

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-211085

(P2012-211085A)

(43) 公開日 平成24年11月1日(2012.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/42 (2006.01)	C07D 209/42 C S P	4C050
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	4C063
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	4C065
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 1 O 4 Z	4C071
C07D 209/52 (2006.01)	C07D 209/52	4C086
審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 75 頁) 最終頁に続く		

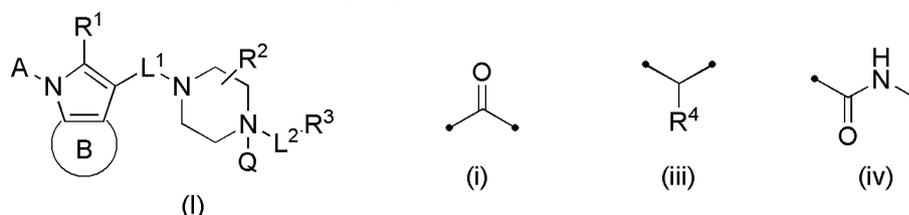
(21) 出願番号	特願2009-187173 (P2009-187173)	(71) 出願人	000001029 協和発酵キリン株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成21年8月12日 (2009.8.12)	(72) 発明者	澤田 貴史 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和 発酵キリン株式会社創薬化学研究所内
		(72) 発明者	藤原 裕明 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和 発酵キリン株式会社探索研究所内
		Fターム(参考)	4C050 AA01 BB04 CC18 DD10 EE01 FF03 GG01 HH04 4C063 AA01 BB02 CC12 CC29 DD06 EE01
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘッジホッグシグナル阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤などを提供すること。

【解決手段】下記一般式(I)



[式(I)中、R¹は、水素原子などを表し、R²は、水素原子などを表し、R³は、置換基を有していてもよい低級アルキルなどを表し、Aは、置換基を有していてもよいシクロアルキルなどを表し、Bは、隣接するピロール環の -C=C- と一緒になって、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環などを表し、L¹は式(i)などを表し、L²は式(iii)(式中、R⁴は、水素原子などを表す)または式(iv)などを表し、L²が式(iv)などであるとき、Qは存在せず、L²が式(iii)であるとき、Qは存在しないか、または酸素原子を表す]で表される縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤などを提供する。

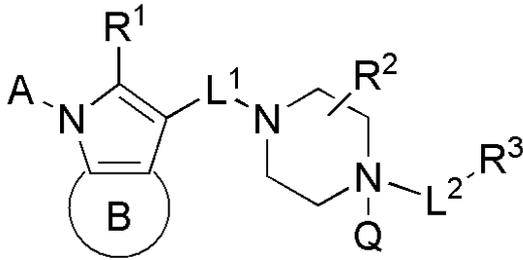
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

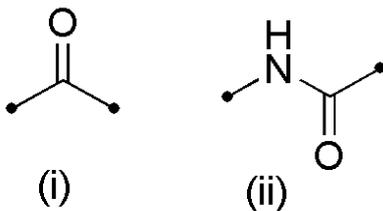
【化 2 5】



(I)

[式中、 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^3 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、A は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、B は、隣接するピロール環の -C=C- と一緒になって、置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の芳香族複素環を表し、 L^1 は式 (i) または式 (ii)

【化 2 6】

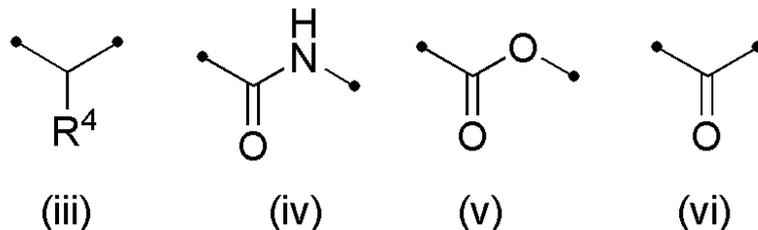


(i)

(ii)

を表し、 L^2 は式 (iii)、(iv)、(v) または (vi)

【化 2 7】



(iii)

(iv)

(v)

(vi)

(式中、 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) を表し、 L^2 が式 (iv)、(v) または (vi) であるとき、Q は存在せず、 L^2 が式 (iii) であるとき、Q は存在しないか、または酸素原子を表す] で表される縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤。

【請求項 2】

一般式 (I a)

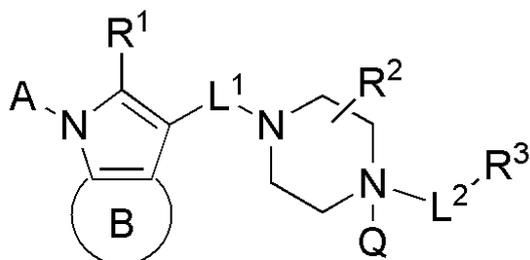
10

20

30

40

【化 2 8】



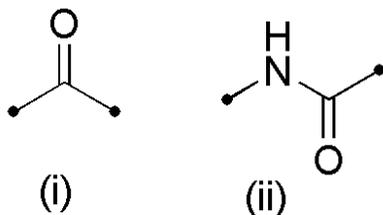
(Ia)

10

[式中、 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^3 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、A は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、B は、隣接するピロール環の $-C=C-$ と一緒になって、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族複素環を表し、 L^1 は式 (i) または式 (ii)

20

【化 2 9】



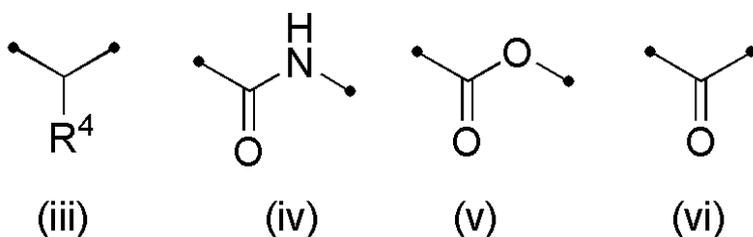
(i)

(ii)

を表し、 L^2 は式 (iii)、(iv)、(v) または (vi)

30

【化 3 0】



(iii)

(iv)

(v)

(vi)

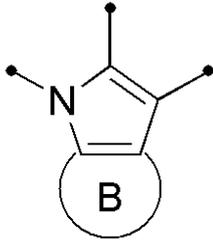
(式中、 R^4 は、水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) を表し、 L^2 が式 (iv)、(v) または (vi) であるとき、Q は存在せず、 L^2 が式 (iii) であるとき、Q は存在しないか、または酸素原子を表し、ただし、B が隣接するピロール環の $-C=C-$ と一緒になって、置換基を有していてもよいベンゼン環を表すとき、 R^1 は水素原子を表す] で表される縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3】

式 (I a) 中の基

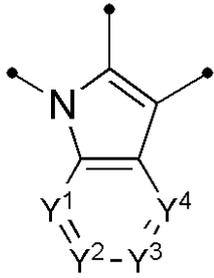
【化 3 1】



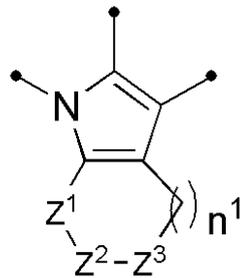
が式 (vii)、または式 (viii)

【化 3 2】

10



(vii)



(viii)

20

[式中、 Y^1 は窒素原子、または CR^5 (式中、 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、ハロゲン、アミノ、置換基を有してもよい低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す) を表し、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 は、それぞれ同一または異なって、窒素原子、または CR^6 (式中、 R^6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよい低級アルケニル、置換基を有してもよいシクロアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す) を表し、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 はそれぞれ同一または異なって酸素原子、硫黄原子、または CR^7R^8 (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換基を有してもよい低級アルキル、または置換基を有してもよい低級アルコキシを表す) を表し、 n^1 は 0 ~ 1 の整数を表す] で表される請求項 2 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

- $Y^1 = Y^2 - Y^3 = Y^4$ - が、 $CR^5 = CR^{6A} - CR^{6B} = CR^{6C}$ - (R^5 は前記と同義であり、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} は、それぞれ同一または異なって前記 R^6 と同義である) で表される請求項 3 記載の縮環複素環誘導体あるいはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5】

- $Y^1 = Y^2 - Y^3 = Y^4$ - が、 $N = CR^{6A} - CR^{6B} = CR^{6C}$ - (R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} は前記と同義である)、 $CR^5 = N - CR^{6B} = CR^{6C}$ - (R^5 、 R^{6B} および R^{6C} は前記と同義である)、 $CR^5 = CR^{6A} - N = CR^{6C}$ - (R^5 、 R^{6A} および R^{6C} は前記と同義である)、または $CR^5 = CR^{6A} - CR^{6B} = N$ - (R^5 、 R^{6A} および R^{6B} は前記と同義である) で表される請求項 3 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$Z^1 Z^2 Z^3 (CH_2)_n$ - が、 $-CR^{7A}R^{8A} - CR^{7B}R^{8B} - CR^{7C}$

50

$R^8 C$ - ($R^7 A$ 、 $R^7 B$ 、および $R^7 C$ はそれぞれ同一または異なって前記 R^7 と同義であり、 $R^8 A$ 、 $R^8 B$ 、および $R^8 C$ はそれぞれ同一または異なって前記 R^8 と同義である)、 $-CR^7 A R^8 A - CR^7 B R^8 B - CR^7 C R^8 C - CH_2 - (R^7 A$ 、 $R^7 B$ 、 $R^7 C$ 、 $R^8 A$ 、 $R^8 B$ 、および $R^8 C$ はそれぞれ前記と同義である)、 $-CR^7 A R^8 A - O - CR^7 C R^8 C - CH_2 - (R^7 A$ 、 $R^7 C$ 、 $R^8 A$ および $R^8 C$ はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^7 A R^8 A - CR^7 B R^8 B - O - CH_2 - (R^7 A$ 、 $R^7 B$ 、 $R^8 A$ 、および $R^8 B$ はそれぞれ前記と同義である)、または $-CR^7 A R^8 A - CR^7 B R^8 B - S - CH_2 - (R^7 A$ 、 $R^7 B$ 、 $R^8 A$ 、および $R^8 B$ はそれぞれ前記と同義である) で表される請求項 3 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7】

A が置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項 2 ~ 6 に記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

L^1 が式 (i) で表される請求項 2 ~ 7 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

L^1 が式 (ii) で表される請求項 2 ~ 7 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

L^2 が式 (iii) で表される請求項 2 ~ 9 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 11】

L^2 が式 (iv) で表される請求項 2 ~ 9 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

L^2 が式 (v) で表される請求項 2 ~ 9 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

L^2 が式 (vi) で表される請求項 2 ~ 9 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

R^1 が、水素原子で表される請求項 2 ~ 13 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^3 が、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基で表される請求項 2 ~ 14 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 2 ~ 15 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

40

【請求項 17】

請求項 2 ~ 15 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤。

【請求項 18】

請求項 2 ~ 15 のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する癌の治療および / または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、ヘッジホッグ阻害作用を有し、例えば、癌などの治療および/または予防剤として有用な縮環複素環誘導体等に関する。

【背景技術】

【0002】

癌の化学療法においては、タキサン、ビンアルカロイドなどの微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤など種々の抗腫瘍剤が用いられている。これらの抗腫瘍剤は、適応癌種が限定的であること、骨髄毒性や神経障害などの副作用が認められること、耐性腫瘍の出現することなど種々の問題を有している [ネイチャー・レビューズ・キャンサー (Nature Reviews Cancer)、第3巻、p.502 (2003年)]。近年、特定の癌種に有効性を示す分子標的型の抗腫瘍剤が報告されている。チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブやゲフィチニブは、既存抗腫瘍剤が無効な慢性骨髄性白血病や非小細胞肺癌に対しても有効性を示している。しかし、有効性を示す癌種は限定的であり、かつ、獲得耐性が認められるケースも報告されている [ネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー (Nature Reviews Drug Discovery)、第3巻、p.1001 (2004年)]。従って、このような問題を改善した新規抗腫瘍剤が求められている。

10

【0003】

一方、ヘッジホッグシグナルは発生初期に活性化し、体軸の形成や細胞の移動、分化に関与する。また成体においては、傷害された組織幹細胞で一時的に活性化し、組織の修復に関与することが明らかとなっている。このシグナルによって、細胞増殖、血管新生や上皮間葉移行に関与する因子の活性化が引き起こされる。本シグナルの恒常的な活性化は、正常なヒト組織ではほとんど確認されないが、様々ながん組織で異常な活性化が報告されている。基底細胞癌 (basal cell carcinoma) や髄芽腫 (medulloblastoma)、髄膜腫 (meningioma)、横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma) では膜タンパク質スモースンド (Smo) の機能獲得型点突然変異、ヘッジホッグリガンド受容体パッチド (Ptch) の機能欠失型変異が報告されており、がん化に重要な役割を果たしていることが示唆されている。 [オンコジーン (Oncogene)、第18巻、p.833 (1999年); サイエンス (Science)、第297巻、p.1559 (2002年); キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第57巻、p.2369 (1997年); ヒューマン・ミューテーション (Human Mutation)、第20巻、p.233 (2002年)]。また食道上皮癌 (esophageal squamous cell carcinoma)、胃癌 (gastric adenocarcinoma)、胆道癌 (biliary tract tumour)、膵臓癌 (pancreatic adenocarcinoma)、小細胞肺癌 (small cell lung cancer)、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma)、乳癌 (breast carcinoma)、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia)、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia)、多発性骨髄腫 (multiple myeloma) においてリガンドタンパク質の分泌亢進、シグナル標的遺伝子 Gli1 の発現亢進等のシグナル亢進が報告されている [ネイチャー (Nature)、第425巻、p.846 (2003年); ワールド・ジャーナル・オブ・ガストロエンテロロジー (World Journal of Gastroenterology)、第12巻、p.5687 (2006年); キャンサー・レターズ (Cancer Letters)、第244巻、p.53 (2006年); カルシノジェネシス (Carcinogenesis)、第27巻、p.1334 (2006年); キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第64巻、p.6071 (2004年); リューケミア (Leukemia)、第22巻、p.226 (2008年)]。卵巣癌患者において、Gli1 の発現量と予後には相関があることが報告されている [カルシノジェネシス (Carcinogenesis)、第30巻、p.131 (2009年)]。大腸癌細胞株、非小細胞肺癌細胞株ではヘッジホッグシグナル阻害剤 cyclopamine を添加することにより増殖阻害とアポトーシスが引き起こされることが報告されている [インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー (International Journal of Cancer)、第110巻、p.831 (2004年); オンコジーン (Oncogene)、第26巻、p.1046 (2007年)]。また、小細胞肺癌細胞株やメラノーマ細胞の皮下移植マウスモデルにおいて、cyclopamine は腫瘍縮小効果を示すことが報告されている [ネイチャー (Nature)、第422巻、p.313 (2003年); プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America)、第104巻、p.5895 (200

