

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2011/019060 A1

(43) 国際公開日

2011年2月17日(17.02.2011)

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 209/42 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 491/052 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/063655

(22) 国際出願日: 2010年8月11日(11.08.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-187173 2009年8月12日(12.08.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 菅原 正森 (SUGAWARA, Masamori) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). 檀上 友浩 (DANJO, Tomohiro) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka

(JP). 澤田 貴史 (SAWADA, Takashi) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). 石田 広志 (ISHIDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). 佐久 磨 (SAKU, Osamu) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). 市岡 真季 (ICHIOKA, Maki) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). 上坂 範明 (UESAKA, Noriaki) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP). ▲藤▼▲原▼ 克昭 (FUJIWARA, Katsuaki) [JP/JP]; 〒5908554 大阪府堺市堺区高須町一丁目1番53号 協和発酵キリン株式会社 合成技術研究所内 Osaka (JP). 藤原裕明 (FUJIHARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒4118731 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 Shizuoka (JP).

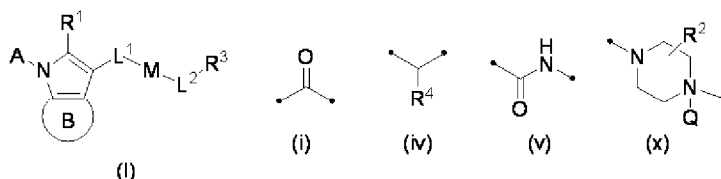
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

[続葉有]

(54) Title: HEDGEHOG SIGNAL INHIBITOR

(54) 発明の名称: ヘッジホッグシグナル阻害剤



(57) Abstract: Provided are a hedgehog signal inhibitor and the like that contain, as an active ingredient, either a condensed heterocyclic derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically permitted salt thereof. In formula (I), R¹ represents a hydrogen atom or the like; R³ represents a lower alkyl or the like that may have a substituent; A represents a cycloalkyl or the like that may have a substituent; B represents a five- or six-membered nonaromatic carbon ring or the like that goes together with the -C=C- of the neighboring pyrrole ring and may have a substituent; L¹ represents formula (i) or the like; L² represents formula (iv) (in which R⁴ represents a hydrogen atom or the like), formula (v), or the like; and M represents formula (x) (in which R² represents a hydrogen atom or the like; if L² represents formula (v) or the like then Q does not exist; and if L² represents formula (iv) then Q either does not exist or represents an oxygen atom) or the like.

(57) 要約: 下記一般式(I) [式(I)中、R¹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、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(iv) (式中、R⁴は、水素原子などを表す) または式(v)などを表し、Mは式(x) (式中、R²は水素原子などを表し、L²が式(v)などであるとき、Qは存在せず、L²が式(iv)であるとき、Qは存在しないか、または酸素原子を表す) などを表す] 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。

WO 2011/019060 A1



LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ヘッジホッグシグナル阻害剤

技術分野

[0001] 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、耐性腫瘍が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、この様な問題を改善した新規抗腫瘍剤が求められている。

[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ムー

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、ヘッジホッグシグナルが、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の発現亢進等のヘッジホッグシグナルの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・ユナイティッド・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 (2007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ヘッジホッグシグナルの亢進が認められ、転移能との相関があることが報告されている [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ことが報告されている [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ことが報告されている [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TF-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) ; 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ことが報告されている [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癌組織だけでなく、乾癬 (psoriasis) の皮膚組織においても亢

