3.57 (2H, t, J = 6.0), 4.44 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1), 7.14-7.25 (2H, m).

213f) 6-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

実施例213e)で得られた3-[(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジ

ニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(62%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.14-1.59 (2H, m), 1.78-2.07 (6H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.75-2.84 (4H, m), 2.84-3.19 (6H, m), 3.65 (2H, t, J = 7.0), 3.34-3.99 (1H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 4.44 (2H, d, J = 6.8), 7.21-7.46 (4H, m).

実施例214

N-({1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

214a) 3-トリクロロアセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

イミダゾ[1,2-a]ピリジン(5.52g)と4-ジメチルアミノピリジン(25.69g)のTHF(150mL)溶液へ塩化トリクロロアセチル(15.65mL)を室温で加え、激しくかき混ぜながら16時間還流した。沈殿をろ去し、ろ液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製して、題記化合物(11.70g, 95%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (1H, dt, J = 7.0, 1.2), 7.65 (1H, ddd, J = 8.8, 7.0, 1.4), 7.89 (1H, td, J = 8.8, 1.4), 8.88 (1H, s), 9.62 (1H, td, J = 7.0, 1.4).

214b) 4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例213a)で得られた3-トリクロロアセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.64g)のアセトニトリル(30mL)溶液へ4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.40g)とトリエチルアミン(2.8mL)を加え、60℃で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/エタノール=10/1)により精製して、題記化合物(2.96g, 86%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.32-2.63 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.95-2.12 (2H, m),

2.81-3.02 (2H, m), 4.01-4.31 (3H, m), 6.13 (1H, d, J = 8.0), 6.99 (1H, dt, J = 7.0, 1.0), 7.37 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 1.2), 7.68 (1H, td, J = 8.8, 1.0), 8.04 (1H, s), 9.48 (1H, td, J = 7.0, 1.2).

214c) 4-{[(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例213b)で得られた4-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.69g)から実施例209a)と同様にして、題記化合物(0.66g, 94%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.18-1.52 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.81-2.07 (6H, m), 2.74-2.98 (4H, m), 3.93-4.19 (3H, m), 4.31 (2H, t, J = 5.4), 5.89 (1H, d, J = 8.2), 7.34 (1H, s).

214d) N-({1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例213c)で得られた4-{[(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.70g)から実施例207c)および実施例19)と同様の反応を順次行い、題記化合物(収率82%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.52 (2H, m), 1.64-1.93 (6H, m), 2.37-2.68 (2H, m), 2.68-2.83 (3H, m), 2.95-3.17 (1H, m), 3.20-3.41 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.6), 3.72-4.00 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 5.6), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.90 (1H, d, J = 7.8), 8.00 (1H, dd, J = 8.4, 1.8), 8.19 (1H, d, J = 8.8), 8.29 (1H, d, J = 9.0), 8.66 (1H, s).

実施例215

3-(1-{3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

215a) 3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル

実施例211a)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン

酸tert-ブチル(9.36g)の酢酸エチル(100mL)溶液へN-クロロこはく酸イミド(4.81g)を加え、室温で１時間かき混ぜた。反応液に水を加え、有機層を分液し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、題記化合物(10.3g, 99%)を淡灰色固体と得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 2.54 (2H, t, J = 6.6), 3.07 (2H, t, J = 7.0), 7.17-7.31 (2H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 8.93 (1H, br).

215b) 3-[(3,5-ジクロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例215a)で得られた3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(10.30g)から実施例211b)と同様にして、題記化合物(11.15g, 99%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38 (9H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.6), 3.68 (2H, t, J = 7.2), 7.39-7.40 (2H, m), 7.70 (1H, s), 9.30 (1H, br).

215c) 2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-3,5-ジクロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例215b)で得られた3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(11.15 g, 29.47 mmol)のアリルアルコール(120mL)溶液へ濃塩酸(5.5mL)を加え、60℃で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物と4-ジメチルアミノピリジン(3.60g)のアセトニトリル(120mL)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(6.43g)を室温で滴下し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製して、題記化合物(11.78g, 86%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.71 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 8.0), 4.02 (2H, t, J = 7.8), 4.55-4.59 (2H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 5.77-5.97 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.72 (1H, d, J = 2.2), 7.87 (1H, d, J = 8.8).

215d) 3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)ス

ルホニル]プロピオン酸

実施例215c)で得られた2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-3,5-ジクロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.16g)から実施例211d)と同様にして、題記化合物(4.01g, 95%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.71 (9H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.2), 3.99 (2H, t, J = 7.6), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.72 (1H, d, J = 2.2), 7.87 (1H, d, J = 8.8).

215e) 3,5-ジクロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例215d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.42g)と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.33g)から実施例19)と同様にして、題記化合物(0.494g, 81%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50-1.68 (2H, m), 1.71 (9H, s), 1.77-2.08 (6H, m), 2.54-2.81 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.2), 2.93-3.24 (3H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.2), 3.88-4.12 (3H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 4.53-4.68 (1H, m), 6.67 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.72 (1H, d, J = 2.2), 7.90 (1H, d, J = 8.8).

215f) 3-(1-{3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例215e)で得られた3,5-ジクロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.31g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.17g, 62%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01-1.32 (1H, m), 1.32-1.61 (1H, m), 1.73-2.11 (6H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.8), 2.93-3.19 (3H, m), 3.23-3.38 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.0), 3.79-3.95 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8),

4.18-4.32 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.58 (1H, d, J = 8.8), 7.70 (1H, d, J = 2.2), 7.38 (1H, br).

実施例216

3-(1-{3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

216a) 3,5-ジクロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例211d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.42g)と実施例207c)で得られた 3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.33g)から実施例19)と同様にして、題記化合物(0.50g, 83%)を無色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.56-1.86 (2H, m), 1.74 (9H, s), 1.99-2.28 (2H, m), 2.73-2.91 (1H, m), 2.91-3.21 (3H, m), 3.21-3.39 (1H, m), 3.95-4.36 (3H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 6.82-6.89 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.72 (1H, d, J = 2.2), 7.90 (1H, d, J = 8.4), 7.96 (1H, d, J = 7.0).

216b) 3-(1-{3-[(3,5-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例216a)で得られた3,5-ジクロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.30g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.13g, 48%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.24-1.74 (2H, m), 1.88-2.12 (2H, m), 2.56-2.78 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.0), 3.08-3.57 (2H, m), 2.66-2.81 (2H, m), 2.85-4.02 (1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.2), 7.95-8.04 (3H, m), 9.02 (1H, d, J = 6.8), 9.38 (1H, br).