20

30

40

50

7年)]。以上のことからヘッジホッグシグナル阻害剤が有効ながん治療薬となることが期待される。また、前立腺癌では、悪性度の高い転移性腫瘍においてシグナルの亢進が認められ、転移能との相関がある [ネイチャー (Nature)、第431巻、p.707 (2004年)]。神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumours) ではリガンドタンパク質の分泌亢進と上皮間葉移行関連因子の発現に相関がある [エンドクライン・リレイテッド・キャンサー (Endocrine-Related Cancer)、第14巻、p.865 (2007年)]。膵臓腺癌皮下移植マウスモデルにおいて、cyclopamineによって腫瘍内血管新生が抑制される [パンクリアス (Pancreas)、第37巻、p.440 (2008年)]。ヒト急性骨髄性白血病細胞株 T F - 1 はリガンドタンパク質の分泌亢進によるヘッジホッグのシグナル亢進が認められ、リガンド中和抗体や cyclopamine の添加により、細胞増殖能が低下することが報告されている [キャンサー・サイエンス (Cancer Science)、第100巻、p.948 (2009年)]。急性骨髄性白血病や、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukaemia) の未分化な癌幹細胞様画分が cyclopamine により減少する [キャンサー・サイエンス (Cancer Science)、第100巻、p.948 (2009年) ; ネイチャー (Nature)、第458巻、p.776 (2009年)]。膵臓腺癌マウスモデルにおいて代謝拮抗剤である gemcitabine 投与においても生存する癌幹細胞様画分が cyclopamine の投与により減少する [モレキュラー・キャンサー・セラピューティクス (Molecular Cancer Therapeutics)、第8巻、p.310 (2009年)]。以上のことから、ヘッジホッグシグナル阻害剤は悪性腫瘍の転移抑制、血管新生抑制、癌幹細胞の増殖抑制に有効であることが期待される。ヘッジホッグシグナルはがん組織だけでなく、乾癬 (psoriasis) の皮膚組織においても亢進しており、cyclopamine の塗布によって症状が改善する [プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ダーマトロジー (British Journal of Dermatology)、第154巻、p.619 (2006年) ; ダーマトロジー (Dermatology)、第209巻、p.126 (2004年)]。このことからヘッジホッグシグナル阻害剤は乾癬の治療剤としても有用であると考えられる。

10

20

【0004】

ヘッジホッグシグナル阻害剤としては、例えばピペラジン誘導体 (特許文献1および2など参照)、ピリジン誘導体 (特許文献6など参照)、ピアリアル誘導体 (特許文献3など参照)、フトラジン誘導体 (特許文献4など参照)、シクロパミン誘導体 (特許文献5など参照)、ピロリジン誘導体 (特許文献7など参照) などの多数の化合物が知られている。

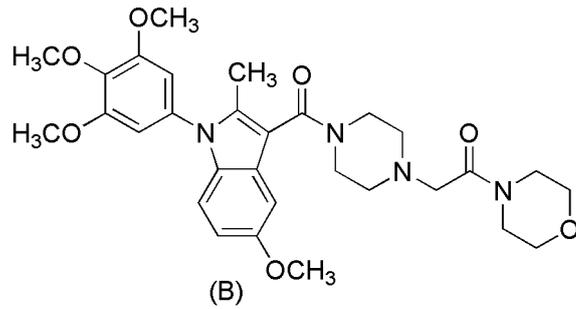
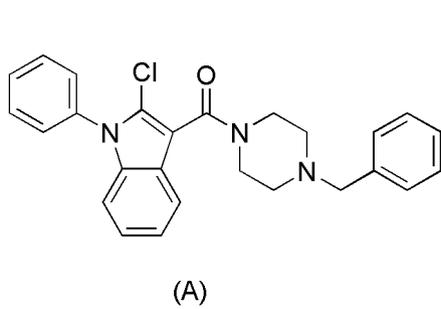
30

【0005】

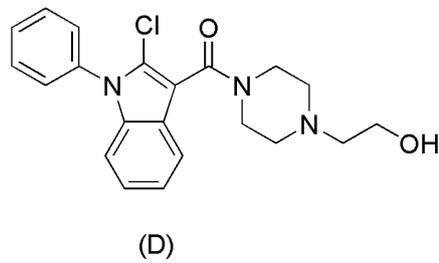
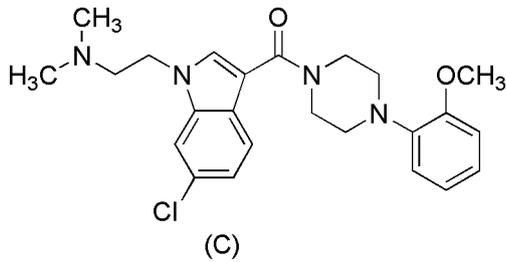
一方、3位にアシルピペラジン構造を有するインドール誘導体として、例えば化合物 (A) (特許文献8参照)、化合物 (B) (特許文献9参照)、化合物 (C) (特許文献10参照)、化合物 (D) (特許文献11参照)、化合物 (E) (特許文献12参照)、および化合物 (F) (非特許文献1) などが知られている。また3位にオキサリルピペラジン構造を有するアザインドール誘導体として化合物 (G) (特許文献13参照) などが知られている。

【0006】

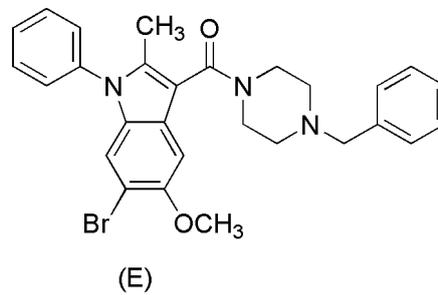
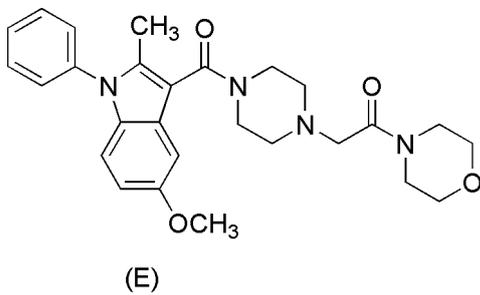
【化 1】



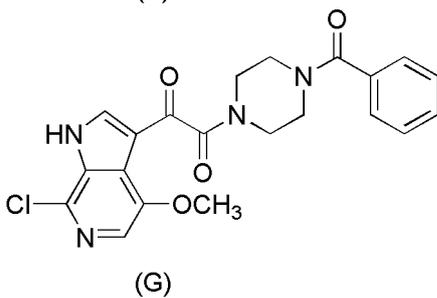
10



20



30



【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】国際公開第2003/088970号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第2009/002469号パンフレット

40

【特許文献 3】国際公開第2009/030952号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第2008/110611号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第2006/026430号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第2006/028958号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第2002/030421号パンフレット

【特許文献 8】独国特許出願公開第2557342号明細書

【特許文献 9】仏国特許出願公開第2235687号明細書

【特許文献 10】米国特許出願公開第2007/0027163号明細書

【特許文献 11】独国特許出願公開第2557341号明細書

【特許文献 12】仏国特許出願公開第2190429号明細書

50

【特許文献 1 3】米国特許出願公開第2002/0119982号明細書

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】CASレジストリー・データベース(CAS REGISTRY Database)、レジストリー番号: 696647-29-7

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤などを提供することにある。また、別の目的は、ヘッジホッグシグナル阻害作用を有し、例えば癌の治療および/または予防剤などとして有用な新規な縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

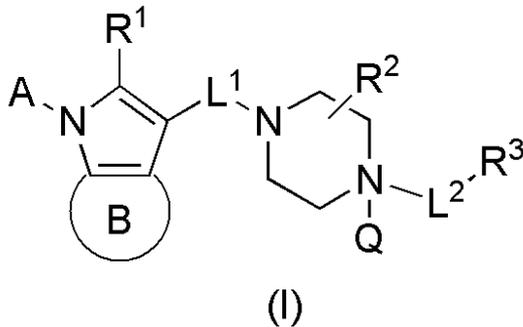
【0010】

本発明は、以下の(1)~(18)に関する。

(1) 一般式(I)

【0011】

【化2】



20

【0012】

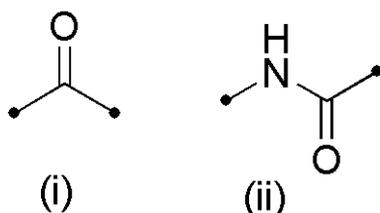
[式中、 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^3 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Aは、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Bは、隣接するピロール環の-C=C-と一緒に、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族複素環を表し、 L^1 は式(i)または式(ii)

30

40

【0013】

【化3】



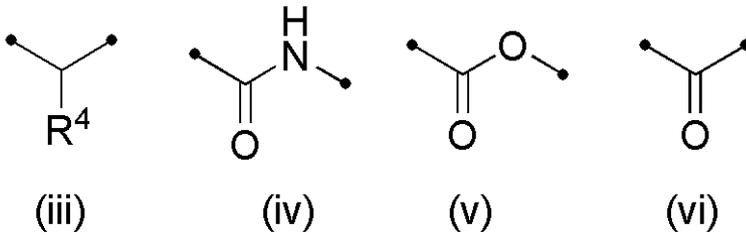
【0014】

50

を表し、 L^2 は式 (iii)、(iv)、(v) または (vi)

【0015】

【化4】



10

【0016】

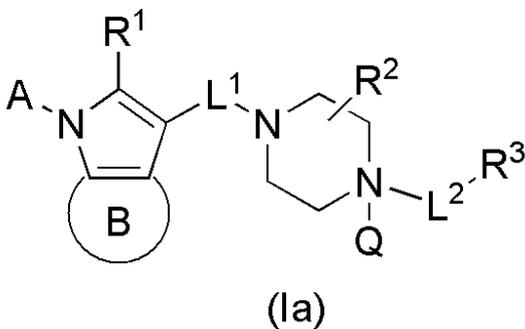
(式中、 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) を表し、 L^2 が式 (iv)、(v) または (vi) であるとき、 Q は存在せず、

L^2 が式 (iii) であるとき、 Q は存在しないか、または酸素原子を表す] で表される縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤。

(2) 一般式 (Ia)

【0017】

【化5】



20

【0018】

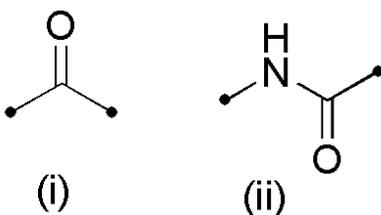
[式中、 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^3 は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 A は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、 B は、隣接するピロール環の $-C=C-$ と一緒になって、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族複素環を表し、 L^1 は式 (i) または式 (ii)

30

40

【0019】

【化6】



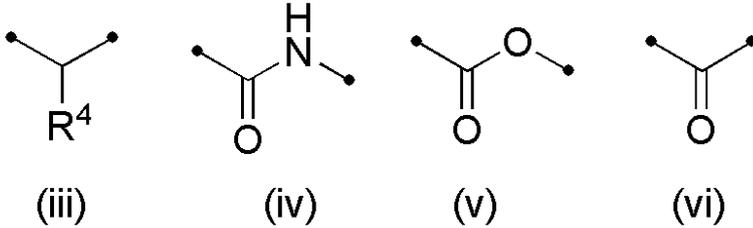
50

【 0 0 2 0 】

を表し、 L^2 は式 (iii)、(iv)、(v) または (vi)

【 0 0 2 1 】

【 化 7 】



10

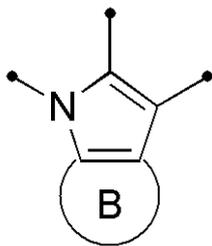
【 0 0 2 2 】

(式中、 R^4 は、水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) を表し、 L^2 が式 (iv)、(v) または (vi) であるとき、 Q は存在せず、 L^2 が式 (iii) であるとき、 Q は存在しないか、または酸素原子を表し、ただし、 B が隣接するピロール環の $-\text{C}=\text{C}-$ と一緒になって、置換基を有していてもよいベンゼン環を表すとき、 R^1 は水素原子を表す] で表される縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(3) 式 (I a) 中の基

【 0 0 2 3 】

【 化 8 】



20

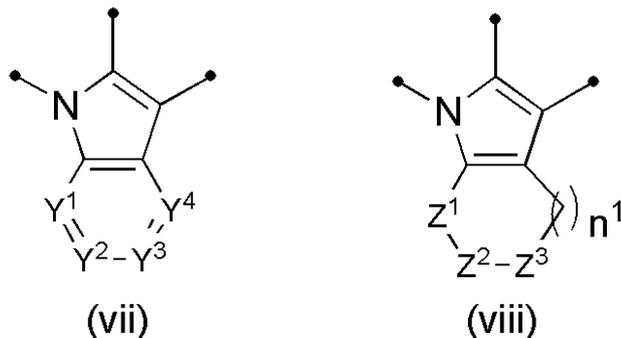
【 0 0 2 4 】

が式 (vii)、または式 (viii)

30

【 0 0 2 5 】

【 化 9 】



40

【 0 0 2 6 】

[式中、 Y^1 は窒素原子、または CR^5 (式中、 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、ハロゲン、アミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表す) を表し、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4

50

は、それぞれ同一または異なって、窒素原子、または CR^6 (式中、 R^6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよい低級アルケニル、置換基を有してもよいシクロアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す) を表し、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 はそれぞれ同一または異なって酸素原子、硫黄原子、または CR^7R^8 (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換基を有してもよい低級アルキル、または置換基を有してもよい低級アルコキシを表す) を表し、 n^1 は 0 ~ 1 の整数を表す] で表される (2) 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(4) $-Y^1 = Y^2 - Y^3 = Y^4 -$ が、 $CR^5 = CR^6A - CR^6B = CR^6C -$ (R^5 は前記と同義であり、 R^6A 、 R^6B および R^6C は、それぞれ同一または異なって前記 R^6 と同義である) で表される (3) 記載の縮環複素環誘導体あるいはその薬学的に許容される塩。 10

(5) $-Y^1 = Y^2 - Y^3 = Y^4 -$ が、 $N = CR^6A - CR^6B = CR^6C -$ (R^6A 、 R^6B および R^6C は前記と同義である)、 $CR^5 = N - CR^6B = CR^6C -$ (R^5 、 R^6B および R^6C は前記と同義である)、 $CR^5 = CR^6A - N = CR^6C -$ (R^5 、 R^6A および R^6C は前記と同義である)、または $CR^5 = CR^6A - CR^6B = N -$ (R^5 、 R^6A および R^6B は前記と同義である) で表される (3) 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(6) $Z^1 Z^2 Z^3 (CH_2)_n -$ が、 $-CR^7A R^8A - CR^7B R^8B - CR^7C R^8C -$ (R^7A 、 R^7B 、および R^7C はそれぞれ同一または異なって前記 R^7 と同義であり、 R^8A 、 R^8B 、および R^8C はそれぞれ同一または異なって前記 R^8 と同義である)、 $-CR^7A R^8A - CR^7B R^8B - CR^7C R^8C - CH_2 -$ (R^7A 、 R^7B 、 R^7C 、 R^8A 、 R^8B 、および R^8C はそれぞれ前記と同義である)、 $-CR^7A R^8A - O - CR^7C R^8C - CH_2 -$ (R^7A 、 R^7C 、 R^8A および R^8C はそれぞれ前記と同義である)、 $-CR^7A R^8A - CR^7B R^8B - O - CH_2 -$ (R^7A 、 R^7B 、 R^8A 、および R^8B はそれぞれ前記と同義である)、または $-CR^7A R^8A - CR^7B R^8B - S - CH_2 -$ (R^7A 、 R^7B 、 R^8A 、および R^8B はそれぞれ前記と同義である) で表される (3) 記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。 20 30

(7) A が置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基である (2) ~ (6) に記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(8) L^1 が式 (i) で表される (2) ~ (7) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) L^1 が式 (ii) で表される (2) ~ (7) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(10) L^2 が式 (iii) で表される (2) ~ (9) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(11) L^2 が式 (iv) で表される (2) ~ (9) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。 40

(12) L^2 が式 (v) で表される (2) ~ (9) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(13) L^2 が式 (vi) で表される (2) ~ (9) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(14) R^1 が、水素原子で表される (2) ~ (13) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(15) R^3 が、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基で表される (2) ~ (14) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩。 50

(16) (2) ~ (15) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(17) (2) ~ (15) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤。

(18) (2) ~ (15) のいずれかに記載の縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する癌の治療および/または予防剤。

【発明の効果】

【0027】

本発明により、ヘッジホッグシグナル阻害作用を有し、癌の治療および/または予防剤などとして有用な新規な縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【発明を実施するための形態】

【0028】

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

一般式(I)及び(Ia)の各基の定義において、

低級アルキルならびに低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルアミノ、および低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

20

【0029】

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~8のシクロアルキルまたは例えば炭素数4~8の架橋シクロアルキル、炭素数3~8のシクロアルキルがスピロ結合した二環性または三環性のスピロシクロアルキルなどがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、ノルアダマンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[4.5]デカニルなどがあげられる。