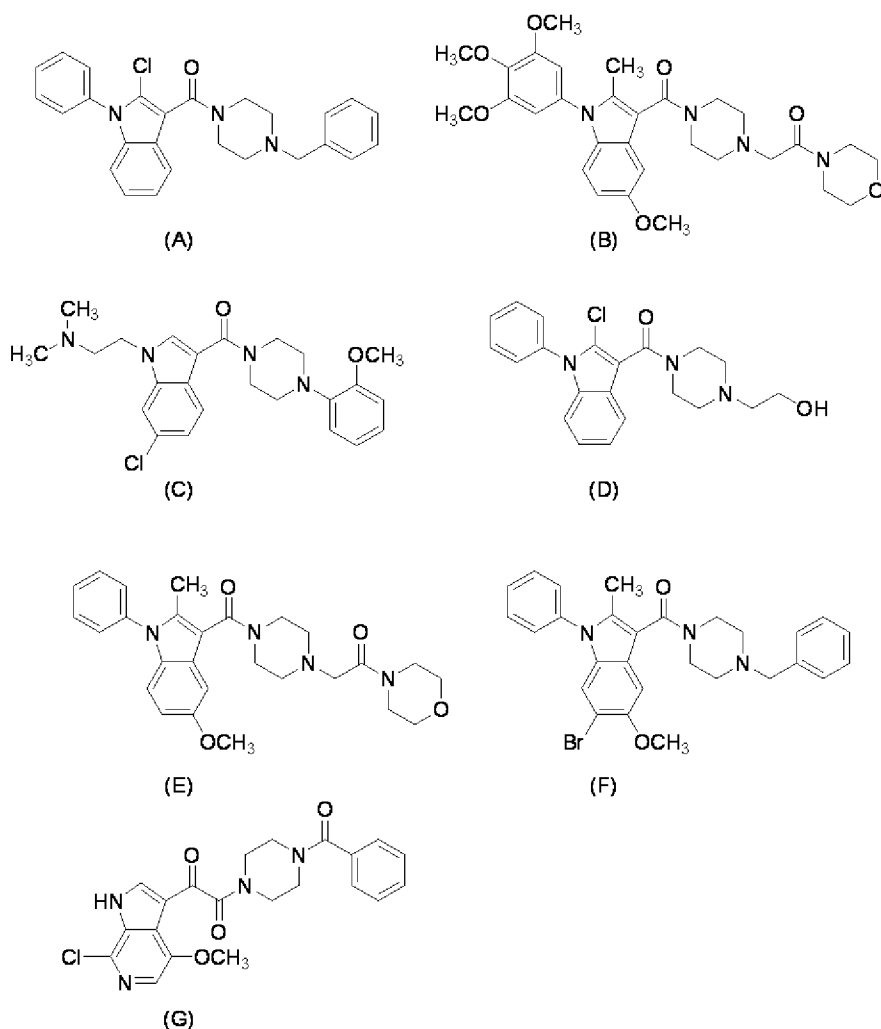
進しており、cyclopamineの塗布によって症状が改善する [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ダーマトロジー (British Journal of Dermatology)、第154巻、p. 619 (2006年) ; ダーマトロジー (Dermatology)、第209巻、p. 126 (2004年)]。このことからヘッジホッグシグナル阻害剤は乾癬の治療剤としても有用であると考えられる。また、変形性関節症 (osteoarthritis) の患者組織においても、ヘッジホッグシグナルの亢進が見られ、シグナル阻害剤の添加によって変形性関節症関連因子の発現が抑制されることが報告されている。このことからヘッジホッグシグナル阻害剤は変形性関節症の治療薬としても有用であると考えられる [ネイチャー・メディシン (Nature Medicine)、第15巻、p. 1421 (2009年)]。

[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)、ビアリアル誘導体 (特許文献3など参照)、フタラジン誘導体 (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。

[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)、化合物 (F) (非特許文献1)、および特許文献13に記載の化合物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14参照) などが知られている。

[0006]

[化1]



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
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

特許文献13：国際公開第01/43746号パンフレット

特許文献14：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

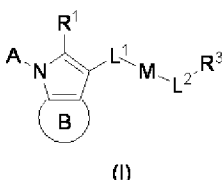
[0009] 本発明の目的は、縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するヘッジホッグシグナル阻害剤などを提供することにある。また、別の目的は、ヘッジホッグシグナル阻害作用を有し、例えば癌の治療および／または予防剤などとして有用な新規な縮環複素環誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、以下の（1）～（36）に関する。

（1）一般式（I）

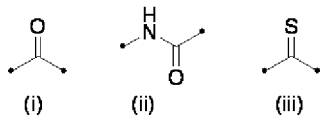
[0011] [化2]



[0012] [式中、R¹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、R³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

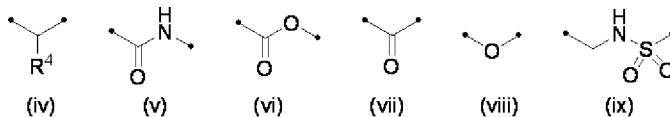
基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Aは、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Bは、隣接するピロール環の-C=C-と一緒にあって、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族複素環を表し、L¹は式 (i)、(ii) または (iii)

[0013] [化3]