実施例217

3-(1-{3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

217a) 5-クロロ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]イソインドリン

1-クロロ-3,4-ジメチルベンゼン(10.85g)、N-ブロモこはく酸イミド(30.22g)および2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.63g)の四塩化炭素(100mL)けん濁液を3時間還流した。反応液へ2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.63g)を追加し、さらに3時間還流した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物のDMF(250mL)溶液へパラトルエンスルホンアミド(15.9g)と炭酸カリウム(32.0g)を加え、室温で24時間かき混ぜた。生成した沈殿物をろ取し、酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して、題記化合物(14.25g, 60%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 4.58 (4H, s), 7.07-7.22 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.0), 7.76 (2H, d, J = 8.0).

217b) 5-クロロイソインドリン臭化水素酸塩

実施例217a)で得られた5-クロロ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]イソインドリン(13.85g)を25%臭化水素酸酢酸溶液(135mL)に加え、室温で16時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ酢酸エチルを加え、不溶物をろ取、ジエチルエーテルで洗浄して、題記化合物(10.1g, 96%)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 4.52 (4H, br), 7.38-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, s), 9.57 (2H, br).

217c) 3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル

実施例217b)で得られた5-クロロイソインドリン臭化水素酸塩(7.04g)と実施例213c)で得られた3-クロロスルホニルプロピオン酸メチル(6.72g)から実施例213d)と同様にして、題記化合物(7.93g, 87%)を淡黄色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 2.86 (2H, t, J = 7.4), 3.40 (2H, t, J = 7.2), 3.61

(3H, s), 4.69 (4H, s), 7.13-7.32 (3H, m).

217d) 3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸

実施例217c)で得られた3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸メチル(7.00g)から実施例213e)と同様にして、題記化合物(1.65g, 25%)を淡紫色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 2.67 (2H, t, J = 7.0), 3.41 (2H, t, J = 7.4), 4.65 (4H, s), 7.06-7.52 (3H, m).

217e) 3-(1-{3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例217d)で得られた3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(72%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.14-1.63 (2H, m), 1.77-2.08 (6H, m), 2.54-2.73 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.0), 2.96 (2H, t, J = 5.4), 3.01-3.22 (1H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.69-4.02 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.4), 4.29-4.48 (1H, m), 4.66 (4H, s), 7.36-7.47 (4H, m).

実施例218

3-(1-{3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例217d)で得られた3-[(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸と実施例207c)で得られた 3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(54%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.52-1.76 (2H, m), 1.95-2.16 (2H, m), 2.65-2.90 (3H, m), 3.13-3.34 (1H, m), 3.38-3.72 (3H, m), 3.92-4.09 (1H, m), 4.37-4.52

(1H, m), 4.67 (4H, s), 7.36-7.44 (3H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.92-7.99 (2H, m), 8.07 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 7.0).

実施例219

N-{[5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

219a) 2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例211a)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(6.24g)と4-ジメチルアミノピリジン(3.67g)のアセトニトリル(65mL)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(6.55g)を室温で滴下し、さらに室温で30分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(8.22g, 定量的)を白色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 1.70 (9H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.8), 3.18 (2H, t, J = 7.2), 6.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.37 (1H, d, J = 2.2), 7.92 (1H, d, J = 8.8).

219b) 2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例219a)で得られた2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(8.22g)のアセトニトリル(100mL)溶液へ室温で塩化(クロロメチレン)ジメチルアンモニウム(6.40g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(8.80g, 定量的)を淡黄色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 1.74 (9H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.0),

3.23 (2H, t, J = 7.0), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.94 (1H, d, J = 8.8), 8.38 (1H, d, J = 2.2), 10.41 (1H, s).

219c) 3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tertブチル

実施例219b)で得られた2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(8.80g)のクロロホルム(50mL)-酢酸(50mL)溶液へ40%メチルアミンメタノール溶液(21mL)を0℃で滴下し、室温で30分間かき混ぜた。反応液へ室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.48g)を少量づつ加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物のアセトニトリル(100mL)溶液へ4-ジメチルアミノピリジン(3.67g)とトリエチルアミン(5.6mL)を加え、次に無水酢酸(2.8mL)を室温で滴下した。反応液を室温で30分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、題記化合物(9.94g, 定量的)を黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.72 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.0), 2.81 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.8), 4.96 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.2), 7.71 (1H, d, J = 2.2), 7.97 (1H, d, J = 8.4).

219d) 3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)スルホニル]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tertブチル

実施例219c)で得られた3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)チオ]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tertブチル(9.94g)から実施例211b)と同様にして、題記化合物(10.6g, 定量的)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.73 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.2), 2.90 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 7.2), 5.23 (2H, s), 7.38-7.48 (2H, m), 7.80-7.84 (1H, m).

219e) 3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例219d)で得られた3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-[(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)スルホニル]-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tertブチル(10.6g)から実施例215c)と同様にして、題記化合物(2.98g, 29%)を褐色油状物として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.71 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.8), 4.07 (2H, t, J = 7.8), 4.57 (2H, d, J = 5.8), 5.20 (2H, s), 5.26-5.36 (2H, m), 5.77-5.98 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.79-7.86 (2H, m).

219f) 3-{[3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸

実施例219e)で得られた3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-2-{[3-(アリルオキシ)-3-オキソプロピル]スルホニル}-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(2.98g)から実施例211d)と同様にして、題記化合物(1.73g, 63%)を淡褐色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.67 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.2), 2.85 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 7.0), 5.03 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.77 (1H, d, J = 2.2), 7.90 (1H, d, J = 8.8).

219g) N-{[5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

実施例219f)で得られた3-{[3-{[アセチル(メチル)アミノ]メチル}-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(収率 30%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.56 (2H, m), 1.75-2.09 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.48-2.69 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.2), 2.83-3.18 (3H, m), 2.86 (3H,

s), 3.68 (2H, t, J = 6.6), 3.82-3.98 (1H, m), 3.99-4.13 (2H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.32-7.38 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.8), 7.77 (1H, br), 7.80 (1H, d, J = 1.8).

実施例220

2-{[5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

220a) 3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}チオ]プロピオン酸tert-ブチル

実施例211a)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドリル-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(6.24g)のTHF(65mL)溶液へ0℃で水素化ナトリウム(60%油性：0.96g)を加えアルゴン下0℃で30分間かき混ぜた後、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(4.86g)を加え、さらに室温で3時間かき混ぜた。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製して、題記化合物(2.89g, 36%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.44 (9H, s), 2.49 (2H, t, J = 6.6), 2.89 (2H, t, J = 6.6), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.00-7.14 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.8).