【0030】

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

30

シクロアルケニルとしては、前記したシクロアルキル基に1個以上の二重結合などの不飽和基を有するシクロアルケニルなどがあげられ、より具体的には、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどがあげられる。

【0031】

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

脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ペリリジノ、ペリリジニル、アゼパニル、1,2-ジヒドロピリジニル、1,2-ジヒドロピリミジニル、2,3-ジヒドロピリダジニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル

40

50

、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ - 2 H - クロマニル、ジオキセパニル、ジヒドロ - 1 H - クロマニル、ジヒドロ - 2 H - チオクロマニル、ジヒドロ - 1 H - チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニルなどがあげられる。

【 0 0 3 2 】

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

【 0 0 3 3 】

隣接するピロール環の - C = C - と一緒になって表される5または6員環の非芳香族炭素環としては、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンなどが挙げられる。

隣接するピロール環の - C = C - と一緒になって表される5または6員環の芳香族炭素環としては、ベンゼンなどがあげられる。

【 0 0 3 4 】

隣接するピロール環の - C = C - と一緒になって表される5または6員環の非芳香族複素環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む非芳香族性の複素環などが挙げられ、より具体的にはジヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピロール、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、1, 2 - ジヒドロピリジン、3, 4 - ジヒドロピリミジン、2, 3 - ジヒドロピリダジンなどがあげられる。

【 0 0 3 5 】

隣接するピロール環の - C = C - と一緒になって表される5または6員環の芳香族複素環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む単環性芳香族複素環などがあげられ、より具体的にはフラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなどがあげられる。

【 0 0 3 6 】

ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子の各原子を意味する。

置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルアミノ、および置換基を有していてもよい低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の

、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} ア

10

20

30

40

50

ラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、
 - NR^9R^{10} (式中、 R^9 および R^{10} は同一または異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニルまたは C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルを表す)、
 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、および C_{1-10} アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる置換基があげられる。

【0037】

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

ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、

- NR^9R^{10} (式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ前記と同義である)、

C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルスルファモイル、およびヒドロキシ C_{1-10} アルキルからなる群から選ばれる置換基があげられる。

【0038】

置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の非芳香族複素環、および置換基を有していてもよい 5 または 6 員環の芳香族複素環における置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、

- NR^9R^{10} (式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ前記と同義である)、

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

【0039】

置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、および置換基を有していてもよい脂肪族複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1~3 の、

オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルファニル、

- NR^9R^{10} (式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ前記と同義である)、

- $C(=O)R^{11}$ (式中、 R^{11} は、下記置換基群 A から選ばれる 1~3 個の置換基を

10

20

30

40

50

有していてもよい C_{1-10} アルキル、下記置換基群 B から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、下記置換基群 C から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、下記置換基群 B から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、下記置換基群 C から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)、

- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は同一または異なって、水素原子、下記置換基群 A から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキル、下記置換基群 B から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、下記置換基群 C から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、下記置換基群 B から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、下記置換基群 C から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表すか、または R^{12} と R^{13} が隣接する窒素原子と一緒に形成する、下記置換基群 B から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表す)、

- SO_2R^{11} (式中、 R^{11} は前記と同義である)、

- $SO_2NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ前記と同義である)、
 からなる群から選ばれる置換基があげられる。

【0040】

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

【0041】

置換基群 A は、

ハロゲン；ヒドロキシ；スルファニル；ニトロ；シアノ；カルボキシ；カルバモイル； C_{3-8} シクロアルキル；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール；

脂肪族複素環基；芳香族複素環基；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ；

C_{3-8} シクロアルコキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ；

C_{2-11} アルカノイルオキシ； C_{7-15} アロイルオキシ； C_{1-10} アルキルスルホ

10

20

30

40

50

ニルオキシ；トリフルオロメタンスルホニルオキシ； C_{6-14} アリールスルホニルオキシ； p -トルエンスルホニルオキシ；

C_{1-10} アルキルスルファニル； C_{6-14} アリールスルファニル；
- $NR^{14}R^{15}$ （式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なって、水素原子；ホルミル；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキル；

C_{3-8} シクロアルキル；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール；

芳香族複素環基；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル；

C_{2-11} アルカノイル； C_{7-15} アロイル； C_{1-10} アルコキシカルボニル； C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル； C_{1-10} アルキルスルホニル；トリフルオロメタンスルホニル； C_{6-14} アリールスルホニルまたは p -トルエンスルホニルを表す）；

C_{2-11} アルカノイル； C_{3-8} シクロアルキルカルボニル； C_{7-15} アロイル；脂肪族複素環カルボニル；芳香族複素環カルボニル； C_{1-10} アルコキシカルボニル； C_{6-14} アリールオキシカルボニル； C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル； C_{1-10} アルキルカルバモイル；ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルおよび C_{6-14} アリールカルバモイルからなる群を意味する。

置換基群 B は、

オキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；スルファニル；ニトロ；シアノ；カルボキシ；カルバモイル； C_{1-10} アルキル；トリフルオロメチル； C_{3-8} シクロアルキル；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール；

脂肪族複素環基；芳香族複素環基；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ；

C_{3-8} シクロアルコキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ；

C_{2-11} アルカノイルオキシ； C_{7-15} アロイルオキシ； C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ；トリフルオロメタンスルホニルオキシ； C_{6-14} アリールスルホニルオキシ； p -トルエンスルホニルオキシ； C_{1-10} アルキルスルファニル； C_{6-14} アリールスルファニル；

- $NR^{14}R^{15}$ （式中、 R^{14} および R^{15} は前記と同義である）；

C_{2-11} アルカノイル； C_{3-8} シクロアルキルカルボニル； C_{7-15} アロイル；脂肪族複素環カルボニル；芳香族複素環カルボニル； C_{1-10} アルコキシカルボニル； C_{6-14} アリールオキシカルボニル； C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル； C_{1-10} アルキルカルバモイル；ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル； C_{6-14} アリールカル

10

20

30

40

50

バモイル； C_{1-10} アルキルスルホニルおよび C_{6-14} アリールスルホニルからなる群を意味する。

置換基群 C は、

ハロゲン；ヒドロキシ；スルファニル；ニトロ；シアノ；カルボキシ；カルバモイル； C_{1-10} アルキル；トリフルオロメチル； C_{3-8} シクロアルキル；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール；

脂肪族複素環基；芳香族複素環基；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルコキシカルボニルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ；

C_{3-8} シクロアルコキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ；

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ；

C_{2-11} アルカノイルオキシ； C_{7-15} アロイルオキシ； C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ；トリフルオロメタンスルホニルオキシ； C_{6-14} アリールスルホニルオキシ；p-トルエンスルホニルオキシ； C_{1-10} アルキルスルファニル； C_{6-14} アリールスルファニル；

-NR¹⁴R¹⁵（式中、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ前記と同義である）；

C_{2-11} アルカノイル； C_{3-8} シクロアルキルカルボニル； C_{7-15} アロイル；脂肪族複素環カルボニル；芳香族複素環カルボニル； C_{1-10} アルコキシカルボニル； C_{6-14} アリールオキシカルボニル； C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル； C_{1-10} アルキルカルバモイル；ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル； C_{6-14} アリールカルバモイル； C_{1-10} アルキルスルホニルおよび C_{6-14} アリールスルホニルからなる群を意味する。

【0042】

ここで示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファモイル、 C_{1-10} アルキルアミノ、およびジ C_{1-10} アルキルアミノの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルおよびジ C_{1-10} アルキルアミノにおける 2 つの C_{1-10} アルキルは同一でも異なってもよい。

【0043】

C_{3-8} シクロアルキルならびに C_{3-8} シクロアルコキシ、および C_{3-8} シクロアルキルカルボニルのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示であげた基が例示される。

C_{6-14} アリールならびに C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、 C_{6-14} アリールスルファニル、 C_{6-14} アリールスルホニルおよび C_{6-14} アリールスルホニルオキシのアリール部分としては、例えば前記アリールの例示であげた基が例示される。

【0044】

C_{7-16} アラルキルならびに C_{7-16} アラルキルオキシおよび C_{7-16} アラルキ

10

20

30

40

50

ルオキシカルボニルのアラルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチルなどが例示される。

【0045】

脂肪族複素環基および脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環部分としては、例えば、前記脂肪族複素環基であげた基が例示される。

芳香族複素環基および芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環部分としては、例えば、前記芳香族複素環基の例示であげた基が例示される。

10

ハロゲンとは、前記ハロゲンと同義である。

【0046】

ヒドロキシ C_{1-10} アルキルの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基から水素原子を一つ除いた基が例示される。

C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニルの C_{1-10} アルコキシの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示され、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニルの C_{2-10} アルケニル部分としては、例えば前記低級アルケニルの例示であげた基から水素原子を一つ除いた基が例示される。

【0047】

化合物 (I)、(Ia) の各基において、

20

R^1 としては、水素などが好ましい。

R^2 としては、水素、メチルなどが好ましい。

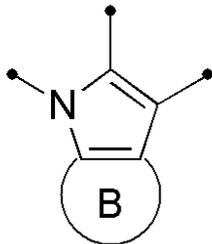
R^4 としては、水素、メチルなどが好ましい。

R^5 としては、水素、メチル、フルオロ、クロルなどが好ましい。

式 (I)、(Ia) 中の基

【0048】

【化10】



30

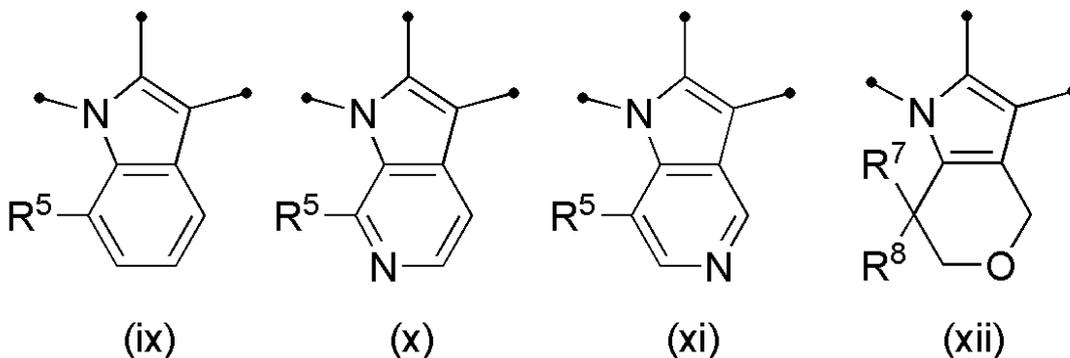
【0049】

としては、以下に示す式 (ix)、(x)、(xi) および (xii)

【0050】

【化11】

40



【0051】

50

(式中、 R^5 、 R^7 および R^8 は前記と同義である) などで表される基が好ましい。

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

10

【0052】

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

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

20

【0053】

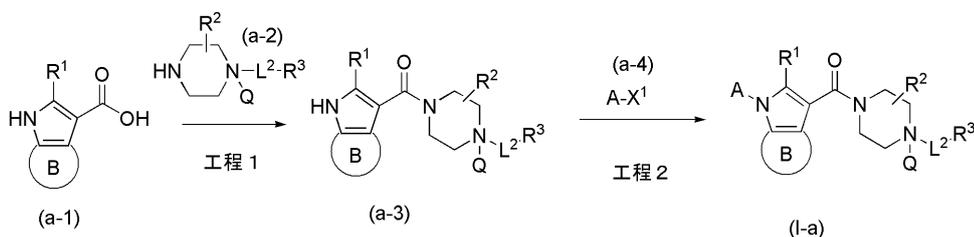
化合物 (I) は、以下の工程に従い製造することができる。

製造法 1

化合物 (I) のうち、 L^1 が式 (i) である化合物 (I-a) は、以下の工程に従い製造することができる。

【0054】

【化12】



30

【0055】

(式中、 X^1 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシなどを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 A 、 B および Q はそれぞれ前記と同義である)

40

工程 1

化合物 (a-3) は、化合物 (a-1) を、無溶媒でまたは溶媒中、好ましくは 1 ~ 30 当量の縮合剤の存在下、必要により好ましくは 1 ~ 30 当量の添加剤の存在下、好ましくは 1 ~ 30 当量の (a-2) と、-30 と 150 の間の温度で、5 分間 ~ 72 時間反応させることにより製造することができる。

【0056】

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド (EDC)、EDC 塩酸塩などがあげられる。添加剤としては、例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 ($HOBT \cdot H_2O$)、トリエチルアミン、4-ジメチルアミ

50

ノピリジン (DMA P) などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2 - ジメトキシエタン (DME)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N - メチルピロリドン (NMP)、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0057】

化合物 (a - 1) は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えば、実験化学講座、第4版、22巻、p. 1、丸善株式会社 (1992年) など] またはそれらに準じて得ることができる。

10

化合物 (a - 2) は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えば、実験化学講座、第4版、20巻、p. 279、丸善株式会社 (1992年) など] またはそれらに準じて得ることができる。

工程 2

化合物 (I - a) は、化合物 (a - 3) を、溶媒中、触媒量から 10 当量の銅触媒またはパラジウム触媒の存在下、1 ~ 10 当量の化合物 (a - 4) と、室温と 140 の間の温度で、5 分間から 72 時間反応させることによって製造することができる。反応は、触媒量から 10 当量の塩基の存在下で行うこともでき、さらに触媒量から 10 当量の有機リン化合物の存在下で行うこともできる。

20

【0058】

銅触媒としては、例えば銅 (0)、ヨウ化銅 (I)、ヨウ化銅 (II)、酢酸銅 (II)、酸化銅 (II)、塩化銅 (I) などがあげられ、好ましくはヨウ化銅 (I)、酢酸銅 (II) などがあげられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム (II)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、塩化 [1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] パラジウム (II)、塩化 (1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II) などがあげられ、好ましくは、酢酸パラジウム (II)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などがあげられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、塩化リチウム、塩化カリウム、カリウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド、トリエチルアミン、酢酸カリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、エチレンジアミン、グリシン、N - メチルピロリジン、ピリジン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどがあげられ、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム tert - ブトキシド、リン酸カリウム、エチレンジアミン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどがあげられる。有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ (2 - フリル) ホスフィン、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル、ジフェニルホスフィノフェロセンなどがあげられ、好ましくは 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニルなどがあげられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、ブタノール、ヘキサンなどがあげられ、好ましくは THF、1, 4 - ジオキサン、DMF などがあげられる。

30

40

【0059】

化合物 (a - 4) は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えば、実験化学講座、第4版、19巻、p. 416、丸善株式会社 (1992年) など] またはそれらに準じて得ることができる。

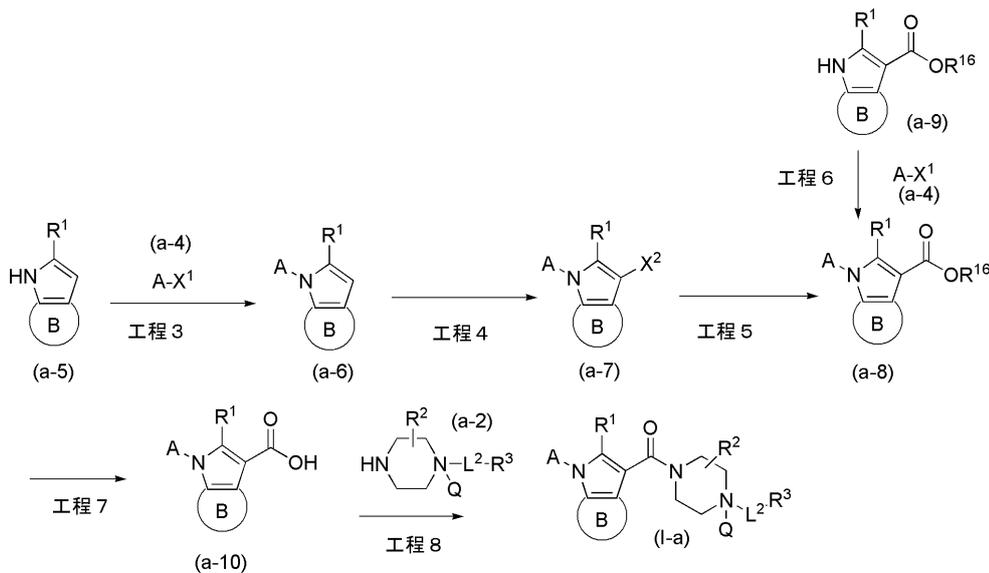
製造法 2

50

化合物 (I) のうち、 L^1 が式 (i) である化合物 (I - a) は、以下の工程に従い製造することもできる。

【0060】

【化13】



10

20

【0061】

(式中、 R^{16} は C_{1-10} アルキルまたは C_{7-16} アラルキルなどを表し、 X^2 は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 B 、 L^2 、 Q および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程 3