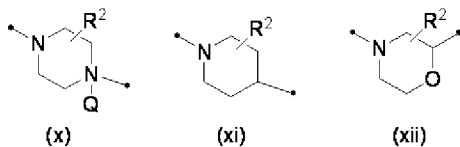
[0014] を表し、L²は式 (iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii) または (ix)

[0015] [化4]



[0016] (式中、R⁴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、Mは式 (x)、(xi) または (xii)

[0017] [化5]



[0018] (式中、R²は水素原子、ヒドロキシ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、
または、M-L²は式 (xiii)

[0019] [化6]



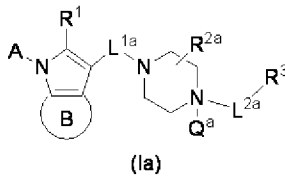
[0020] (式中、 R^2 は前記と同義である) を表し、

L^2 が式 (v)、(vi)、(vii)、(viii)または(ix)であるとき、Qは存在せず、

L^2 が式(iv)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。

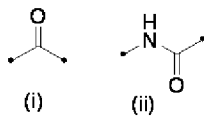
(2) 一般式 (Ia)

[0021] [化7]



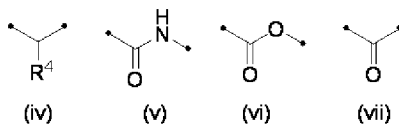
[0022] [式中、 R^1 、 R^3 、AおよびBは、それぞれ前記と同義であり、 R^{2a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 L^{1a} は式 (i) または (ii)

[0023] [化8]



[0024] を表し、 L^{2a} は式 (iv)、(v)、(vi) または (vii)

[0025] [化9]



[0026] (式中、 R^4 は前記と同義である) を表し、

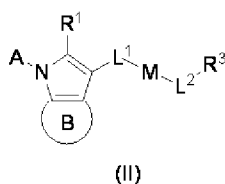
L^{2a} が式 (v)、(vi) または (vii) であるとき、 Q^a は存在せず、

L^{2a} が式 (iv) であるとき、 Q^a 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。

(3) 一般式 (II)

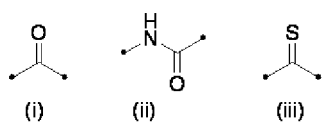
[0027]

[化10]



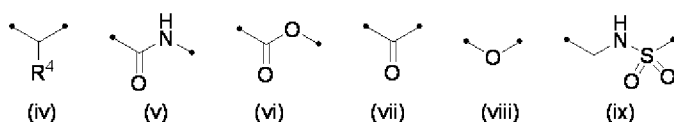
[0028] [式中、R¹は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、R³は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Aは、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Bは、隣接するピロール環の-C=C-と一緒にあって、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、L¹は式 (i)、(ii) または(iii)

[0029] [化11]



[0030] を表し、L²は式 (iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii) または(ix)

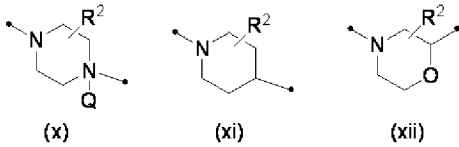
[0031] [化12]



[0032] (式中、R⁴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、Mは式(x)、(xi) または(xii)

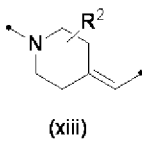
[0033]

[化13]



[0034] (式中、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ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、
 または、 $M-L^2$ は式(xiii)

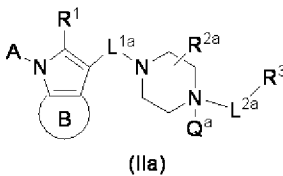
[0035] [化14]



[0036] (式中、 R^2 は前記と同義である) を表し、
 L^2 が式 (v)、(vi)、(vii)、(viii) または (ix) であるとき、 Q は存在せず、
 L^2 が式 (iv) 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。

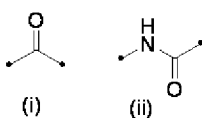
(4) 一般式 (IIa)

[0037] [化15]



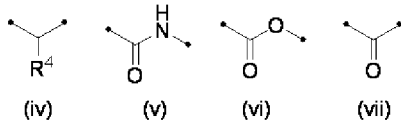
[0038] [式中、 R^1 、 R^3 、 A および B は、それぞれ前記と同義であり、 R^{2a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 L^{1a} は式 (i) または (ii)

[0039] [化16]



[0040] を表し、 L^{2a} は式 (iv)、(v)、(vi) または (vii)