220b) 3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例220a)で得られた3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}チオ]プロピオン酸tert-ブチル(3.82g)から実施例211b)と同様にして、題記化合物(3.26g, 79%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ：1.41 (9H, s), 2.65 (2H, t, J = 8.0), 2.98 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.52 (2H t, J = 7.4), 5.28 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 9.2), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 9.2, 2.2), 7.66 (1H, d, J = 2.2).

220c) 3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}

スルホニル]プロピオン酸

実施例220b)で得られた3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(3.26g)の酢酸(30mL)溶液へ2N塩酸(6.24mL)を加え、60℃で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をエーテルで洗浄して、題記化合物(2.46g, 87%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.58 (2H, t, J = 4.8), 2.85 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 4.8), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 6.0, 1.4), 7.64 (1H, d, J = 6.0), 7.85 (1H, d, J = 1.4).

220d) 2-{[5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

実施例220c)で得られた3-{5-クロロ-1-[(ジメチルカルバモイル)メチル]-1H-インドール-2-イル}スルホニル]プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(42%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18-1.55 (2H, m), 1.76-2.05 (6H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.2), 2.82-3.15 (3H, m), 2.83 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.6), 3.83-3.99 (1H, m), 3.96-4.11 (2H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 5.42 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 1.6), 7.32-7.38 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.8), 7.81 (1H, d, J = 1.8).

実施例221

3-(1-{3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

221a) 5-クロロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メチル-2-(2-ニトロ-5-クロロフェニル)酢酸メチル(11.4g)の酢酸(120mL)溶液へ鉄粉(10.5g)を加え、100℃で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサンとジイソプロピルエ

ーテルで洗浄して、題記化合物(7.12g, 84%)を淡褐色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, d, J = 7.8), 3.44 (1H, dd, J = 7.8), 6.82 (1H, d, J = 8.4), 7.20 (1H, d, J = 8.4), 7.33 (1H, s), 10.44 (1H, br).

221b) 3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル

実施例221a)で得られた5-クロロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(7.12g)から実施例211a)と同様にして、題記化合物(5.05g, 40%)を淡褐色固体として得た。NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.2), 2.95 (2H, t, J = 7.0), 7.13-7.17 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 8.45 (1H, br).

221c) 3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例221b)で得られた3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(5.05g)から実施例211b)と同様にして、題記化合物(4.82g, 87%)を淡褐色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.4), 3.52 (2H, t, J = 7.4), 7.29-7.35 (2H, m), 7.63 (1H, s), 9.09 (1H, br).

221d) 2-[(3-アリルオキシ-3-オキソプロピル)スルホニル]-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例221c)で得られた3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸 tert-ブチル(4.82g)から実施例211c)と同様にして、題記化合物(2.62g, 44%)を淡褐色液体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.71 (9H, s), 2.59 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.2), 4.04 (2H, t, J = 7.4), 4.53-4.57 (2H, m), 5.20-5.34 (2H, m), 5.77-5.97 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.62 (1H, d, J = 2.2), 7.85 (1H, d, J = 8.8).

221e) 3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸

実施例221d)で得られた2-[(3-アリルオキシ-3-オキソプロピル)スルホニ

ル]-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(2.62g)から実施例211d)と同様にして、題記化合物(1.50g, 63%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.62 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.2), 3.91 (2H, t, J = 7.2), 7.56 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.86 (1H, d, J = 8.8), 7.92 (1H, d, J = 2.2).

221f) 5-クロロ-3-メチル-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例221e)で得られた3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸(0.80g)と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.33g)から実施例19と同様にして、題記化合物(0.84g, 71%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.68 (2H, m), 1.69 (9H, s), 1.80-2.07 (6H, m), 2.54-2.79 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.2), 2.93-3.07 (2H, m), 3.09-3.24 (1H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.0), 3.87-4.28 (3H, m), 4.56-4.72 (1H, m), 6.67 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.62 (1H, d, J = 2.2), 7.85 (1H, d, J = 8.8).

221g) 3-(1-{3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例221f)で得られた5-クロロ-3-メチル-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.30g) から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.16g, 61%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.08-1.58 (2H, m), 1.71-2.10 (6H, m), 2.49 (3H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.2), 2.83-3.04 (3H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.61 (2H, t, J = 7.2), 3.77-3.92 (1H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.2), 4.23-4.38 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.8), 7.79 (1H, d,

J = 2.2), 9.31 (1H, br).

実施例222

3-(1-{3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

222a) 5-クロロ-2-{[3-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキシプロピル}スルホニル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例221e)で得られた3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル]スルホニル}プロピオン酸(0.80g)と実施例207c)で得られた 3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩(0.66g)から実施例19)と同様にして、題記化合物(0.81g, 78%)を無色粉末として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.70 (9H, s), 1.77-1.88 (2H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.74-2.96 (1H, m), 2.96-3.21 (3H, m), 3.21-3.40 (1H, m), 3.96-4.35 (3H, m), 4.62-4.81 (1H, m), 6.81-6.88 (1H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.8), 7.96 (1H, d, J = 7.0).

222b) 3-(1-{3-[(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例222a)で得られた5-クロロ-2-{[3-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキシプロピル}スルホニル)-3-メチル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.29g) から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.20g, 76%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24-1.71 (2H, m), 1.88-2.28 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.57-2.71 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.0), 3.07-3.55 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.2), 3.84-3.99 (1H, m), 4.28-4.45 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.45-7.57 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.2), 7.91-8.02 (3H, m), 9.02 (1H, d, J = 7.0), 9.37 (1H, br).

実施例223

3-(1-{3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

223a) 3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル

実施例211a)で得られた3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(5.27g)のDMF(40mL)溶液へよう化メチル(5.26mL)を室温で加え、次いで水素化ナトリウム(60%油性： 0.81g)を0℃で加えた後、反応混合物を室温で16時間かき混ぜた。反応溶液へ氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)により精製して、題記化合物(4.94g, 82%)を無色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 2.51 (2H, t, J = 7.2), 2.96 (2H, t, J = 7.2), 3.79 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.06-7.24 (2H, m), 7.52 (1H, s).