化合物 (a-6) は、化合物 (a-5) を用い、上記工程 2 と同様の方法により製造することができる。

【0062】

化合物 (a-5) は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えば、実験化学講座、第4版、24巻、p. 463、丸善株式会社 (1992年) など] またはそれらに準じて得ることができる。

30

工程 4

化合物 (a-7) は、化合物 (a-6) を用い、無溶媒または溶媒中、1 ~ 200 当量の、好ましくは 1 ~ 5 当量のハロゲン化剤と、-30 と 150 の間の温度で、5 分間 ~ 72 時間反応させることにより製造することができる。

【0063】

ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 N,N,N,N -テトラ- n -ブチルアンモニウムトリプロミド、ピリジニウムトリプロミド、 N -クロロスクシンイミド、 N -プロモスクシンイミド、 N -ヨードスクシンイミドなどがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、アセトン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、THF、DME、酢酸エチル、DMF、酢酸、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

40

工程 5

化合物 (a-8) は、化合物 (a-7) を用い、溶媒中、一酸化炭素雰囲気下で、好ましくは 1 当量 ~ 大過剰量の $R^{16}OH$ (式中、 R^{16} は前記と同義である) および好ましくは 1 ~ 100 mol % のパラジウム触媒の存在下、必要により好ましくは 1 ~ 100 mol % の触媒配位子および / または好ましくは 1 ~ 10 当量の塩基の存在下、-20 と用いる溶媒の沸点の間の温度で、常圧または加圧下で、5 分間 ~ 72 時間反応させることにより製造することができる。

【0064】

塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、トリエチルア

50

ミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン (D B U)、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムなどがあげられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどがあげられる。触媒配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンなどがあげられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

工程 6

化合物 (a - 8) は、化合物 (a - 9) を用い、上記工程 2 と同様の方法により製造することができる。

【 0 0 6 5 】

化合物 (a - 9) は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えばブリテン・ケミカル・ソサエティー・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) 第 59 巻、p.927 (1986) など] またはそれらに準じて得ることができる。

工程 7

化合物 (a - 10) は、化合物 (a - 8) を用いて、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) などに記載の保護基の除去方法に準じた方法により製造することができる。

【 0 0 6 6 】

例えば、 R^{16} がメチル、エチルまたは n - プロピルである場合、化合物 (a - 10) は、化合物 (a - 8) を、水を含む溶媒中、好ましくは 1 当量 ~ 大過剰量の塩基で、0 ~ 用いる溶媒の沸点の間の温度で、5 分間 ~ 7 2 時間処理することにより製造することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1, 4 - ジオキサン、DME、トルエン、ジクロロメタン、DMF などがあげられ、これらと水との混合溶媒が利用できる。

【 0 0 6 7 】

また、例えば R^{16} が tert - ブチルである場合、化合物 (a - 10) は、化合物 (a - 8) を、無溶媒でまたは溶媒中、1 当量 ~ 大過剰量の酸で、- 30 と 100 の間の温度で、5 分間 ~ 7 2 時間処理することにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1, 4 - ジオキサン、DME、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、DMF、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

工程 8

化合物 (I - a) は、化合物 (a - 10) を用い、上記工程 1 と同様の方法により製造することができる。

製造法 3

化合物 (a - 8) のうち、A が置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基であり、式

【 0 0 6 8 】

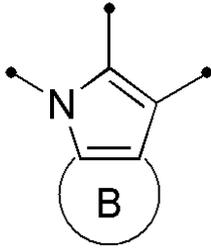
10

20

30

40

【化14】



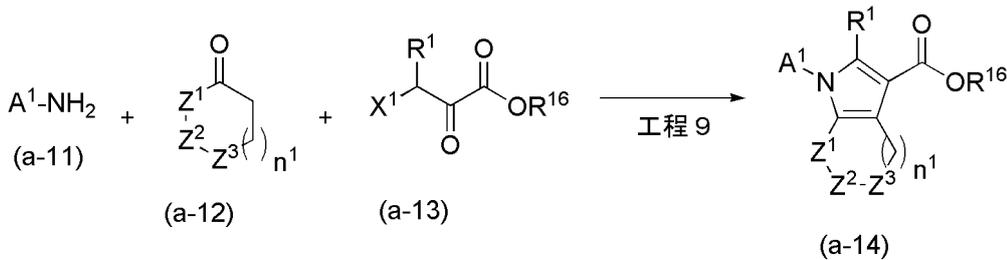
【0069】

10

が式(viii)で表される化合物(a-14)は以下の工程に従い製造することができる。

【0070】

【化15】



20

【0071】

(式中、 A^1 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 R^1 、 R^{16} 、 X^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および n^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程9

化合物(a-14)は、化合物(a-11)、(a-12)および(a-13)を用い、公知の方法[例えば、チャニーズ・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Chinese J. of Chem.)、15巻、p. 371(1997年)など]またはそれらに準じて得ることができる。

【0072】

30

例えば化合物(a-14)は、(a-11)および(a-13)ならびに1当量~大過剰量の化合物(a-12)を、無溶媒または溶媒中、必要により好ましくは、1~20当量の塩基の存在下、-10と100の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DME、ベンゼン、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0073】

40

化合物(a-11)は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、20巻、p. 279、丸善株式会社(1992)など]またはそれらに準じて得ることができる。

化合物(a-12)は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、21巻、p. 149、丸善株式会社(1992)など]またはそれらに準じて得ることができる。

【0074】

化合物(a-13)は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、19巻、p. 416、丸善株式会社(1992)など]またはそれらに準じて得ることができる。

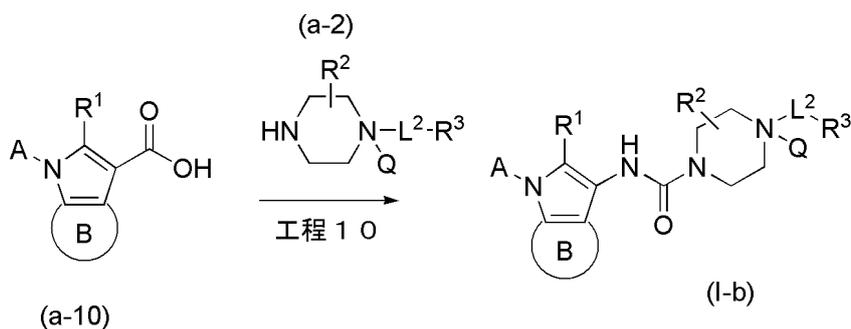
50

製造法 4

化合物 (I) のうち、 L^1 が式 (i i) である、化合物 (I - b) は、以下の工程に従い製造することができる。

【0075】

【化16】



10

【0076】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B、 L^2 および Q は、それぞれ前記と同義である)

工程 10

化合物 (I - b) は、化合物 (a - 10) を、1 当量 ~ 大過剰量の化合物 (a - 2) と、溶媒中、0 と 150 の間の温度で、好ましくは 1 ~ 大過剰量のアジド化剤と、必要により 1 ~ 大過剰量の塩基の存在下、5 分間 ~ 72 時間反応させることにより製造することができる。

20

【0077】

アジド化剤としては、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えば THF、DME、ベンゼン、トルエン、キシレン、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

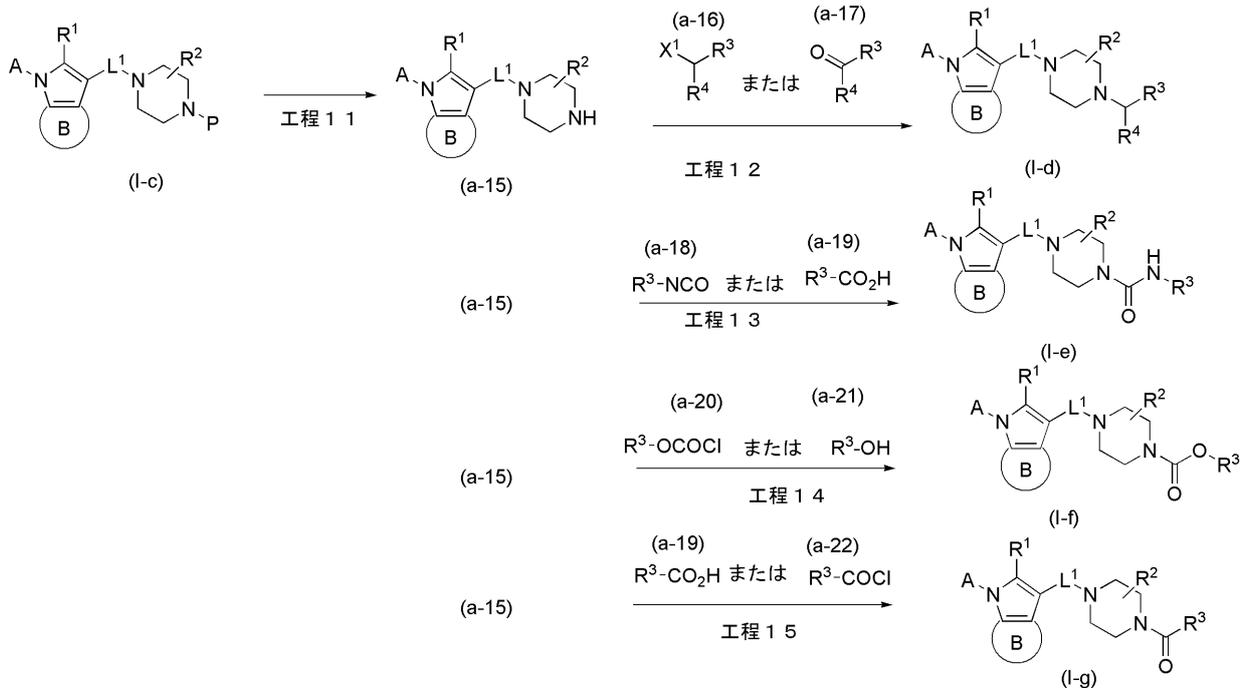
製造法 5

化合物 (I) のうち、 L^2 が式 (i i i) であり、Q が存在しない化合物 (I - d)、 L^2 が式 (i v) であり、Q が存在しない化合物 (I - e)、 L^2 が式 (v) であり、Q が存在しない化合物 (I - f)、および L^2 が式 (v i) であり、Q が存在しない化合物 (I - g)、は、以下の工程に従い製造することができる。

30

【0078】

【化 17】



10

【0079】

20

(式中、Pは有機合成化学で常用される窒素原子の保護基、例えば、メチルカーバマート、エチルカーバマート、tert-ブチルカーバマート、9-フルオレニルメチルカーバマート、2,2,2-トリクロロエチルカーバマート、ビニルカーバマート、アリルカーバマートなどのカーバマート基などを表し、R¹、R²、R³、R⁴、A、B、L¹およびX¹はそれぞれ前記と同義である)

工程 1 1

化合物(a-15)は、製造法1、2または4と同様の方法で得られる化合物(I-c)を用いて、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)などに記載の保護基の除去方法に準じた方法により製造することができる。

30

【0080】

例えばPがtert-ブチルカーバマート基である場合、化合物(a-15)は、化合物(I-c)を、無溶媒または溶媒中、1当量~大過剰量の酸で、-30と100の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1,4-ジオキサン、DME、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、DMF、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

工程 1 2

化合物(I-d)は、化合物(a-15)を好ましくは1~20当量の化合物(a-16)と、溶媒中、必要により好ましくは1~20当量の塩基の存在下、必要により好ましくは1~20当量の添加剤の存在下、-10と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

40

【0081】

化合物(a-16)は、市販品として、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、19巻、p. 416、丸善株式会社(1992年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチ

50

ルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、DBU、DMAPなどがあげられる。添加剤としては、ヨウ化カリウムなどがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0082】

また別法として、化合物(I - d)は、化合物(a - 15)を好ましくは1 ~ 10当量の化合物(a - 17)と、溶媒中、好ましくは1 ~ 10当量の還元剤および好ましくは触媒量 ~ 10当量の酸の存在下、- 10 と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間 ~ 72時間反応させることにより得ることもできる。

化合物(a - 17)は、市販品として、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、21巻、p. 1, 149、丸善株式会社(1992年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

【0083】

還元剤としては、例えば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、シアン化水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる。酸としては、塩酸、酢酸、四塩化チタンなどがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

工程13

化合物(I - e)は、化合物(a - 15)を好ましくは1 ~ 20当量の化合物(a - 18)と、溶媒中、必要により好ましくは1 ~ 20当量の塩基の存在下、- 10 と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間 ~ 72時間反応させることにより得ることができる。

【0084】

化合物(a - 18)は、市販品として得ることができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1, 4 - ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0085】

また別法として、化合物(I - e)は、化合物(a - 15)と化合物(a - 19)を用い、製造法4工程10と同様にして得ることができる。

化合物(a - 19)は、市販品として、あるいは公知の方法[例えば、新実験化学講座、第4版、22巻、p. 1、丸善株式会社(1992年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程14

化合物(I - f)は、化合物(a - 15)と好ましくは1 ~ 20当量の化合物(a - 20)を、溶媒中、必要により好ましくは1 ~ 20当量の塩基の存在下、- 10 と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間 ~ 72時間反応させることにより得ることができる。

【0086】

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、DME、DMF、DMA、1, 4 - ジオ

10

20

30

40

50

キサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0087】

化合物(a-20)は、市販品として得ることができる。

また別法として、化合物(I-f)は、化合物(a-15)を、好ましくは1~10当量の化合物(a-21)と好ましくは1~10当量の縮合剤の存在下、溶媒中、必要により好ましくは1~20当量の塩基の存在下、-10と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

【0088】

縮合剤としては、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)、トリホスゲンなどがあげられる。塩基としては、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DME、DMF、DMA、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、NMP、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

10

【0089】

化合物(a-21)は、市販品として、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、20巻、p. 1、p. 111、丸善株式会社(1992年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

20

工程15

化合物(I-g)は、化合物(a-15)と化合物(a-19)を用い、上記工程1と同様にして得ることができる。

【0090】

また別法として、化合物(I-g)は、化合物(a-15)を、好ましくは1~10当量の化合物(a-22)と好ましくは1~20当量の塩基の存在下、溶媒中、-10と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

30

塩基としては、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DME、DMF、DMA、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、NMP、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

製造法6

化合物(I)のうち、L²が式(iii)であり、Qが酸素原子である化合物(I-h)は、以下の工程に従い製造することもできる。

40

【0091】

【化18】



50

【0092】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、 B および L^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程16

化合物(I-h)は、製造法1、2、4または5と同様の方法で得られる化合物(I-d)を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の酸化剤で、0と用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0と50の間の温度で、5分から72時間処理することによって製造することができる。

【0093】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。好ましくは、ジクロロメタンなどがあげられる。