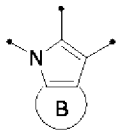
[0041] [化17]

[0042] (式中、 R^4 は前記と同義である) を表し、 L^{2a} が式 (v)、(vi) または (vii) であるとき、 Q^a は存在せず、 L^{2a} が式 (iv) であるとき、 Q^a は存在しないか、または酸素原子を表し、ただし、 B^a 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。

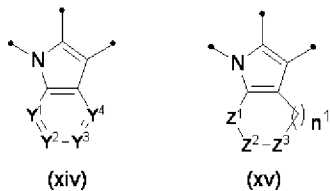
(5) 式(II) または(IIa) 中の基

[0043] [化18]



[0044] が式 (xiv) または (xv)

[0045] [化19]

[0046] [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、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよい芳香

族複素環基、置換基を有し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、

または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、または置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す)を表し、Z¹、Z²およびZ³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CR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸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、n¹は0~1の整数を表す]である(3)または(4)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。

[0047] (6) $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-CR^5=CR^{6A}-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R⁵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R⁶と同義である)である(5)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。

(7) $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-N=CR^{6A}-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R^{6A}、R^{6B}およびR^{6C}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^5=N-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R⁵は前記と同義であり、R^{6B}およびR^{6C}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^5=CR^{6A}-N=CR^{6C}-$ (R⁵は前記と同義であり、R^{6A}およびR^{6C}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、または $-CR^5=CR^{6A}-CR^{6B}=N-$ (R⁵は前記と同義であり、R^{6A}およびR^{6B}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)である(5)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) $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-CX=N-CH=CH-$ (式中、Xはハロゲンを表す)である(5)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。

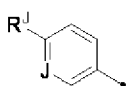
(9) $-Z^1-Z^2-Z^3-(CH_2)^{n^1}-$ が、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-CR^{7C}R^{8C}-$ (R^{7A}、R^{7B}およびR^{7C}はそれぞれ同一または異なって前記R⁷と同義であり、R^{8A}、R^{8B}およびR^{8C}はそれぞれ同一または異なって前記R⁸と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-CR^{7C}R^{8C}-CH_2-$ (R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8A}、R^{8B}およびR^{8C}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-O-CR^{7C}R^{8C}-CH_2-$ (R^{7A}、R^{7C}、R^{8A}およびR^{8C}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-O-CH_2-$ (R^{7A}、R^{7B}、R^{8A}およびR^{8B}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、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}はそれぞれ同一または異なって前記と同義である) である(5)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) 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(3)~(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) Aが式(xvi)

[0048] [化20]



(xvi)

[0049] (式中、R^Jはハロゲンまたはアルキルスルホニルを表し、JはCHまたはNを表す) である(3)~(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。

(12) L¹またはL^{1a}が式(i)である(3)~(11)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) L¹またはL^{1a}が式(ii)である(3)~(11)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) L²またはL^{2a}が式(iv)である(3)~(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) L²またはL^{2a}が式(iv)であり、QまたはQ^aが存在しない(3)~(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。

(16) L²またはL^{2a}がCH₂であり、QまたはQ^aが存在しない(3)~(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。

(17) L²またはL^{2a}が式(v)である(3)~(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。

(18) L²またはL^{2a}が式(vi)である(3)~(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。

(19) L²またはL^{2a}が式(vii)である(3)~(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。

(20) R¹が、水素原子である(3)～(19)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。

[0050] (21) R³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ある(3)～(20)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。

(22) R³が、置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(3)～(20)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。

(23) R³が、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である(3)～(20)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。

(24) (3)～(23)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。

(25) (3)～(23)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。

(26) (3)～(23)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Gli1の発現を抑制させる剤。

(27) (3)～(23)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。

(28) (3)～(23)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投与することを特徴とするヘッジホッグシグナルの阻害方法。

(29) (3)～(23)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投与することを特徴とするGli1の発現を抑制させる方法。

(30) (3)～(23)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投与することを特徴とする癌の治療および／または予防方法。

[0051] (31) ヘッジホッグシグナル阻害剤の製造のための(3)～(23)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の使用。

(32) Gli1の発現を抑制させる剤の製造のための(3)～(23)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の使用。

(33) 癌の治療および／または予防剤の製造のための(3)～(23)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の使用。

(34) ヘッジホッグシグナルの阻害に使用するための(3)～(23)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。

(35) Gli1の発現の抑制に使用するための(3)～(23)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。