223b) 3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例223a)で得られた3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(4.90g) から実施例211b)と同様にして、題記化合物(1.87g, 38%)を白色固体として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.2), 3.51 (2H, t, J = 7.2), 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.29-7.43 (2H, m), 7.67 (1H, s).

223c) 3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸

実施例223b)で得られた3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(1.87g)から実施例220c)と同様にして、題記化合物(1.24g, 79%)を淡茶色固体として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 2.60 (2H, t, J = 7.0), 3.68 (2H, t, J = 7.0), 3.99 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.71 (1H, d, J = 8.8), 7.84 (1H, d, J = 2.2).

223d) 3-(1-{3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピ

オニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 塩酸塩

実施例223c)で得られた3-[(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸と実施例209b)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン２塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(収率76%)を白色粉末として得た。

NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.37 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.78-2.07 (6H, m), 2.34-2.54 (1H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.6), 2.87-3.12 (2H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 3.61-3.94 (3H, m), 3.94-4.19 (3H, m), 4.00 (3H, s), 7.25 (1H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8), 7.79 (1H, d, J = 2.2).

実施例224

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール２塩酸塩

224a) 2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

フタルイミド(90.0g)、メチルビニルケトン(51mL)および40%トリトンBメタノール溶液(15.3mL)を酢酸エチル(400mL)に加え、1時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶して、題記化合物(114.4g, 86%)を無色結晶として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 2.19 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.2), 3.96 (2H, t, J = 7.2), 7.70-7.74 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

224b) 2-(4-ブロモ-3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例224a)で得られた2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(54.31g)のメタノール(300mL)けん濁液へ臭素(40.0g)を0℃で滴下後、室温で16時間かき混ぜた。反応液へジクロロメタンを加え沈殿を溶解し、10N硫酸(50mL)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を熱メタノール中で洗浄して、題記化合物(36.1g, 49%)を無色結晶として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 3.12 (2H, t, J = 7.2), 3.92 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 7.2), 7.70-7.75 (2H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

224c) 2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例224b)で得られた2-(4-ブロモ-3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(29.61g)、2-アミノピリジン(9.41g)および炭酸水素ナトリウム(8.40g)のDMF(100mL)混合液を100℃で1時間かき混ぜた。混合物の氷水を加え、析出した沈殿をろ取し、水洗して、題記化合物(21.85g, 75%)を褐色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 3.21 (2H, t, J = 7.2), 4.12 (2H, t, J = 7.2), 6.69-6.76 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8), 7.68-7.74 (2H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 7.2).

224d) 2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチルアミン２塩酸塩

実施例224c)で得られた2-[2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(29.13g)の6N塩酸(500 mL)溶液を3時間還流した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶をろ取、エタノールで洗浄して、題記化合物(16.86g, 72%)を淡褐色結晶として得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 3.28-3.43 (2H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 6.6), 7.78-7.98 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.6).

224e) 4-(1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例224d)で得られた2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチルアミン２塩酸塩(2.34g)とDBU(3.0mL)のエタノール(25 mL)溶液へ4-オキソピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(1.99g)を加え、2時間還流した。反応液を室温まで冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.24g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に氷冷下で8N水酸化ナトリウム(20mL)を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物の酢酸(50mL)溶液へ37%ホルムアルデヒド水溶液(15mL)を加え、100℃で20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に氷冷下で8N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/エタノール

/トリエチルアミン=20/1/0.5→10/1/0.5)により精製し、題記化合物(2.14g, 60%)を無色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 1.52-1.73 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.64-2.88 (3H, m), 2.88-3.07 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.12-4.31 (2H, m), 6.78 (1H, dt, J = 7.0, 1.0), 7.12 (1H, dt, J = 8.0, 1.0), 7.54 (1H, d, J = 8.0), 7.73 (1H, d, J = 7.0).

224f) 2-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール３塩酸塩

実施例224e)で得られた4-(1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.78g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(1.66g, 91%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 1.92-2.19 (2H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 3.08-3.32 (4H, m), 3.48-3.78 (5H, m), 4.53 (2H, s), 7.50 (1H, t, J = 6.6), 7.85-8.03 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 6.8).

224g) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール２塩酸塩

実施例224f)で得られた2-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール３塩酸塩と3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸から実施例207d)と同様にして、題記化合物(75%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.44-1.92 (2H, m), 2.11-2.33 (2H, m), 2.41-2.62 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.4), 2.93-3.12 (2H, m), 3.12-3.94 (5H, m), 3.94-4.12 (2H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.75 (2H, br), 7.58 (1H, dt, J = 7.0, 1.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8, 2.2), 7.19-8.03 (3H, m), 8.19-8.32 (3H, m), 8.66 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 6.8).

実施例225

3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン 塩酸塩

225a) N-(2-ピリジル)メチル-4-ピリジンカルボキサミド

イソニコチン酸クロライド塩酸塩(20.0g)のジクロロメタン(200mL)けん濁液へトリエチルアミン(94mL)を0℃で滴下し、次いで2-アミノメチルピリジン(11.6mL)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、沈殿物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物へ酢酸エチルを加え、6N塩酸(200mL)で抽出した。氷冷下で8N 水酸化ナトリウム水溶液を水層へ加えてpH11に調節し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール=10:1)により精製して、題記化合物(19.00g, 79%)を淡褐色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 4.75 (2H, d, J = 4.8), 7.21-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.2), 7.66-7.75 (3H, m), 8.12 (1H, br), 8.55 (1H, d, J = 5.2), 8.73 (2H, m).

225b) 3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

実施例225a)で得られたN-(2-ピリジルメチル)-4-ピリジンカルボキサミド(19.00g)のトルエン(60mL)溶液へ0℃でオキシ塩化リン(24.9mL)を滴下し、3時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物を氷水中に注ぎ込み、2時間かき混ぜた。反応液へ氷冷下で8N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH11に調節し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/エタノール=10:1)により精製して、題記化合物(14.01g, 81%)を淡褐色固体として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 6.65-6.72 (1H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 4.8, 2.0), 8.36 (1H, dd, J = 7.4, 1.2), 8.72 (2H, dd, J = 4.8, 2.0).

225c) 3-(4-ピペリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン２塩酸塩

実施例225b)で得られた3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(5.13g)の酢酸(50mL)溶液へロジウムカーボン(500mg)を加え、60℃、100気圧で水素添加した。触媒をろ去し、ろ液へ濃塩酸(4.3mL)を加え、減圧濃縮した。残留物を2-プロパノールとジエチルエーテルで洗浄して、題記化合物(5.00g, 68%)を白色粉末として

得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 1.78-1.97 (2H, m), 1.97-2.17 (4H, m), 2.23-2.38 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.2), 3.12-3.34 (2H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.57-3.71 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.2), 7.11 (1H, s).