【0094】

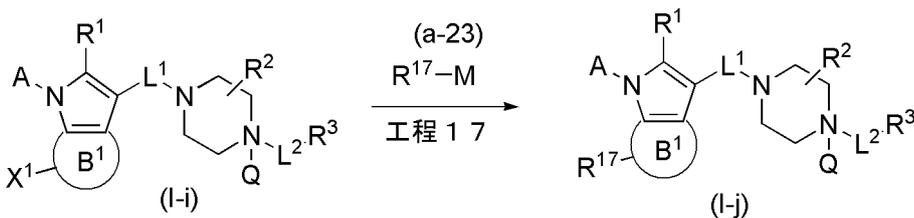
酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸、過酸化ベンゾイル、過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、オキソンなどがあげられ、好ましくはメタクロロ過安息香酸などがあげられる。

製造法7

化合物(I)のうち、 B が隣接するピロール環の $-C=C-$ と一緒にあって、 R^{17} (R^{17} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表す)で置換されていてよい芳香族炭素環、または R^{17} (R^{17} は前記と同義である)で置換されていてよい芳香族複素環で表される化合物(I-j)は、以下の工程に従い製造することもできる。

【0095】

【化19】



【0096】

(式中、 B^1 は隣接するピロール環の $-C=C-$ と一緒にあって形成された、芳香族炭素環または芳香族複素環を表し、 M は $B(OR^{18})(OR^{19})$ (式中、 R^{18} および R^{19} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキルを表すか、または R^{18} と R^{19} が一緒になって C_{1-6} アルキレンを表す)または $SnR^{20}R^{21}R^{22}$ (式中、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、同一または異なって、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルを表す)を表し、 R^{17} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 L^1 、 L^2 、 Q および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程17

化合物(I-j)は、製造法1、2、4または5と同様の方法で得られる化合物(I-i)を好ましくは1~10当量の化合物(a-23)と、溶媒中、好ましくは0.001~1当量のパラジウム触媒の存在下、必要により好ましくは0.1~10当量の塩基の存在下、-10と用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

【0097】

化合物(a-23)は、市販品として、あるいは公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p. 95, 183、丸善株式会社(2004年)など]またはそれらに準じた方法に

10

20

30

40

50

より得ることができる。

塩基としては、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどがあげられる。パラジウム触媒としては、例えばパラジウム原子にホスフィン配位子が配位した化合物があげられ、パラジウム源として例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムおよびそのクロロホルム付加物などがあげられる。ホスフィン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン、o-トリルホスフィンなどがあげられ、これらを上記パラジウム源に対して

10

【0098】

また、式(I-j)において R^{17} が置換基を有していてもよいビニルである場合は、化合物(I-i)と化合物(a-23)とを上記と同様のパラジウム触媒と塩基の存在下で反応させることによっても得ることができる(ヘック(Heck)反応)。

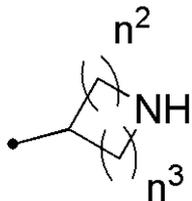
20

製造法8

化合物(I)のうち、 R^3 が式

【0099】

【化20】



30

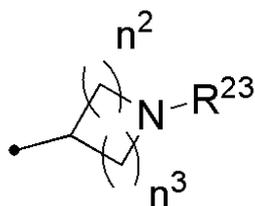
【0100】

(式中、 n^2 および n^3 は、同一または異なって0~4の整数を表す。但し、 n^2 と n^3 は同時に0にならない)である化合物(I-1)、および

R^3 が式

【0101】

【化21】



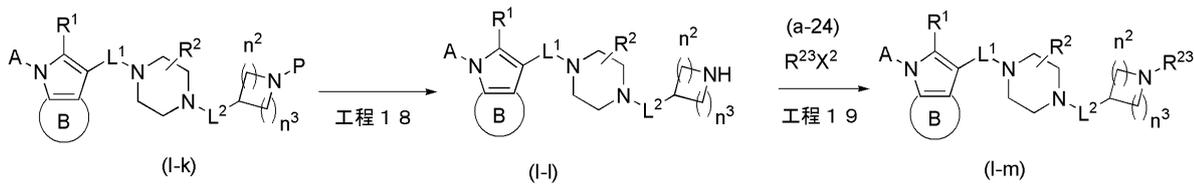
40

【0102】

(式中、 R^{23} は $-C(=O)R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同義である)、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ前記と同義である)、 $-SO_2R^{11}$ (式中、 R^{11} は前記と同義である)、または $-SO_2NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ前記と同義である)であり、 n^2 および n^3 は前記と同義である)である化合物(I-m)は以下の工程に従い製造することもできる。

【0103】

【化22】



【0104】

(式中、 R^{23} 、 n^2 、 n^3 、 R^1 、 R^2 、 A 、 B 、 L^1 、 L^2 、 P および X^2 はそれぞれ前記と同義である)

工程18

化合物(I-l)は、製造法1、2、4および5と同様の方法で得られる化合物(I-k)を用い、製造法5の工程11と同様にして得ることができる。

工程19

化合物(I-m)は、上記工程18で得られる化合物(I-l)と、化合物(a-24)を用い、製造法5の工程15と同様の方法で得ることができる。

【0105】

化合物(a-24)は市販品として得られるか、あるいは公知の方法[新実験化学講座、第4版、14巻、p. 1106、丸善株式会社(1977年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

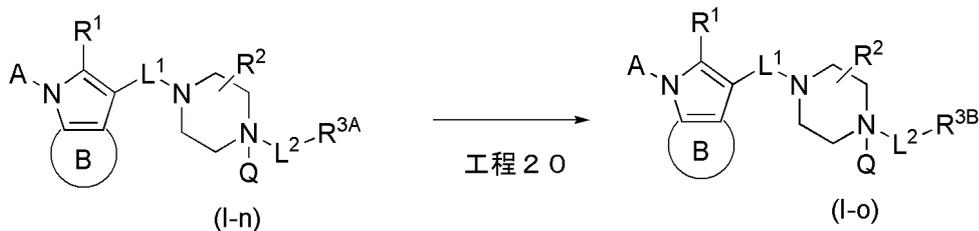
塩基としては、製造方法5の工程15であげられた塩基の他、例えば、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、DMA Pなどがあげられる。溶媒としては、製造方法5の工程15であげられた溶媒の他、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

製造法9

化合物(I)のうち、 R^3 に $-C(=O)NH_2$ を置換基として有する化合物(I-o)は、以下の工程に従い製造することもできる。

【0106】

【化23】



【0107】

(式中、 R^{3A} は R^3 (R^3 は前記と同義である)のうち、CN基を置換基として有する基を表し、 R^{3B} は R^3 (R^3 は前記と同義である)のうち、 $-C(=O)NH_2$ 基を置換基として有する基を表し、 R^1 、 R^2 、 A 、 B 、 L^1 、 L^2 および Q はそれぞれ前記と同義である)

工程20

化合物(I-o)は、製造法1、2、4および5と同様の方法で得られる化合物(I-n)を用い、製造法2の工程7と同様にして得ることができる。

製造法10

化合物(I)のうち、 A が A^1 (A^1 は前記と同義である)であり、 A^1 に R^{17} (R^{17} は前記と同義である)を置換基として有する化合物(I-q)、 A^1 に $-C(=O)OH$ を置換基として有する化合物(I-s)、および A^1 に $-C(=O)NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ前記と同義である)を置換基として有する化合物(I-t)は以下の工程に従い製造することもできる。

【0108】

10

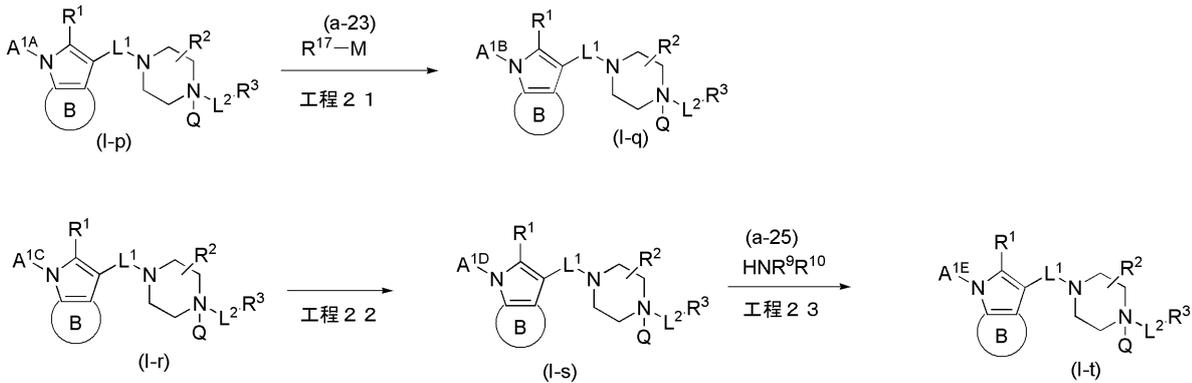
20

30

40

50

【化24】



10

【0109】

(式中、 A^{1A} は A^1 (A^1 は前記と同義である)のうち、 X^1 (X^1 は前記と同義である)を置換基として有する基を表し、 A^{1B} は A^1 (A^1 は前記と同義である)のうち、 R^{17} (R^{17} は前記と同義である)を置換基として有する基を表し、 A^{1C} は A^1 (A^1 は前記と同義である)のうち、 $-CN$ を置換基として有する基を表し、 A^{1D} は A^1 (A^1 は前記と同義である)のうち、 $-CO_2H$ を置換基として有する基を表し、 A^{1E} は A^1 (A^1 は前記と同義である)のうち、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である)を置換基として有する基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{17} 、 L^1 、 L^2 、 B 、 M および Q はそれぞれ前記と同義である)

20

工程21

化合物(I-q)は、製造法1、2、4および5と同様の方法で得られる化合物(I-p)を用い、製造法7の工程17と同様にして得ることができる。

工程22

化合物(I-s)は、製造法1、2、4および5と同様の方法で得られる化合物(I-r)を用い、製造法2の工程7と同様にして得ることができる。

工程23

化合物(I-t)は、上記工程22で得られる化合物(I-s)および化合物(a-25)を用い、製造法1の工程1と同様にして得ることができる。

30

【0110】

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

【0111】

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

40

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

【0112】

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

また、化合物(I)、(Ia)およびそれらの薬学的に許容される塩は、水または各種

50

溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

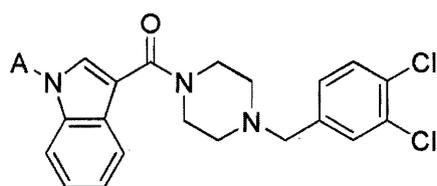
【 0 1 1 3 】

本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第1表～第11表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

【 0 1 1 4 】

【表 1】

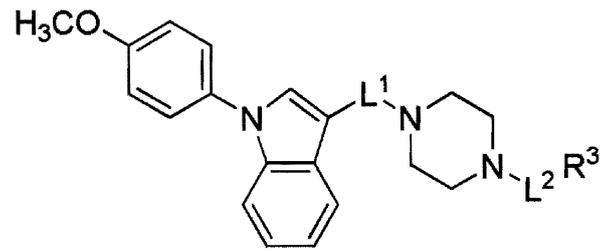
第 1 表



実施例番号	化合物番号	A	実施例番号	化合物番号	A	
1	1		2	2		10
3	3		4	4		
5	5		6	6		20
7	7		8	8		
9	9		10	10		
11	11		12	12		
13	13		14	14		30
15	15		16	16		
17	17		18	18		
19	19		20	20		40
21	21		22	22		
23	23		24	24		

【表 2】

第 2 表



実施例番号	化合物番号	-L ¹ -	-L ² -	-R ³
25	25			
26	26			
27	27			
28	28			
29	29			
30	30			
31	31			

10

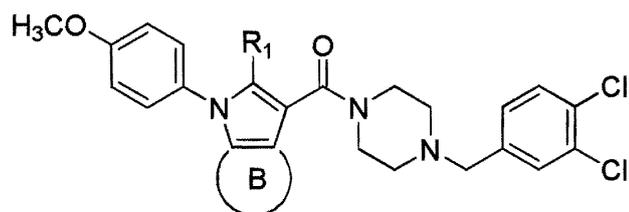
20

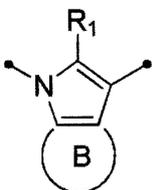
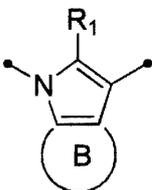
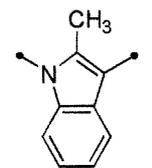
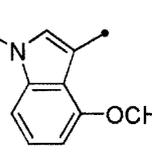
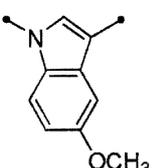
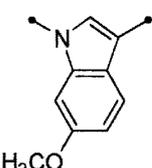
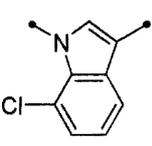
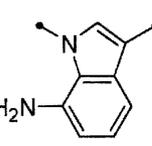
30

【 0 1 1 6 】

【表 3】

第 3 表



実施例番号	化合物番号		実施例番号	化合物番号	
32	32		33	33	
34	34		35	35	
36	36		37	37	

10

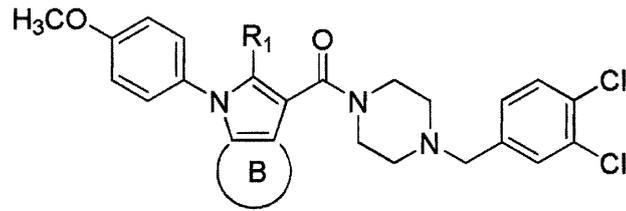
20

30

【 0 1 1 7 】

【表 4】

第 4 表

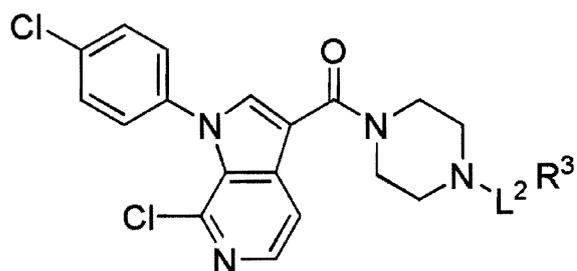


实施例番号	化合物番号		实施例番号	化合物番号		
38	38		39	39		10
40	40		41	41		20
42	42		43	43		
44	44		45	45		30
46	46					

【 0 1 1 8 】

【表 5】

第 5 表



10

実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
47	47		
48	48		
49	49		
50	50		
51	51		
52	52		
53	53		
54	54		
55	55		
56	56		

20

30

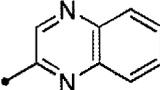
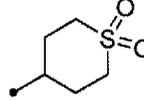
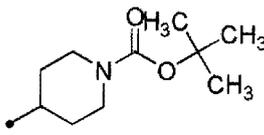
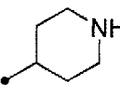
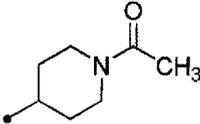
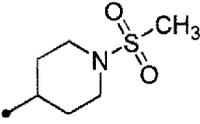
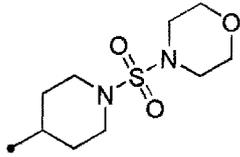
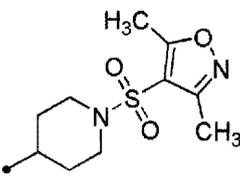
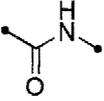
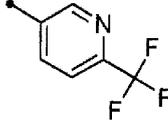
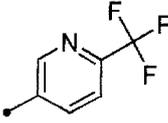
40

【 0 1 1 9 】

50

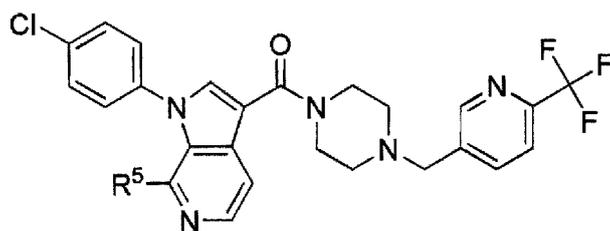
【表 6】

第5表 (つづき)