(36) 癌の治療および／または予防に使用するための(3)～(23)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。

発明の効果

[0052] 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などが提供される。

発明を実施するための形態

[0053] 以下、一般式(1)で表される化合物を化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様である。

[0054] 一般式(1)、(1a)、(11)及び(11a)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、およびジ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。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一であっても異なってもよい。

[0055] 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。
- [0056] 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。
- [0057] 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。
- [0058] 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。
- [0059] 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、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2-ジヒドロピリジル、1,2-ジヒドロピリミジル、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-オキソーチオモルホリニル、1,1-ジオキソーチオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、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-2H-クロマニル、ジオキセパニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ

−1H−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、ジヒドロピラノピリジニルなどがあげられる。

[0060] 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、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、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、トリアゾロピリジニル、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。

[0061] 隣接するピロール環の-C=C-と一緒に表される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。

[0062] 隣接するピロール環の-C=C-と一緒に表される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。

[0063] 隣接するピロール環の-C=C-と一緒に表される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、ジヒドロチオフェン、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

、1,2-ジヒドロピリジン等のジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、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。

[0064] 隣接するピロール環の-C=C-と一緒に表される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の5または6員環の芳香族複素環などがあげられ、より具体的にはフラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、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。

[0065] ハロゲン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。

[0066] 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、C₃₋₈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C₆₋₁₄アリーール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、C₁₋₁₀アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシ、C₆₋₁₄アリーールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、C₂₋₁₁アルカノイルオキシ、C₇₋₁₅アロイルオキシ、C₁₋₁₀アルキルスルファニル、-NR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は同一または異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₄アリーール、芳香族複素環基、C₇₋₁₆アラルキル、C₂₋₁₁アルカノイル、C₇₋₁₅アロイル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルまたはC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニルを表す）、C₂₋₁₁アルカノイル、C₇₋₁₅アロイル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリーールオキシカルボニル、C₁₋₁₀アルキルカルバモイルおよびC₁₋₁₀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。

[0067] 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、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} アルキルスルファモイル、ヒドロキシ C_{1-10} アルキル、シアノ C_{3-8} シクロアルキル、シアノ C_{1-10} アルキルおよびアミノ 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。

[0068] 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、ジ 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。

- [0069] 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、
-NR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である）、
-C(=O)R¹¹（式中、R¹¹は、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)NR¹²R¹³（式中、R¹²およびR¹³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R¹²とR¹³が隣接する窒素原子と一緒にあって、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形成する）、
-SO₂R¹¹（式中、R¹¹は前記と同義である）、および
-SO₂NR¹²R¹³（式中、R¹²およびR¹³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。

[0070] 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、ピペリジノ、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。

[0071] 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} アリーロキシ；

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} アリーロキシカルボニル； 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。

[0072] 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。

[0073] 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。

[0074] 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。

[0075] 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炭素数3~8のシクロアルキルが例示される。

[0076] 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。

[0077] 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。

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] ハロゲンは、前記ハロゲンと同義である。

[0081] ヒドロキシ C_{1-10} アルキル、シアノ C_{1-10} アルキルおよびアミノ 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。

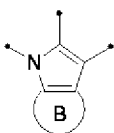
[0082] C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニルの C_{1-10} アルコキシの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示され、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニルの C_{2-10} アルケニル部分としては、例えば前記低級アルケニルの例示であげた基から水素原子を一つ除いた基が例示される。

[0083] シアノ C_{3-8} シクロアルキルの C_{3-8} シクロアルキル部分としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルから水素原子を一つ除いた基が例示される。

[0084] また、別の態様として、化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)の各基において、

- 1) R^1 としては、水素などが好ましい。
- 2) R^2 または R^{2a} としては、水素、メチルなどが好ましく、さらに水素が好ましい。
- 3) R^4 としては、水素、メチルなどが好ましく、さらに水素が好ましい。
- 4) R^5 としては、水素、メチル、フルオロ、クロロなどが好ましく、さらにクロロが好ましい。
- 5) 式(I)、(Ia)、(II)および(IIa)中の基

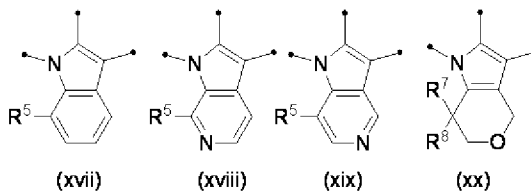
[0085] [化21]