225d) 5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例225c)で得られた3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾピリジン２塩酸塩(0.67g)と実施例211d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸(0.78g)から実施例19と同様にして、題記化合物(0.87g, 76%)を褐色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.55-2.06 (8H, m), 1.74 (9H, s), 2.67-2.98 (6H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.8), 3.90-4.19 (3H, m), 4.43-4.58 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 2.2), 8.02 (1H, d, J = 8.8).

225e) 3-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン 塩酸塩

実施例225d)で得られた5-クロロ-2-({3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.40g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(0.28g, 78%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.42-1.68 (2H, m), 1.68-2.03 (6H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.71-2.87 (3H, m), 2.99-3.23 (1H, m), 3.27-3.51 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.8), 3.89-4.05 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.6), 4.31-4.48 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8), 7.81 (1H, d, J = 2.2).

実施例226

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニ

ル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール２塩酸塩

226a) 4-(1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例224e)で得られた4-(1,2,3,4-テトラヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.19g)から実施例209a)と同様にして、題記化合物(2.21g, 定量的)を無色粉末として得た。

NMR (200Mz, $CDCl_3$) δ : 1.44-1.65 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.79-2.04 (6H, m), 2.32-2.57 (1H, m), 2.59-2.78 (4H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.58 (2H, s), 2.66-2.77 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m).

226) 2-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール３塩酸塩

実施例226a)で得られた4-(1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.80g)から実施例207c)と同様にして、題記化合物(1.59g, 86%)を白色結晶として得た。

NMR (200Mz, D_2O) δ : 1.91-2.28 (6H, m), 2.42-2.59 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.4), 3.10-3.31 (4H, m), 3.60-3.89 (4H, m), 3.89-4.09 (3H, m), 4.58 (2H, s).

226c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール２塩酸塩

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸と実施例226b)で得られた2-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール３塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(51%)を白色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.43-1.70 (1H, m), 1.70-2.08 (5H, m), 2.08-2.29 (2H, m), 2.39-2.58 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.6), 2.91-3.27 (5H, m), 3.27-3.85 (4H, m), 3.85-4.18 (3H, m), 4.30-4.54 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.4, 2.2),

8.01 (1H, dd, J = 8.4, 2.2), 8.19-8.32 (3H, m), 8.66 (1H, s).

実施例227

2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオニル}-4-ピペリジニル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロジピリド[1,2-a;4',3'-d]イミダゾール２塩酸塩

実施例211d)で得られた3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロピオン酸と実施例227b)で得られた2-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロピリド[4',3':4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン３塩酸塩から実施例207d)と同様にして、題記化合物(21%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (200Mz, DMSO-d_6) δ : 1.42-1.71 (1H, m), 1.71-2.09 (5H, m), 2.09-2.28 (2H, m), 2.39-2.59 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.6), 2.92-3.27 (5H, m), 3.26-3.85 (4H, m), 3.85-4.19 (3H, m), 4.31-4.55 (3H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.8), 7.72 (1H, br), 7.80 (1H, d, J = 1.8).

製剤例１

本発明における式（Ｉ）で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するＦＸａ阻害剤（例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など）は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

１．カプセル剤

（１）実施例24で得られた化合物	１２０ｍｇ
（２）ラクトース	２１０ｍｇ
（３）微結晶セルロース	２７ｍｇ
（４）ステアリン酸マグネシウム	３ｍｇ

1カプセル　３６０ｍｇ

（1）、（2）と（3）および（4）の1／2を混和した後、顆粒化する。これに残りの（4）を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2．カプセル剤

（1）実施例68で得られた化合物　１２０ｍｇ
（2）ラクトース　２１０ｍｇ
（3）微結晶セルロース　２７ｍｇ
（4）ステアリン酸マグネシウム　３ｍｇ
1カプセル　３６０ｍｇ

（1）、（2）と（3）および（4）の1／2を混和した後、顆粒化する。これに残りの（4）を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

3．錠剤

（1）実施例68で得られた化合物　１２０ｍｇ
（2）ラクトース　１７４ｍｇ
（3）コーンスターチ　５４ｍｇ
（4）微結晶セルロース　１０．５ｍｇ
（5）ステアリン酸マグネシウム　１．５ｍｇ
1錠　３６０ｍｇ

（1）、（2）、（3）、（4）の2／3および（5）の1／2を混和した後、顆粒化する。残りの（4）および（5）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

4．錠剤

（1）実施例72で得られた化合物　１２０ｍｇ
（2）ラクトース　１７４ｍｇ
（3）コーンスターチ　５４ｍｇ
（4）微結晶セルロース　１０．５ｍｇ
（5）ステアリン酸マグネシウム　１．５ｍｇ
1錠　３６０ｍｇ

（1）、（2）、（3）、（4）の2／3および（5）の1／2を混和した後、顆粒化する。残りの（4）および（5）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例２

日局注射用蒸留水５０ｍｌに実施例69で得られた化合物５０ｍｇを溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて１００ｍｌとする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液１ｍｌずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

実験例１

（１）ヒト活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）阻害作用

実験方法:96穴マイクロプレートに０．１４５Ｍ食塩及び２mM塩化カルシウム含有０．０５Ｍトリス塩酸緩衝液（ｐＨ８．３）２２５μｌ、試料（試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解）５μｌ及びヒトＦＸａ（０．３ｕｎｉｔ／ｍｌ）１０μｌを加えて３７℃で約１０分間反応させた後、基質（３mM，Ｓ－２７６５）１０μｌを添加して３７℃で１０分間反応させた。次いで、５０％酢酸水２５μｌを加えて反応を停止させた後、分光光度計により４０５ｎｍの吸光度の変化を測定し、ＦＸａ作用を５０％阻害する濃度（$ＩＣ_{50}$）を算出した。

（２）In vitro凝固時間測定法

（２－１）外因系凝固時間（PT）測定法：

PT試薬(DIAGNOSTICA STAGO)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact, DIAGNOSTICA STAGO）により測定した。ヒト正常血漿（新鮮ヒト血漿FFP，積水化学工業）97μｌに薬物3μｌを添加し、37℃で4分間予備加温した。上記血漿50μｌに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100μｌ添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