実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³	
57	57			
58	58			10
59	59			
60	60			
61	61			20
62	62			
63	63			
64	64			30
65	65			40
66	66			
67	67			

【表 7】

第 6 表



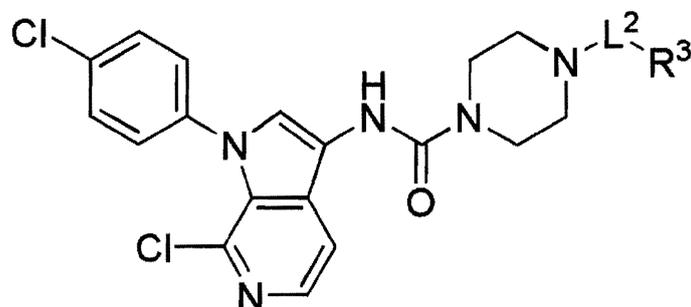
実施例番号	化合物番号	R ⁵	実施例番号	化合物番号	R ⁵
68	68	H ₃ C-	69	69	
70	70		71	71	

10

【 0 1 2 1 】

【表 8】

第 7 表



20

実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
72	72		
73	73		

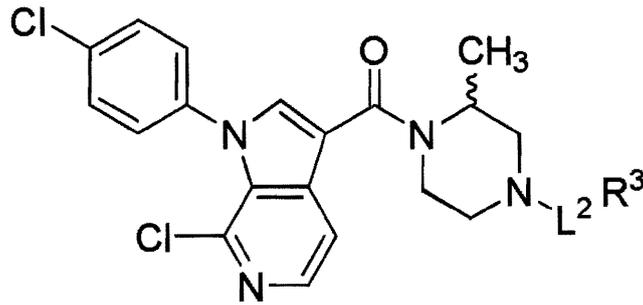
30

40

【 0 1 2 2 】

【表 9】

第 8 表



10

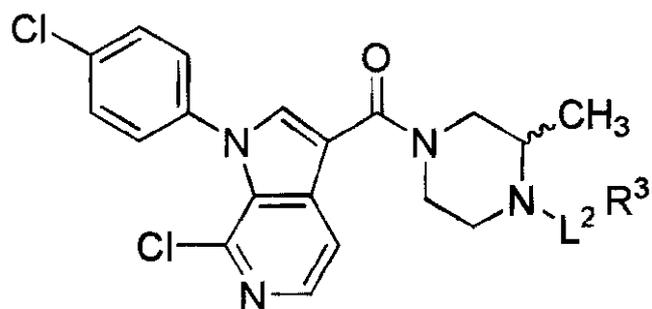
実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
74	74		
75	75		

20

【 0 1 2 3 】

【表 10】

第 9 表



10

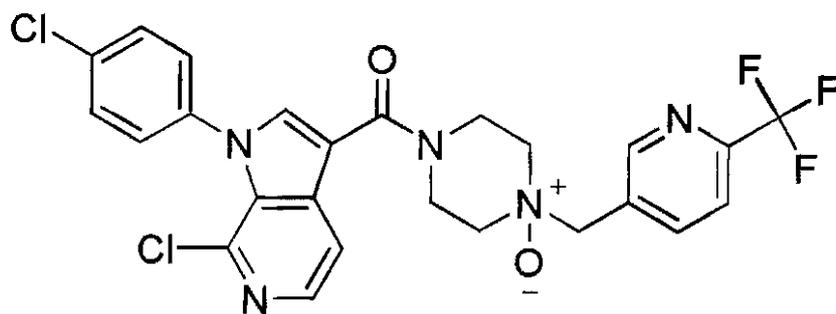
実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
76	76		
77	77		

20

【0124】

【表 11】

第 10 表



30

実施例番号	化合物番号
78	78

40

【0125】

【表 1 2】

第 1 1 表

参考例番号	化合物番号	参考例番号	化合物番号
1	a	2	b
3	c	4	d
5	e		

10

30

40

【 0 1 2 6 】

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

20

試験例 1 ヒト急性骨髄性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制活性

ヒト急性骨髄性白血病細胞株 (T F - 1) (A T C C 番号 C R L - 2 0 0 3) に対する試験化合物の細胞増殖抑制活性を以下の方法で測定した。

各細胞の培養には 2 0 % 牛胎児血清 (インビトロジェン社、カタログ番号 1 0 4 3 7 - 0 2 8) を含む Roswell Park Memorial Institute ' s Medium (R P M I) 1 6 4 0 培地 (インビトロジェン社 カタログ番号 1 1 8 7 5 - 0 9 3) を使用した。 1.8×10^5 個 / m L に調製した T F - 1 細胞を T C M I C R O W E L L 9 6 F p l a t e (ナルジェン・ヌンク社 カタログ番号 1 6 7 0 0 8) に $90 \mu\text{L}$ ずつ播種し、 37°C で 1 時間、 5 % 炭酸ガスインキュベーター内において培養した。その後 T F - 1 細胞に対して、最終濃度が $30 \mu\text{mol/L}$ となるように調整した試験化合物のジメチルスルホキシド (D M S O) 溶液、または D M S O 溶液をそれぞれ $10 \mu\text{L}$ ずつ添加し、再び 5 % 炭酸ガスインキュベーター内にて 37°C で 7 2 時間培養した。最後に W S T - 1 試薬 { 4 - [3 - (4 - I o d o p h e n y l) - 2 - (4 - n i t r o p h e n y l) - 2 H - 5 - t e t r a z o l i o] - 1 , 3 - b e n z e n e d i s u l f o n a t e s o d i u m s a l t } (ロシュ・ダイアグノスティック社、カタログ番号 1 6 4 4 8 0 7) を $10 \mu\text{L}$ 加え、 37°C で 2 時間インキュベートした後に、マイクロプレート分光光度計 S P E C T R A m a x 3 4 0 P C (モレキュラーデバイス社) を用いて 450nm (対照波長 690nm) の吸光度を測定した。細胞増殖抑制率は、 D M S O を添加して培養したウェルの値を 1 0 0 % とし、細胞を播種せずに D M S O を添加して同様に培養したウェルの値を 0 % として、試験化合物を加えたウェルの相対活性 (%) を算出し、その値を 1 0 0 から引いた値を試験化合物の増殖阻害率 (%) とした。本値が大きいほど細胞に対する増殖阻害活性が強いことを示している。化合物 1、5、6、9、10、11、12、14、18、31、36、39、40、44、52、53、54、63、66、67、68、75、および 77 は、 $30 \mu\text{mol/L}$ の濃度で 4 0 % 以上の増殖阻害率を示した。即ち、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩はヒト急性骨髄性白血病細胞株 (T F - 1) に対して細胞増殖阻害活性を示した。

30

40

試験例 2 ヒト急性骨髄性白血病細胞株に対する G l i 1 発現抑制活性

ヒト急性骨髄性白血病細胞株 (T F - 1) (A T C C 番号 C R L - 2 0 0 3) に対する試験化合物の G l i 1 m R N A 発現抑制活性を以下の方法で測定した。

【 0 1 2 7 】

ヒト G l i 1 m R N A の定量には T a q m a n G e n e E x p r e s s i o n

50

Assays (アプライドバイオシステムズ社 アッセイID Hs00171790_m1)を、ヒト *-actin* mRNAの定量にはTaqman Gene Expression Assays (アプライドバイオシステムズ社 アッセイID Hs00357333_g1)を使用した。

【0128】

各細胞の培養には20%牛胎児血清(インビトロジェン社、カタログ番号 10437-028)を含むRoswell Park Memorial Institute's Medium(RPMI)1640培地(インビトロジェン社 カatalog番号 11875-093)を使用した。2×10⁵個/mLに調製したTF-1細胞を6well Cell culture Cluster(コーニング社 カatalog番号 3516)に2mLずつ播種し、37℃で1時間、5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。その後TF-1細胞に対して、最終濃度が10μmol/Lとなるように調整した試験化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液またはDMSO溶液をそれぞれ20μLずつ添加し、再び5%炭酸ガスインキュベーター内にて37℃で48時間培養した。細胞を回収後、RNeasy Plus Mini Kit(キアゲン社 カatalog番号 74132)を用いてmRNAの抽出を行なった。その一部を用いて、SuperScript VIL0 cDNA Synthesis Kit(インビトロジェン社 カatalog番号 11754-050)により、cDNA合成を行った。

10

【0129】

合成したcDNAを鋳型としてTaqman Universal Master Mix(アプライドバイオシステムズ社 カatalog番号4304437)、Taqman Gene Expression Assaysを加え、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System(アプライドバイオシステムズ社)を用いたリアルタイムPCR反応により、各種遺伝子の転写産物を増幅させた。PCR反応条件は50℃で2分、95℃で10分処理後、95℃で15秒、60℃で1分の行程を45サイクルで実施した。同システムに搭載されている解析ソフト(SDS2.0 Release4)によって、各サンプル中の*Gli1*、*-actin*のPCR産物の増幅が直線的であるPCRのサイクル数とmRNA量は自動的に計算された。サンプル間の*Gli1*のmRNA量をそのサンプルの*-actin*のmRNA量で標準化した値を用いて比較した。*Gli1*発現抑制率は、DMSOを添加して培養したウェルの値を100%とし、試験化合物を加えたウェルの相対量(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物の*Gli1*発現抑制率(%)とした。本値が大きいほど細胞内の*Gli1*発現抑制活性が強いことを示している。化合物52は、10μmol/Lの濃度で50%以上の*Gli1*発現抑制率を示した。この結果から、化合物52がヒト急性骨髄性白血病細胞株(TF-1)に対して*Gli1*発現抑制活性を示すことが確かめられた。即ちヘッジホッグシグナルの標的遺伝子である*Gli1*の発現抑制活性が示されたことから、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はヘッジホッグシグナルの阻害活性を有すると考えられた。

20

30

【0130】

従って、化合物(I)または薬学的に許容される塩は、例えば基底細胞癌、髄芽腫、髄膜腫、横紋筋肉腫、食道上皮癌、胃癌、大腸癌、胆道癌、膵臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、前立腺癌、神経内分泌腫瘍などの癌、または乾癬などの治療/予防剤として有用であると考えられた。

40

【0131】

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

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)、(Ia)またはそれらの薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として

50

含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

【0132】

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

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

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

10

【0133】

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

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

20

【0134】

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

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

【実施例1】

【0135】

[4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル]-(1-フェニル-1H-インドール-3-イル)=メタノン(化合物1)

参考例1で得られる化合物a(0.100mg, 0.257mmol)を、1,4-ジオキサン(1.0mL)に溶解し、ヨードベンゼン(38.0mL, 0.339mmol)、ヨウ化銅(I)(5.0mg, 0.026mmol)、リン酸三カリウム(110mg, 0.519mmol)およびtrans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(3.1mL, 0.026mmol)を加え、加熱還流下で8時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応液に水を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/70)で精製することにより標記化合物1(98.1mg, 収率82%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H).

40

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 464, 466.

【実施例2】

【0136】

[4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル]-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル]=メタノン(化合物2)

化合物aと3-ヨードアニソールを用い、実施例1と同様にして標記化合物2(90.7mg, 収率71%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.79-7.70 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.52 (m,

50

1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺494, 496.

【実施例 3】

【0137】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (2 - メトキシフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 3)

化合物 a と 2 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 3 (4.7 mg, 収率4%) を得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.81-7.76 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 494, 496.

【実施例 4】

【0138】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 4)

化合物 a と 2, 4 - ジフルオロヨードベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 2 (7.4 mg, 収率6%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.80-7.73 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.12-7.01 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 500, 502.

【実施例 5】

【0139】

1 - (4 - {3 - [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1H - インドール - 1 - イル} フェニル) エタノン (化合物 5)

化合物 a と 4' - ヨードアセトフェノンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 5 (150 mg, 収率77%) を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.18-8.12 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 506, 508.

【実施例 6】

【0140】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - {1 - [4 - (1 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1H - インドール - 3 - イル} = メタノン (化合物 6)

40

実施例 5 で得られる化合物 5 (100 mg, 0.197 mmol) を THF (1.0 mL) - メタノール (0.2 mL) - 水 (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (15.0 mg, 0.395 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液にアセトンを加えた後に、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合液を珪藻土に通して濾過し、濾液を減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 / 100) で精製することにより標記化合物 6 (73.3 mg, 収率73%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.78-7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.01 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 1.57 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

50

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 508, 510.

【実施例 7】

【0141】

[1 - (4 - プロモフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 7)

化合物 a と 4 - プロモヨードベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 5 (357 mg, 収率51%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.78-7.70 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

10

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 542, 544, 546.

【実施例 8】

【0142】

[1 - (4 - ビフェニル - 4 - イル) - 1H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 8)

実施例 7 で得られる化合物 7 (100 mg, 0.184 mmol) を 1, 4 - ジオキサソ - 水 (2 / 1) (1.5 mL) に溶解し、フェニルボロン酸 (50.0 mg, 0.410 mmol)、炭酸ナトリウム (60.0 mg, 0.566 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (15.0 mg, 0.0184 mmol) を加え、加熱還流下で7時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液に水を加え、珪藻土を通して濾過した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 30 / 70) で精製することにより、標記化合物 8 (84.1 mg, 収率85%) を得た。

20

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.80-7.73 (m, 3H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.54-7.35 (m, 8H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 540, 542.

【実施例 9】

【0143】

[1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 9)

30

化合物 7 と 2 - シクロプロピル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサソランを用い、実施例 8 と同様にして標記化合物 9 (72.5 mg, 収率78%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.77-7.73 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.28-7.15 (m, 5H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 504, 506

【実施例 10】

【0144】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (1 - p - トリル - 1H - インドール - 3 - イル) = メタノン (化合物 10)

40

化合物 a と 4 - ヨードトルエン用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 10 (61.7 mg, 収率50%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.77-7.73 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 478, 480.

【実施例 11】

【0145】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 11)

50

化合物 a と 4 - ヨードフェノールを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 1 (16.7 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.73-7.66 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.93-6.87 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 480, 482.

【実施例 1 2】

【0 1 4 6】

[1 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 1 2)

化合物 a と 4 - ヨードアニリンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 2 (30.9 mg, 収率25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 479, 481.

【実施例 1 3】

【0 1 4 7】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 1 3)

化合物 a と 4 - ヨードニトロベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 3 (112 mg, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.46-8.41 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 509, 511.

【実施例 1 4】

【0 1 4 8】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - { 1 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } = メタノン (化合物 1 4)

化合物 a と 4 - ヨード - N , N - ジメチルアニリンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 4 (92.3 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.78-7.71 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.52-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 507, 509.

【実施例 1 5】

【0 1 4 9】

4 - { 3 - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 1 - イル } ベンゾニトリル (化合物 1 5)

化合物 a と 4 - ヨードベンゾニトリルを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 5 (439 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.89-7.82 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 489, 491.

【実施例 1 6】

【0 1 5 0】

4 - { 3 - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H -

10

20

30

40

50

インドール - 1 - イル } 安息香酸 (化合物 1 6)

実施例 1 5 で得られる化合物 1 5 (380 mg, 0.777 mmol) を 50% エタノール水溶液 (4.0 mL) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (65.0 mg, 1.54 mmol) を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 3 mol/L 塩酸を加えた。混合物をクロロホルム / イソプロピルアルコール (6 / 1) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1 95 / 5) で精製することにより、標記化合物 1 6 (62.5 mg, 収率 16%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.31-8.25 (m, 2H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 508, 510.

【実施例 1 7】

【 0 1 5 1 】

4 - { 3 - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチルベンズアミド (化合物 1 7)

実施例 1 6 で得られる化合物 1 6 (45.0 mg, 0.0885 mmol) を THF (1.0 mL) に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 (15.0 mg, 0.18 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (W S C · H C l) (34.0 mg, 0.177 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (H O B t · H ₂ O) (27.0 mg, 0.176 mmol) および炭酸カリウム (25.0 mg, 0.181 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液に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。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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1 95 / 5) で精製することにより標記化合物 1 7 (40.0 mg, 収率 84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.79-7.70 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 6H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 535, 537.