[0086] としては、以下に示す式(xvii)、(xviii)、(xix)および(xx)

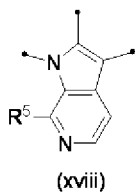
[0087]

[化22]



[0088] (式中、 R^5 、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である) などで表される基が好ましく、さらに式(xviii)

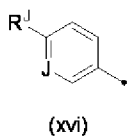
[0089] [化23]



[0090] (式中、 R^5 は前記と同義である) で表される基が好ましい。

6) Aとしては、式(xvi)

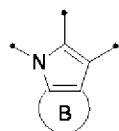
[0091] [化24]



[0092] (式中、 R^j およびJはそれぞれ前記と同義である) において、 R^j がフルオロ、クロロ、メタンスルホニルなどで表される基が好ましい。

[0093] さらに好ましくは、化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)において、上記1)~6)で表される、 R^1 、 R^2 または R^{2a} 、 R^4 、 R^5 、Aあるいは基

[0094] [化25]



[0095] を2つ、3つ、4つ、5つまたは6つ組み合わせた態様の化合物を用いることができる。

[0096] 化合物(I)、(Ia)、(II)、(IIa)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)、(II)、(IIa)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。

[0097] 次に化合物(I)の製造法について説明する。

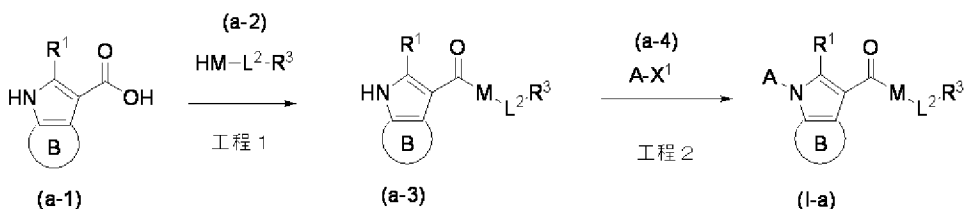
なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、または該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第3版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons Inc. (1999年) などに記載の方法] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることも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

化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0098] 製造法 1

化合物(I)のうち、L¹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。

[0099] [化26]



[0100] (式中、X¹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、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはB(OR¹⁸)(OR¹⁹) (式中、R¹⁸およびR¹⁹は、同一または異なって、水素原子、C₁₋₆アルキルを表すか、またはR¹⁸とR¹⁹が一緒になってC₁₋₆アルキレンなどを表す)などを表し、R¹、R³、L²、A、BおよびMはそれぞれ前記と同義である)

[0101] 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。

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・H₂O)、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)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。

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。

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。

[0102] 工程2

化合物(1-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°Cの間の温度で、5分間~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。

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)、ジ- μ -ヒドロキソビス[(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロリドなどがあげられ、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)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)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)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)などがあげられ、好ましくは2-ジシクロヘキ

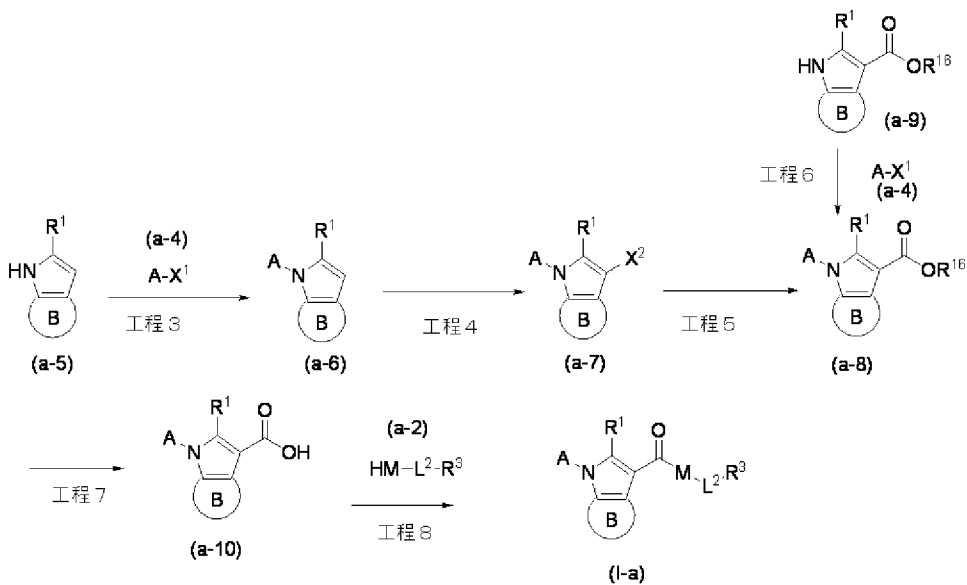
シルホスフィノ-2' - (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)などがあげられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、ヘキサンなどがあげられ、好ましくはTHF、1,4-ジオキサン、DMFなどがあげられる。