（２－２）内因系凝固時間（APTT）測定法：

STA-APTT-LT（DIAGNOSTICA STAGO）を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。ヒト正常血漿97μｌに薬物3μｌを添加した。血漿50μｌに対し活性部分

トロンボプラスチン溶液を50μl添加し、37℃で4分間予備加温した。25 mmol/l の$CaCl_2$溶液50μlを添加して、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は（2-1）と同様に算出した。

（２－３）トロンビン凝固時間（TT）測定法：

フィブリノーゲン試薬（DIAGNOSTICA STAGO）を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。フィブリノーゲン試薬（トロンビン含有）を5mLの蒸留水にて溶解した後、0.5％ウシ血清アルブミン添加生理食塩水で20倍希釈して調整した。ヒト正常血漿（新鮮ヒト血漿FFP，積水化学工業）97μlに薬物3μlを添加し、37℃で3分間予備加温した。上記血漿50μlに対し、トロンビン溶液100μl添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は（2-1）と同様に算出した。

（３）Ex vivo 凝固時間測定法（マウス）

（３－１）静脈内投与：

雄性ICRマウス（25－35g，日本クレア）を使用した。ペントバルビタール（50 mg／kg，i.p.）麻酔下にて、尾静脈より薬物を5 ml/kgの容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈もしくは心臓より3.8％クエン酸ナトリウム(チトラール，山之内製薬) 1/10容にて0.8 ml採血し、3000rpmで15分間遠心し血漿を得た。上記血漿50μlに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100μl添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT試薬（DIAGNOSTICA STAGO）を用い、自動血液凝固時間測定装置（STA compact）により測定した。薬物はジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶液に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりにジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶液を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比（％）で示した。

（３－２）経口投与：

雄性ICRマウス（25－35g，日本クレア）を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 ml/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール（50mg／kg，i.p.）麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5％メチル

セルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5％メチルセルロースを投与した。その他は（3-1）と同様に行った。

（4）In vivo抗血栓作用測定法

（4－1）ラット動静脈シャント法：

Umetsu らの方法（Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)）に準じた。雄性SD系ラット（200-350g,日本クレア）を用い、ペントバルビタール（50 mg／kg, i.p.）麻酔下にて、左頚静脈と右頚静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5％メチルセルロースに懸濁して絶食下で投与(2ml/kg)し、対照群には薬物の代わりに0.5％メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は薬物は生理食塩水に溶解して尾静脈より1ml/kgの容量で投与し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比（％）で算出した。

（4－2）ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性SD系ラット(200-400g, 日本クレア)を使用した。ペントバルビタール(50mg／kg, i.p.）麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル（Fogarty 2F, Baxter）を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤（BP110S, Satorius）により測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて（4-1）と同様に行った。薬物の活性は（4-1）と同様にして算出した。

（4－3）ラット深部静脈血栓症（DVT）モデル

雄性SD系ラット（200-350g, 日本クレア）を用いた。ペントバルビタール（50

mg／kg, i.p.）麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸（長さ5cm）を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン（200U/kg）を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて（4-1）と同様に行った。血栓のみの湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量）の計算式より求めた。薬物の活性は（4-1）と同様にして算出した。

実験結果

表１に実験例１（１）で求めたＩＣ$_{50}$値を示す。これより、本発明の化合物は優れたＦＸａ阻害作用を示すことが明らかである。

表１

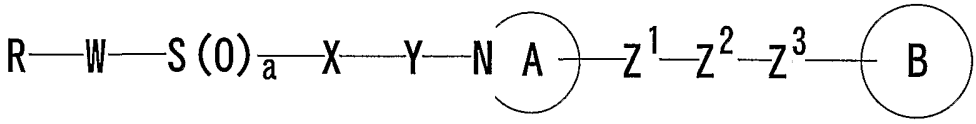
実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)
24	31	38	11
39	11	42	7.1
68	5.6	72	7.2
102	43	109	45

産業上の利用可能性

本発明の化合物（Ｉ）またはその塩は、優れたＦＸａ阻害作用を有し、医薬としてより安全性が高く、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

請求の範囲

1．式（I）



(I)

〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは-CO-, -S(O)-, $-S(O)_2-$または結合手を示し、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z^1およびZ^3はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Z^2は $-N(R^1)-$, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -CO-, $-CH(R^1)-$ または結合手（R^1は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す）を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR^1とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、aは0，1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2．請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

3．Rが置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

4．Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいインドリルである請求項1記載の化合物。

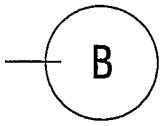
5．Wが結合手である請求項1記載の化合物。

6．Xが置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である請求項1記載の化合物。

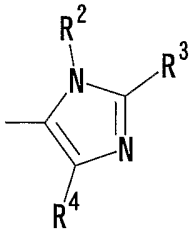
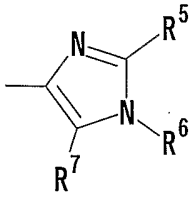
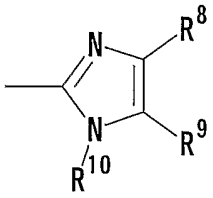
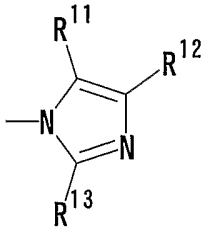
7．Yが-CO-である請求項1記載の化合物。

8．環Aが置換されていてもよいピペリジン環である請求項1記載の化合物。

9．式

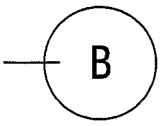


が、式

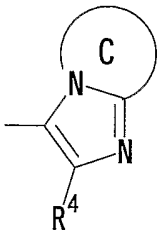

,

,

または


〔式中、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^2とR^3、R^5とR^6、R^6とR^7、R^8とR^9、R^9とR^{10}またはR^{11}とR^{12}とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕である請求項１記載の化合物。

１０．式



が、式



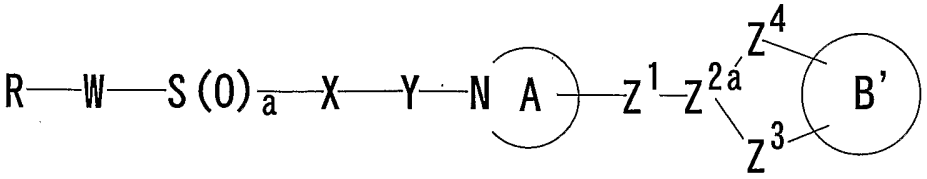
〔式中、環Ｃは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は請求項９記載と同意義を示す。〕である請求項１記載の化合物。