【実施例 1 8】

【 0 1 5 2 】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - { 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } = メタノン (化合物 1 8)

化合物 a と 4 - プロモフェニル メチルスルホンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 8 (65.2 mg, 収率 47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.16-8.11 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 542, 544.

【実施例 1 9】

【 0 1 5 3 】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 1 9)

化合物 a と 2 - プロモナフタレンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 1 9 (28.3 mg, 収率 21%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H).

40

50

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 514, 516.

【実施例 2 0】

【0 1 5 4】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 2 0)

化合物 a と 4 - ヨードピリジンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 2 0 (111 mg, 収率93%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 4H).

10

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 465, 467.

【実施例 2 1】

【0 1 5 5】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 2 1)

化合物 a と 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 2 1 (21.2 mg, 収率17%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2 H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H).

20

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 495, 497.

【実施例 2 2】

【0 1 5 6】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 2 2)

化合物 a と 5 - プロモピリミジンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 2 2 (10.0 mg, 収率8%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H).

30

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 466, 468.

【実施例 2 3】

【0 1 5 7】

(1 - シクロヘキセニル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 2 3)

参考例 1 で得られる化合物 a (126 mg, 0.325 mmol) をトルエン (1.0 mL) に溶解し、トリ (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (20.0 mg, 0.0218 mmol)、2 - ジシクロヘキシルフォスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (X p h o s) (20.0 mg, 0.0419 mmol) およびリン酸三カリウム (64.4 mg, 0.304 mmol) を加え、60 °C で1時間攪拌した。1 - シクロヘキセニル - トリフロメタンスルホナート (50.0 mg, 0.217 mmol) を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し反応液に水を加えた。混合液を珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 97 / 3) で精製することにより標記化合物 2 3 (23.0 mg, 収率23%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.71-7.67 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 5.98-5.94 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 2 H), 2.51-2.40 (m, 6H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 468, 470.

【実施例 2 4】

50

【 0 1 5 8 】

(1 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 2 4)

工程 1

実施例 2 3 で得られる化合物 2 3 (22.6 mg, 0.0482 mmol) をエタノール (1.0 mL) に溶解し、パラジウム / 炭素 (10 mg, 10 wt%) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液をセライトを通して濾過した。濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 95 / 5) で精製することにより (1 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 3 - イル) - (ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (5.6 mg, 収率 37%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.69-7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.23-0.77 (m, 10H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 312.

工程 2

工程 1 で得られる (1 - シクロヘキシル - 1 H - インドール - 3 - イル) - (ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (5.6 mg, 0.018 mmol) をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解し、3, 4 - ジクロロベンジルプロミド (6.3 mg, 0.027 mmol)、ヨウ化ナトリウム (4.2 mg, 0.028 mmol) および炭酸カリウム (4.0 mg, 0.029 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し反応液に水を加えた。混合液を珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 97 / 3) で精製することにより標記化合物 2 4 (4.8 mg, 収率 57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.70-7.65 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.22 (tt, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.86-0.79 (m, 6H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 470, 472.

【 実施例 2 5 】

【 0 1 5 9 】

4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル (化合物 2 5)

参考例 2 で得られる化合物 b (100 mg, 0.374 mmol) を THF (1.0 mL) に溶解し、tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボキシレート (104 mg, 0.559 mmol)、WSC · HCl (108 mg, 0.563 mmol) および HOBt · H₂O (87.0 mg, 0.569 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。室温まで放冷した後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取し、減圧下乾燥した。得られた粗結晶を tert - ブチルメチルエーテルでリソラリーすることにより標記化合物 2 5 (151 mg, 収率 93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.77-7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436.

【 実施例 2 6 】

【 0 1 6 0 】

4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 - 3, 4 - ジクロロフェニル (化合物 2 6)

3, 4 - ジクロロフェノール (73.1 mg, 0.448 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (CDI) (49.0 mg, 0.302 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) (4.0 mg, 0.036 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。続いて、参考例 3 で得られる化合物 c (100 mg, 0.299 mmol) を加え、室温で 1 時間撹

10

20

30

40

50

拌した。反応終了後、反応液に水を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 80 / 20 0 / 100）で精製することにより標記化合物 26（48.1 mg，収率31%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.78-7.71 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.09-6.99 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 4H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524, 526.

【実施例 27】

【0161】

10

1 - { 4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - オン (化合物 27)

参考例 3 で得られる化合物 c と tert - ブチル酢酸を用い、実施例 25 と同様にして標記化合物 27（47.5 mg，収率73%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.75-7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.54 (m, 8H), 2.30 (s, 2H), 1.07 (s, 9H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434.

【実施例 28】

【0162】

20

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 28)

参考例 3 で得られる化合物 c と 3 , 4 - ジクロロ安息香酸を用い、実施例 25 と同様にして標記化合物 28（141 mg，収率92%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.75-7.68 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.94-3.38 (m, 8H), 3.89 (s, 3H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 508, 510.

【実施例 29】

【0163】

30

[1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - (4 - フェネチルピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 29)

参考例 3 で得られる化合物 c と (2 - プロモエチル) ベンゼンを用い、実施例 24 の工程 2 と同様にして標記化合物 29（6.3 mg，収率6%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 7H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 6H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 440.

【実施例 30】

【0164】

40

[4 - (3 , 3 - ジメチルブチル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 30)

参考例 3 で得られる化合物 c (100 mg, 0.299 mmol) を 1 , 2 - ジクロロエタン (1.0 mL) に溶解し、3 , 3 - ジメチルブチルアルデヒド (75.0 mL, 0.638 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.613 mmol) および酢酸 (7.0 mL, 0.12 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 99 / 1 97 / 3）で精製することにより標記化合物 30（48.1 mg，収率31%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.79-7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H),

50

7.28-7.22 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 2.55-2.48 (m, 4H), 2.43-2.36 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 420.

【実施例 3 1】

【0 1 6 5】

4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (化合物 3 1)

参考例 2 で得られる化合物 b (100 mg, 0.374 mmol) をトルエン (1.0 mL) に溶解し、ジフェニルリン酸アジド (160 mL, 0.745 mmol) およびトリエチルアミン (110 mL, 0.788 mmol) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。続いて、1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン (183 mg, 0.747 mmol) を加えて、加熱還流下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 98/2) で精製することにより標記化合物 3 1 (125 mg, 収率65%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.69 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 6H), 7.25-7.10 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.38 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 509, 511.

【実施例 3 2】

【0 1 6 6】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 2)

工程 1

2 - メチルインドール - 3 - カルボン酸エチルエステルと 4 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル (125 mg, 収率82%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.19-8.15 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチルを用いて、実施例 1 6 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (64.8 mg, 収率59%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 282.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 3 2 (62.9 mg, 収率70%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.55-7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.27-6.99 (m, 8H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.55-2.43 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 508, 510.

【実施例 3 3】

【0 1 6 7】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [4 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 3)

工程 1

10

20

30

40

50

4 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノン (318 mg, 収率 73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.36 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.57-2.27 (m, 4H).

工程 2

工程 1 で得られる [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノンと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物 3 3 (120 mg, 収率 96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$,): 7.56-7.51 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.42-2.36 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524, 526.

【実施例 3 4】

【0168】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [5 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 4)

工程 1

5 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノン (112 mg, 収率 25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.58 (br s, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.88 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 416, 418.

工程 2

工程 1 で得られる [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノンと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物 3 4 (82.3 mg, 収率 94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.32-7.15 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524, 526.

【実施例 3 5】

【0169】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [6 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 5)

工程 1

6 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノン (122 mg, 収率 28%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.77 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H).

10

20

30

40

50

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 418, 420.

工程 2

工程 1 で得られる [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) = メタノンと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物 3 5 (110 mg, 収率 88%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃,): 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 7H), 3.49 (s, 2H), 2.52-2.46 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 524, 526.

【実施例 3 6】

10

【 0 1 7 0 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 3 6)

工程 1

7 - クロロインドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンを用いて、実施例 2 5 と同様にして (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (410 mg, 収率 95%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃,): 8.72 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.51-2.43 (m, 4H).

20

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 422, 424, 426.

工程 2

工程 1 で得られる (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノンと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして標記化合物 3 6 (79.4 mg, 収率 64%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃,): 7.69 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.51-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 528, 530, 532.

30

【実施例 3 7】

【 0 1 7 1 】

[7 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 3 7)

工程 1

7 - ニトロインドールと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 1 H - インドール (63.9 mg, 収率 60%) を得た。

【 0 1 7 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃,): 7.92 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

40

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 1 H - インドール (630 mg, 2.35 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (NBS) (460 mg, 1.71 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した粗結晶を濾取し、減圧下乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 1 H - インドール (575 mg, 収率 71%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃,): 7.90 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.7, 0.

50

9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

工程 3

工程 2 で得られる 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 1 H - インドール (575 mg, 1.66 mmol) を DMF (3.0 mL) に溶解し、n - プロパノール (10 mL)、酢酸パラジウム (35.1mg, 0.166 mmol)、1, 3 - ビス (ジフェニルフォスフィノ) プロパン (136 mg, 0.330 mmol) および炭酸カリウム (275 mg, 1.99 mmol) を加え、酸化炭素雰囲気下、100 で 2 時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷した後、反応液をセライトを通して濾過し、濾液に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。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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 98 / 2) で精製することにより 7 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - n - プロピル (49.0 mg, 収率 8%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.76 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (br s, 2H), 1.81 (qt, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 325.

工程 4

工程 3 で得られる 7 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 - n - プロピルを用いて、実施例 1 6 と同様にして 7 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (26.0 mg, 収率 58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 283.

工程 5

工程 4 で得られる 7 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 3 7 (21.7 mg, 収率 46%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.49 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 509, 511.

【実施例 3 8】

【 0 1 7 3 】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 8)

工程 1

4 - アザインドールと 4 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (161 mg, 収率 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.51 (dd, J = 4.4, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 2 と同様にして 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (154 mg, 収率 95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.60 (dd, J = 4.4, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程 3

工程 2 で得られる 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 3 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピル (75.0 mg, 収率 56%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.72 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.84 (qt, J = 7.3, 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

10

工程 4

工程 3 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピルを用い、実施例 1 6 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 (65.8 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.57 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 269.

20

工程 5

工程 4 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 3 8 (108 mg, 収率 92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.56 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.61-2.51 (m, 4H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495, 497, 499.

【実施例 3 9】

30

【 0 1 7 4 】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル] = メタノン (化合物 3 9)

工程 1

5 - アザインドールと 4 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン (140 mg, 収率 74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.98 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

40

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 2 と同様にして 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン (56.1 mg, 収率 35%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程 3

工程 2 で得られる 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 3 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル)

50

- 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピル (34.5 mg, 収率67%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 9.48 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 5.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2 H), 4.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.86 (qt, $J = 7.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

工程 4

工程 3 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピルを用い、実施例 1 6 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (18.8 mg, 収率66%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 9.76 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

工程 5

工程 4 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 3 9 (28.0 mg, 収率81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 9.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495, 497, 499.

【実施例 4 0】

【 0 1 7 5 】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] = メタノン (化合物 4 0)

工程 1

6 - アザインドールと 4 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (172 mg, 収率92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 2 と同様にして 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (143 mg, 収率88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2 H), 3.90 (s, 3H).

工程 3

工程 2 で得られる 3 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンを用い、実施例 3 7 の工程 3 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピル (87.9 mg, 収率71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.81 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.85 (qt, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

10

20

30

40

50

工程 4

工程 3 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 - n - プロピルを用い、実施例 16 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (74.2 mg, 収率 100 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.86 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

工程 5

工程 4 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 40 (95.9 mg, 収率 70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.55-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 495, 497, 499.

【実施例 4 1】

【0176】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] = メタノン (化合物 42)

工程 1

7 - アザインドール - 3 - カルボン酸を用い、実施例 25 と同様にして [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) = メタノン (154 mg, 収率 95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 9.95 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.52-2.46 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 389, 391, 393.

工程 2

工程 1 で得られる [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) = メタノンと 4 - ヨードアニソールを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物 41 (120 mg, 収率 94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.40 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 495, 497, 499.

【実施例 4 2】

【0177】

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロロ - 3 - イル] = メタノン (化合物 43)

工程 1

4 - メトキシアニリン (500 mg, 4.07 mmol) をシクロペンタノン (5.0 mL, 56.5 mmol) に懸濁し、炭酸水素ナトリウム (380 mg, 4.52 mmol) を加え、氷冷下、プロモピルピン酸エチル (610 μL , 4.88 mmol) を静かに滴下し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、綿線濾過し、濾液を減圧溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 70 / 30) で精製することにより、1 - (4 - メトキシ

10

20

30

40

50

フェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 3 - カルボン酸エチル (147 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.42 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.27 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.51-2.39 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286.

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 3 - カルボン酸エチルを用い、実施例 16 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 3 - カルボン酸 (146 mg, 収率95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 11.76 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 258.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 42 (95.0 mg, 収率92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.81-2.67 (m, 4H), 2.50-2.37 (m, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 484, 486.

【実施例 43】

【0178】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] = メタノン (化合物 43)

工程 1

シクロヘキサノンを用い、実施例 42 の工程 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル (614 mg, 収率51%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.34 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチルを用い、実施例 16 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (524 mg, 収率95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): 7.35-7.29 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 43 (54.0 mg, 収率62%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.70 (m,

10

20

30

40

50

4H), 3.47 (s, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 6H), 1.79-1.73 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 498, 500.

【実施例 4 4】

【0 1 7 9】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - イル] = メタノン (化合物 4 4)

工程 1

テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンを用い、実施例 4 2 の工程 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチル (694 mg, 収率57%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 5H), 2.63-2.54 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 302.

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチルを用い、実施例 1 6 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸 (585 mg, 収率93%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.45 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺274.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 4 4 (90.1 mg, 収率98%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.44 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 500, 502.

【実施例 4 5】

【0 1 8 0】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] ピロール - 3 - イル] = メタノン (化合物 4 5)

工程 1

ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オンを用い、実施例 4 2 の工程 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチル (306 mg, 収率62%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.36 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 302.

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチルを用い、実施例 1 6 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸 (198 mg, 収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.43 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 45 (91.6 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H).

10

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500, 502, 504.

【実施例 46】

【0181】

[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロチオピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - イル] = メタノン (化合物 46)

工程 1

4 - オキソチアンを用い、実施例 42 の工程 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロチオピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチル (387 mg, 収率74%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.34 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318.

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロチオピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸エチルを用い、実施例 16 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロチオピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸 (135 mg, 収率78%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.42 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H).

30

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290.

工程 3

工程 2 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロチオピラノ [4, 3 - b] ピロール - 3 - カルボン酸と 1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンをを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 46 (145 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 4H).

40

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 516, 518, 520.

【実施例 47】

【0182】

4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル (化合物 47)

参考例 4 で得られる化合物 d を用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 47 (2.02 g, 収率98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

50

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 475, 477, 479.

【実施例 48】

【0183】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-{4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}=メタノン(化合物48)

参考例5で得られる化合物eと3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミドを用いて、実施例24の工程2と同様にして標記化合物48(72.0 mg, 収率98%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H).

10

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 551, 553, 555.

【実施例 49】

【0184】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-[4-(4-メチル-3-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル]=メタノン(化合物49)

参考例5で得られる化合物eと4-メチル-3-ニトロベンジルクロリドを用いて、実施例24の工程2と同様にして標記化合物49(70.0 mg, 収率100%)を得た。

20

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 524, 526, 528.

【実施例 50】

【0185】

3-({ 4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル (化合物 5 0)

参考例5で得られる化合物eと3-シアノベンズアルデヒドを用いて、実施例30と同様にして標記化合物50(85.0 mg, 収率87%)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.54-2.48 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 490, 492, 494.