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。

[0103] 製造法2

化合物(I)のうち、L¹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。

[0104] [化27]



[0105] (式中、R¹⁶はC₁₋₁₀アルキルまたはC₇₋₁₆アラルキルなどを表し、X²は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、R¹、R³、A、B、L²、MおよびX¹はそれぞれ前記と同義である)

[0106] 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。

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。

[0107] 工程4

化合物(a-7)は、化合物(a-6)を用い、無溶媒でまたは溶媒中、1~200当量の、好ましくは1~5当量のハロゲン化剤と、-30°Cと150°C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。

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ブロミド、ピリジニウムトリブロミド、N-クロロスクシンイミド、N-ブ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。

[0108] 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R¹⁶OH（式中、R¹⁶は前記と同義である）および好ましくは1~100mol%のパラジウム触媒の存在下、必要により好ましくは1~100mol%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°C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。

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-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン(DBU)、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。

[0109] 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。

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・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー・オブ・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。

[0110] 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 (JohnWiley & 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。

例えば、R¹⁶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°Cと用いる溶媒の沸点の間の温度で、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。

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。

また、化合物(a-10)は、R¹⁶がtert-ブチルである化合物(a-8)を、例えば無

溶媒でまたは溶媒中、1当量～大過剰量の酸で、 -30°C と 100°C 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。

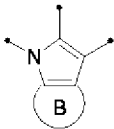
[0111] 工程8

化合物(1-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。

[0112] 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

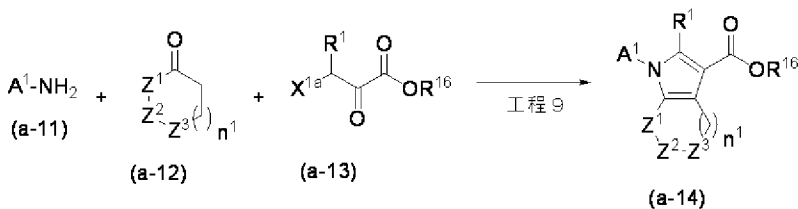
[0113] [化28]



[0114] が式(xv)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。

。

[0115] [化29]



[0116] (式中、A¹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、X^{1a}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、R¹、R¹⁶、Z¹、Z²、Z³およびn¹はそれぞれ前記と同義である)

[0117] 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、チャイニーズ・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。

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°Cと100°C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。

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。

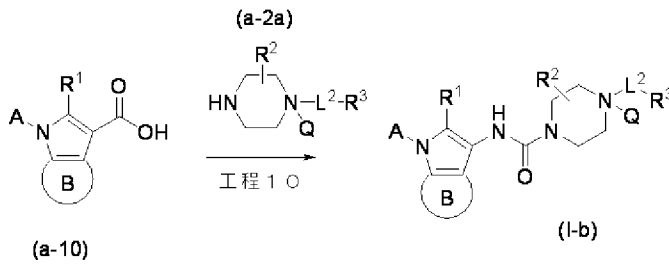
化合物(a-13)は、市販品として得られるか、あるいは公知の方法 [例えば、実験化学講座、第4版、19巻、p. 416、丸善株式会社 (1992) など] またはそれらに準じて得ることができる。

[0118] 製造法4

化合物(I)のうち、L¹が式(ii)でありMが式(x)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。

[0119]

[化30]

[0120] (式中、R¹、R²、R³、A、B、L²およびQは、それぞれ前記と同義である)

[0121] 工程10

化合物(l-b)は、化合物(a-10)を、1当量～大過剰量の化合物(a-2a)と、溶媒中、0℃と150℃の間の温度で、好ましくは1当量～大過剰量のアジド化剤と、必要により1当量～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。