１１．環Ｂにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR^1とが環を形

成していない請求項１記載の化合物。

１２．Z^2が $-N(R^1)-$ または $-CH(R^1)-$（R^1は請求項１記載と同意義を示す。）であり、環Ｂにおけるイミダゾール環が有する置換基とR^1とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している請求項１記載の化合物。

１３．式（Ｉ）が、式（Ｉａ）



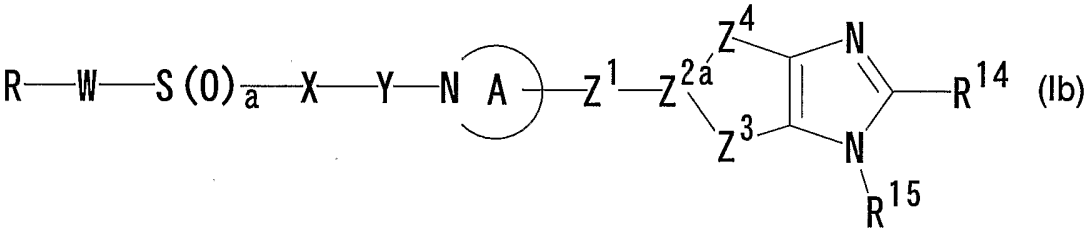
(Ia)

〔式中、環Ｂ’はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示し、Z^{2a}はＮまたはＣＨを示し、Z^4は置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕である請求項１記載の化合物。

１４．Z^{2a}が窒素原子である請求項１３記載の化合物。

１５．Z^3およびZ^4がそれぞれ独立してオキソ基で置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基である請求項１３記載の化合物。

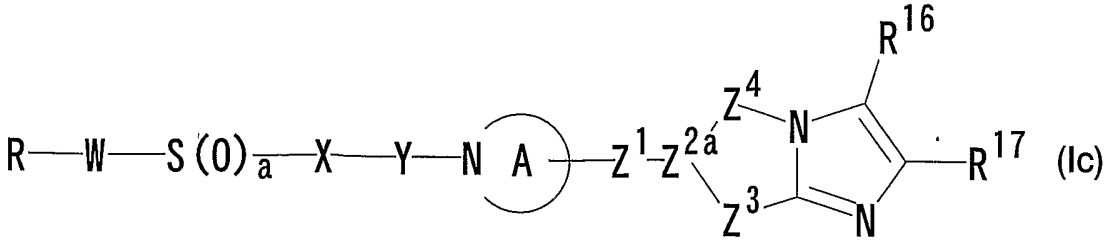
１６．式（Ｉ）が、式（Ｉｂ）



(Ib)

〔式中、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{14}とR^{15}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は請求項１または１３記載と同意義を示す。〕である請求項１記載の化合物。

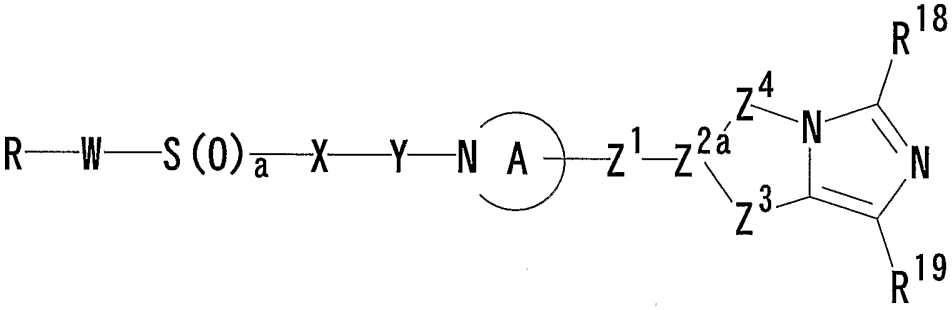
１７．式（Ｉ）が、式（Ｉｃ）



(Ic)

〔式中、R^{16}およびR^{17}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{16}とR^{17}とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は請求項１または１３記載と同意義を示す。〕である請求項１記載の化合物。

１８．式（Ｉ）が、式（Ｉｄ）



(Id)

〔式中、R^{18}およびR^{19}はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は請求項１または１３記載と同意義を示す。〕である請求項１記載の化合物。

１９．ａが２である請求項１記載の化合物。

２０．7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-

ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-[1-(3-{[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル}プロパノイル)-4-ピペリジニル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピオン酸[2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、(2-オキソ-1-ピロリジニル)酢酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、4-(アセチルアミノ)ブタン酸 [2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-5-イル]メチル、2-(1-{(2S)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-2-ヒドロキシプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オンからなる群から選ばれた化合物またはその塩。

２１．請求項１または２記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

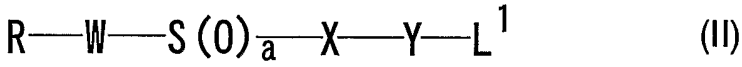
２２．抗血液凝固剤である請求項２１記載の医薬。

２３．活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤である請求項２１記載の医薬。

２４．心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療剤である請求項２１記載の医薬。

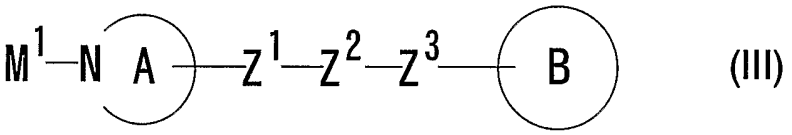
２５．エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症または深部静脈血栓症の二次発症の予防・治療剤である請求項２１記載の医薬。

２６．式（ＩＩ）



(II)

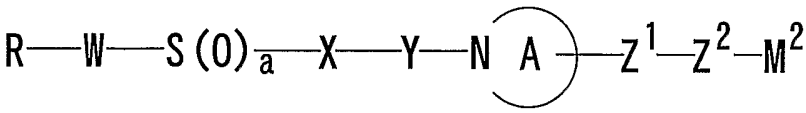
〔式中、L^1は脱離基を、他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式（III）



(III)

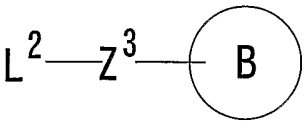
〔式中、M^1は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（ＩＶ）



(IV)