【実施例 51】

【0186】

3-({ 4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ベンズアミド (化合物 5 1)

40

実施例50で得られる化合物50(64.9 mg, 0.132 mmol)を50%エタノール水溶液(4.0 mL)に懸濁し、水酸化リチウム・1水和物(9.7 mg, 0.231 mmol)を加え、50℃で8時間攪拌した。氷冷下、反応液に3 mol/L塩酸を加え、析出した固体を濾取し、減圧下乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 99/1 95/5)で精製することにより、標記化合物51(30.0 mg, 収率45%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 508, 510, 512.

50

【実施例 5 2】

【0187】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]- (4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン-1-イル) = メタノン (化合物 5 2)

参考例 5 で得られる化合物 e と 3-クロロメチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例 2 4 の工程 2 と同様にして標記化合物 5 2 (41.9 mg, 収率72%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.70 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H).

10

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534, 536, 538.

【実施例 5 3】

【0188】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]- {4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル} = メタノン (化合物 5 3)

参考例 5 で得られる化合物 e と 6-メトキシピリジン-3-カルボキシアルデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 3 (60.0 mg, 収率91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

20

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 496, 498.

【実施例 5 4】

【0189】

5 - ({ 4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (化合物 5 4)

工程 1

30

3-ピリジンカルボキシアルデヒド (3.00 mL, 31.8 mmol)、エチレングリコール (2.66 mL, 47.7 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (302 mg, 1.59 mmol) をトルエン (100 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下、Dean-Starkトラップを用いて生じる水を除去しながら、2時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (4.27 g, 収率89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.02-4.18 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 7.32 (ddd, $J = 0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 0.7, 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

40

工程 2

工程 1 で得られる 3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (1.00 g, 6.62 mmol) をジクロロメタン (20.0 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温でヨードメタン (494 μL , 7.94 mmol) を加えた。室温で72時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルでスラリー精製することにより、ヨウ化 3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-ピリジニウム (1.85 g, 収率96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4.02-4.13 (m, 4H), 4.38 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 7.7$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

工程 3

50

工程 2 で得られるヨウ化 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - ピリジニウム (1.85 g, 6.31 mmol) を水 (40 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、0 でフェリシアン化カリウム (22.9 g, 69.4 mmol) の水 (50 mL) 溶液を 1 時間かけて滴下した。同温度で水酸化カリウム (55.9 g, 100 mmol) の水 (9.5 mL) 溶液を 30 分かけて滴下した。トルエン (65 mL) を加え、40 で 30 分間攪拌した後、反応液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、1 - メチル - 5 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 (1 H) - ピリドンと 1 - メチル - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 (1 H) - ピリドンの 73 : 27 混合物 (933 mg, 収率 82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.54 (s, 2.19H), 3.56 (s, 0.81H), 3.95-4.15 (m, 4H), 5.57 (s, 0.73H), 6.00 (s, 0.27H), 6.18 (dd, $J = 6.6, 7.0$ Hz, 0.27H) 6.19 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.73H), 7.31 (dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz, 0.27H), 7.40-7.44 (m, 1.46H), 7.60 (dd, $J = 2.2, 7.0$ Hz, 0.27H).

工程 4

工程 3 で得られる 1 - メチル - 5 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 (1 H) - ピリドンと 1 - メチル - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 (1 H) - ピリドンの 73 : 27 混合物 (933 mg, 5.15 mmol) をテトラヒドロフラン (10.0 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で 1 規定塩酸 (10.0 mL) を加えた。同温度で 12 時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシアルデヒド (309 mg, 収率 45%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 3.65 (s, 3H), 6.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6, 9.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H).

工程 5

参考例 5 で得られる化合物 e と工程 4 で得られる 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドを用いて、実施例 30 と同様にして標記化合物 54 (47.2 mg, 収率 71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.52-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 496, 498.

【実施例 55】

【0190】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - { 4 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } = メタノン (化合物 55)

参考例 5 で得られる化合物 e と 2 - ヒドロキシピリジン - 5 - カルボキシアルデヒドを用いて、実施例 30 と同様にして標記化合物 55 (37.3 mg, 収率 97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 12.50 (br s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.51-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 482, 484.

【実施例 56】

【0191】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3

10

20

30

40

50

-イル] - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } = メタノン (化合物 5 6)

参考例 5 で得られる化合物 e と 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアリデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 6 (54.9 mg, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 469, 471.

【実施例 5 7】

【 0 1 9 2 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - [4 - (キノキサリン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 5 7)

参考例 5 で得られる化合物 e とキノキサリン - 2 - カルボキシアリデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 7 (57.0 mg, 収率 83%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 9.04 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.15-8.04 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 517, 519.

【実施例 5 8】

【 0 1 9 3 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - { 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } = メタノン (化合物 5 8)

参考例 5 で得られる化合物 e とテトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 8 (57.3 mg, 収率 91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.37-1.19 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 473, 475.

【実施例 5 9】

【 0 1 9 4 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - { 4 - [(1 , 1 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } = メタノン (化合物 5 9)

参考例 5 で得られる化合物 e と 1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン - 4 - カルバルデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 9 (41.8 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.14-2.89 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 521, 523.

【実施例 6 0】

【 0 1 9 5 】

4 - ({ 4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチル (化合物 6 0)

参考例 5 で得られる化合物 e と 1 - B o c - ピペリジン - 4 - カルボキシアリデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 5 8 (41.8 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.16-1.03 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 572, 574.

【実施例 6 1】

【0 1 9 6】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イル] - [4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 1 - イル] = メタノン (化合物 6 1)

実施例 6 0 で得られる化合物 6 0 (66.0 mg, 0.115 mmol) を 4 mol/L 塩酸 - 酢酸エチル溶液に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後に、クロロホルム/イソプロピルアルコール (6/1) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 99/1 95/5) で精製することにより、標記化合物 6 1 (34.1 mg, 収率63%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.12-1.54 (m, 4H), 1.18-1.29 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 472, 474.

【実施例 6 2】

【0 1 9 7】

1 - [4 - ({ 4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボニル]ピペラジン - 1 - イル } メチル)ピペリジン - 1 - イル] エタノン (化合物 6 2)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 (50.0 mg, 0.106 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、ピリジン (17.0 mL, 0.211 mmol) およびアセチルクロリド (10.0 mL, 0.139 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合液を珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 99/1 97/3) で精製することにより標記化合物 6 2 (47.4 mg, 収率 87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 5H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 5H), 2.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.16-1.03 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 514, 516.

【実施例 6 3】

【0 1 9 8】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル]メチル }ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 6 3)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 とメタンサルホニルクロリドを用いて、実施例 6 2 と同様にして標記化合物 6 3 (17.3 mg, 収率48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 550, 552.

【実施例 6 4】

10

20

30

40

50

【 0 1 9 9 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [1 - (モルホリノスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 6 4)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 とモルホリン - 4 - スルホニルクロリドを用いて、実施例 6 2 と同様にして標記化合物 6 4 (22.7 mg, 収率34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 10H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 621, 623, 625.

10

【 実施例 6 5 】

【 0 2 0 0 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 6 5)

実施例 6 1 で得られる化合物 6 1 と 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - スルホニルクロリドを用いて、実施例 6 2 と同様にして標記化合物 6 5 (66.0 mg, 収率99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.41 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 631, 633.

20

【 実施例 6 6 】

【 0 2 0 1 】

4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] - N - [(6 - トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (化合物 6 6)

参考例 5 で得られる化合物 e と 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸を用いて、実施例 3 1 と同様にして標記化合物 6 6 (46.3 mg, 収率21%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 563, 565.

30

【 実施例 6 7 】

【 0 2 0 2 】

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] エチル } ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 6 7)

参考例 5 で得られる化合物 e (95.0 mg, 0.253 mmol) を、ジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、氷冷下、1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] エタノン (53.0 mg, 0.280 mmol)、トリエチルアミン (70 mL, 0.502 mmol) および四塩化チタン (1 mol/Lジクロロメタン溶液) (130 mL, 0.130 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (107 mg, 0.505 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1 97 / 3) で精製することにより標記化合物 6 7 (46.3 mg, 収率33%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H),

40

50

7.87 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.61 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.66-2.40 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 548, 550, 552.

【実施例 68】

【0203】

[1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 68)

実施例 52 で得られる化合物 52 とメチルボロン酸を用いて、実施例 8 と同様にして標記化合物 68 (42.8 mg, 収率 89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 514, 516.

【実施例 69】

【0204】

[1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - シクロプロピル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 69)

実施例 52 で得られる化合物 52 と 2 - シクロプロピル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 8 と同様にして標記化合物 69 (8.2 mg, 収率 16%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.56-2.50 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 540, 542.

【実施例 70】

【0205】

[1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - (1 - エトキシビニル) - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 3 - イル] - (4 - { [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 70)

実施例 52 で得られる化合物 52 (46.1 mg, 0.0862 mmol) をトルエン (1.0 mL) に溶解し、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (35.0 mL, 0.104 mmol) およびジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (6.0 mg, 0.0085 mmol) を加え、2 時間還流した。反応終了後、室温まで放冷し、混合物にフッ化カリウム水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した後、セライトを通して濾過した。濾液に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。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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1 95 / 5) で精製することにより標記化合物 70 を得た (20.9 mg, 収率 43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.35 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 570, 572.

【実施例 71】

10

20

30

40

50

【 0 2 0 6 】

1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル] エタノン (化合物 7 1)

実施例 7 0 で得られる化合物 7 0 を用いて、実施例 6 1 と同様にして標記化合物 7 1 (10.1 mg, 収率53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 542, 544.

10

【 実施例 7 2 】

【 0 2 0 7 】

4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルバモイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチル (化合物 7 2)

参考例 4 で得られる化合物 d と t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 3 1 と同様にして標記化合物 7 2 (280 mg, 収率58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ,): 8.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 3.58-3.53 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 490, 492.

20

【 実施例 7 3 】

【 0 2 0 8 】

N - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 4 - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキサミド (化合物 7 3)

工程 1

実施例 7 2 で得られる化合物 7 2 を用いて、実施例 6 1 と同様にして N - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (81.3 mg, 収率36%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.00-2.95 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390, 392.

30

工程 2

工程 1 で得られる N - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミドと 3 - クロロメチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンを用いて、実施例 2 4 の工程 2 と同様にして標記化合物 7 3 (27.5 mg, 収率49%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 ,): 8.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 549, 551.

40

【 実施例 7 4 】

【 0 2 0 9 】

4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチル (化合物 7 4)

参考例 4 で得られる化合物 d と t e r t - ブチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボ

50

キシラートを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 74 (474 mg, 収率99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.16-3.85 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 489, 491.

【実施例 75】

【0210】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-(2-メチル-4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン-1-イル) = メタノン (化合物 75)

工程 1

実施例 74 で得られる化合物 74 を用いて、実施例 61 と同様にして [7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-(2-メチルピペラジン-1-イル) = メタノン (474 mg, 収率99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 389, 391.

工程 2

工程 1 で得られる [7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-(2-メチルピペラジン-1-イル) = メタノンと 6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒドを用いて、実施例 30 と同様にして標記化合物 75 (41.7 mg, 収率59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 548, 550, 552.

【実施例 76】

【0211】

4-[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (化合物 76)

参考例 4 で得られる化合物 d と tert-ブチル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例 25 と同様にして標記化合物 76 (469 mg, 収率98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.45-3.11 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 489, 491.

【実施例 77】

【0212】

[7-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-(3-メチル-4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン-1-イル) = メタノン (化合物 77)

工程 1

実施例 76 で得られる化合物 76 を用いて、実施例 61 と同様にして [7-クロロ-1

10

20

30

40

50

- (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (474 mg, 収率99%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.33-4.14 (m, 1H), 3.24-2.61 (m, 6H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 389, 391.

工程 2

工程 1 で得られる [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) = メタノンと 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドを用いて、実施例 3 0 と同様にして標記化合物 7 7 (69.1 mg, 収率69%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 8.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 548, 550.

【実施例 7 8】

【 0 2 1 3】

4 - [7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボニル] - 1 - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - オキシド (化合物 7 8)

実施例 5 2 で得られる化合物 5 2 (50.0 mg, 0.0936 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、m - クロロ過安息香酸 (25.0 mg, 0.145 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合液を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1 90 / 10) で精製することにより標記化合物 7 8 (40.6 mg, 収率79%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 550, 552.

【実施例 7 9】

【 0 2 1 4】

錠剤 (化合物 5 2)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 5 2、4 0 g、乳糖 2 8 6 . 8 g および馬鈴薯澱粉 6 0 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 1 0 % 水溶液 1 2 0 g を加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1 . 2 g を加えて混合し、径 8 m m の杵をもった打錠機 (菊水社製 R T - 1 5 型) で打錠を行って、錠剤 (1 錠あたり活性成分 2 0 m g を含有する) を得る。

処方	化合物 5 2	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	m g
		2 0 0	m g

【実施例 8 0】

【 0 2 1 5】

10

20

30

40

50

注射剤（化合物 5 2）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 5 2、1 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 7 に調整した後、注射用蒸留水で全量を 1 0 0 0 mL とする。得られた混合液をガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤（1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 5 2	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		<hr/>	
		2 . 0 0	m L

10

[参考例 1]

[4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - (1 H - インドール - 3 - イル) = メタノン (化合物 a)

インドール - 3 - カルボン酸と 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピペラジンを用いて、実施例 2 5 と同様にして標記化合物 a (1.47 g, 収率 89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.63 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 388, 390$.

20

[参考例 2]

1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (化合物 b)

工程 1

インドール - 3 - カルボン酸メチルと 4 - ヨードアニソールを用いて、実施例 1 と同様にして 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (16.0 g, 収率 99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.26-8.22 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

工程 2

工程 1 で得られる 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルを用いて、実施例 1 6 と同様にして化合物 b (2.10 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 8.33-8.28 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 268$.

30

[参考例 3]

[1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] (ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 c)

実施例 2 5 で得られる化合物 2 5 を用いて、実施例 6 1 と同様にして化合物 c (98.9 mg, 収率 99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7.79-7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 336$.

40

[参考例 4]

7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (化合物 d)

工程 1

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、67 巻、p. 2345 (2002 年) 記載の方法で得られる 7 - クロロ - 6 - アザインドールと 4 - クロロ - ヨードベンゼンを用い、実施例 1 と同様にして 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H -

50

ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (1.94 g, 収率58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.08 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 263, 265, 267.

工程 2

工程 1 で得られる 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (83.0 mg, 0.315 mmol) を DMF (1.0 mL) に溶解し、N - ヨードスクシンイミド (N I S) (78.0 mg, 0.347 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に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。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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 70 / 30) で精製することにより 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (106 mg, 収率 86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H).

工程 3

工程 2 で得られる 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (2.45 g, 6.37 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、メタノール (30 mL)、酢酸パラジウム (135 mg, 0.636 mmol)、1, 3 - ビス (ジフェニルフォスフィノ) プロパン (262 mg, 0.636 mmol) および炭酸カリウム (1.05 g, 7.61 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、60 で 1 時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷した後、反応液をセライトを通して濾過し、濾液に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。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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 70 / 30) で精製することにより 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル (1.79 g, 収率 89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

工程 4

工程 3 で得られる 7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルを用い、実施例 1 6 と同様にして標記化合物 d (1.68 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 307, 309, 311.

[参考例 5]

[7 - クロロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] (ピペラジン - 1 - イル) = メタノン (化合物 e)

実施例 4 7 で得られる化合物 4 7 を用いて、実施例 6 1 と同様にして化合物 e (1.5 8 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375, 377, 379.

【 産業上の利用可能性 】

【 0 2 1 6 】

本発明により、ヘッジホッグシグナル阻害剤及びヘッジホッグシグナル阻害作用を有し、癌の治療および/または予防剤などとして有用な新規な縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することができる。