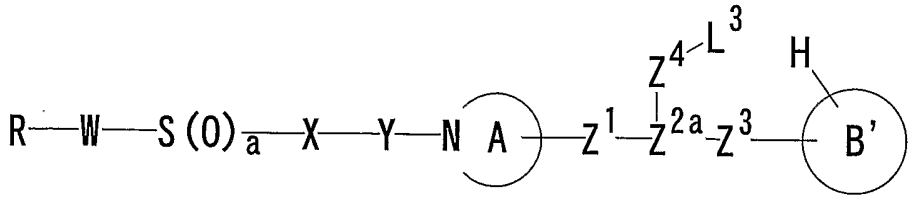
〔式中、M^2は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式（Ｖ）



(V)

〔式中、L^2は脱離基またはホルミル基を、他の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

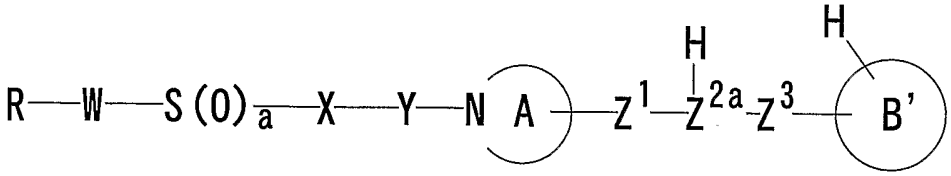
式（Ｉｅ）



(Ie)

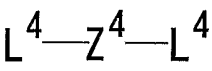
〔式中、L^3は脱離基を、他の記号は請求項１または１３記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に塩基を反応させるか；

式（Ｉｆ）



(If)

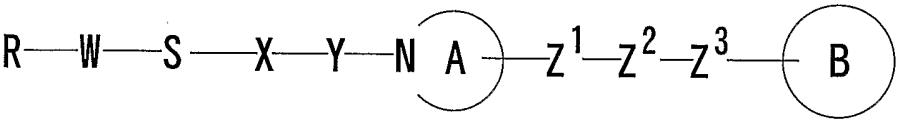
〔式中の記号は請求項１または１３記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式（ＶＩ）



(VI)

〔式中、L^4および$L^{4'}$はそれぞれ脱離基を示し、他の記号は請求項１３記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（Ｉｇ）



(Ig)

〔式中の記号は請求項１記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を酸化することを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または／および脱保護反応に付すことを特徴とする請求項１記載の化合物の製造法。

２７．請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

２８．請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第Ｘ因子の阻害方法。

２９．請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与

することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療方法。

３０．血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

３１．活性化血液凝固第Ｘ因子阻害のための医薬の製造のための請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

３２．心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項１記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/14793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D401/04, 401/06, 401/14, 487/04, 513/04, A61K31/4188, 31/429, 31/437, 31/454, 31/4985, 31/55, 31/455, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D401/04, 401/06, 401/14, 487/04, 513/04, A61K31/4188, 31/429, 31/437, 31/454, 31/4985, 31/55, 31/455, A61P7/02, 9/00, 9/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/68407 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September, 2002 (06.09.02), (Family: none)	1-3,5,6,8,9, 11,19,21,26
X	WO 02/57223 A2 (LES LABORATOIRES SERVIER), 25 July, 2002 (25.07.02), & FR 2819511 A	1-3,5,6,9, 11,19,21,26
X	WO 01/17992 A1 (MERCK & CO., INC.), 15 March, 2001 (15.03.01), (Family: none)	1,2,5-7,9, 11,21,26

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 February, 2004 (06.02.04)	24 February, 2004 (24.02.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/14793

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/00507 A1 (THE BOOTS CO., PLC.), 05 January, 1995 (05.01.95), & AU 9471850 A & EP 705258 A1 & JP 05-511548 A & US 5741800 A	1-3,5,6,8,9, 11,21,26
X	US 4695575 A (Janssen Pharmaceutica, N.V.), 22 September, 1987 (22.09.87), & ES 539281 A1 & AU 8537364 A & CA 1259609 A1 & FI 8500079 A & NO 8500085 A & DK 8500089 A & JP 60-185777 A & HU 36471 A & SU 1396964 A3 & IL 74018 A & PL 145710 B1	1-3,5,6,8,9, 11,19,21,26
A	WO 98/54164 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), & AU 9874534 A & EP 986551 A1 & JP 11-236372 A & US 6359134 B1	1-26,30-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/14793

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 27 to 29

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 27 to 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１４７９３

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷ Ｃ０７Ｄ４０１／０４，４０１／０６，４０１／１４，４８７／０４，５１３／０４，
Ａ６１Ｋ３１／４１８８，３１／４２９，３１／４３７，３１／４５４，３１／４９８５，
３１／５５，３１／４５５，Ａ６１Ｐ７／０２、９／００、９／１０、４３／００

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷ Ｃ０７Ｄ４０１／０４，４０１／０６，４０１／１４，４８７／０４，５１３／０４，
Ａ６１Ｋ３１／４１８８，３１／４２９，３１／４３７，３１／４５４，３１／４９８５，
３１／５５，３１／４５５，Ａ６１Ｐ７／０２、９／００、９／１０、４３／００

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２６－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡＰＬＵＳ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 02/68407 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.09.06, (ファミリーなし)	1-3, 5, 6, 8, 9, 11, 19, 21, 26
X	WO 02/57223 A2 (LES LABORATOIRES SERVIER) 2002.07.25, & FR 2819511 A	1-3, 5, 6, 9, 11, 19, 21, 26
X	WO 01/17992 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.03.15, (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 9, 11, 21, 26

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０６．０２．２００４	国際調査報告の発送日 24.2.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員） 冨永　保　印　４Ｃ　３０３９ 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 95/00507 A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) 1995.01.05, & AU 9471850 A & EP 705258 A1 & JP 05-511548 A & US 5741800 A	1-3, 5, 6, 8, 9, 11, 21, 26
X	US 4695575 A (Janssen Pharmaceutica, N.V.) 1987.09.22, & ES 539281 A1 & AU 8537364 A & CA 1259609 A1 & FI 8500079 A & NO 8500085 A & DK 8500089 A & JP 60-185777 A & HU 36471 A & SU 1396964 A3 & IL 74018 A & PL 145710 B1	1-3, 5, 6, 8, 9, 11, 19, 21, 26
A	WO 98/54164 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.12.03, & AU 9874534 A & EP 986551 A1 & JP 11-236372 A & US 6359134 B1	1-26, 30-32

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１４７９３

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☒ 請求の範囲 ２７－２９ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲２７－２９は、治療による人体の処置方法に関するものであって、ＰＣＴ第１７条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則３９．１(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。