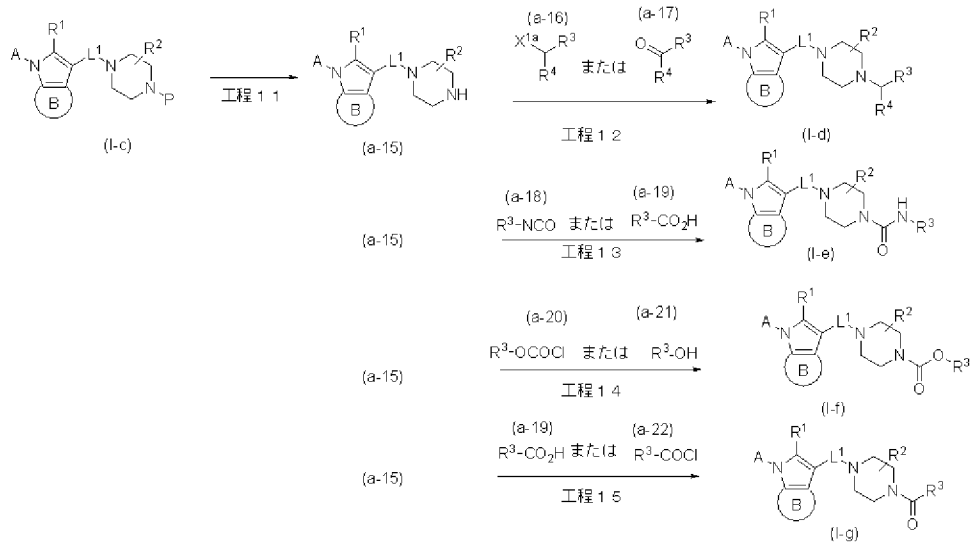
アジド化剤としては、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DME、ベンゼン、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0122] 製造法5

化合物(l)のうち、L²が式(iv)であり、Mが(x)であり、Qが存在しない化合物(l-d)、L²が式(v)であり、Mが(x)であり、Qが存在しない化合物(l-e)、L²が式(vi)であり、Mが(x)であり、Qが存在しない化合物(l-f)、およびL²が式(vii)であり、Mが(x)であり、Qが存在しない化合物(l-g)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0123]

[化31]



[0124] (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X^{Ia}はそれぞれ前記と同義である)

[0125] 工程11

化合物(a-15)は、製造法1、2、4または後述の製造法17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・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 (JohnWiley & 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。

化合物(a-15)は、Pがtert-ブチルカーバマート基である化合物(I-c)を、例えば無溶媒または溶媒中、1当量~大過剰量の酸で、-30°Cと100°C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。

[0126] 工程12

化合物(l-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°C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。

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ルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBU、DMA P、水素化ナトリウムなどがあげられる。添加剤としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナト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。

また別法として、化合物(l-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、さらに必要に応じて塩基の存在下、-10°C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られることもできる。

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、p. 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。

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。塩基としては、トリエチルアミ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。

[0127] 工程13

化合物(l-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°C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。

化合物(a-18)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. 473、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、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。

また別法として、化合物(l-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。

[0128] 工程14

化合物(l-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°C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。

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、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)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。

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(l-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°C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。

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。

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。

[0129] 工程15

化合物(l-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。

また別法として、化合物(l-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°C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。

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。

[0130] 製造法6

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

[0131] [化32]



[0132] (式中、R¹、R²、R³、R⁴、A、BおよびL¹はそれぞれ前記と同義である)

[0133] 工程16

化合物(l-h)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得

られる化合物(1-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°Cと用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0°Cと50°Cの間の温度で、5分間~72時間処理することによって製造することができる。

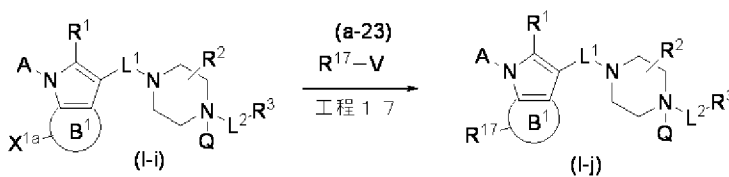
溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。好ましくは、ジクロロメタンなどがあげられる。

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。

[0134] 製造法7

化合物(1)のうち、Mが式(x)であり、Bが隣接するピロール環の-C=C-と一緒に、R¹⁷ (R¹⁷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)で置換された芳香族炭素環、またはR¹⁷ (R¹⁷は前記と同義である)で置換された芳香族複素環を表す化合物(1-j)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0135] [化33]



[0136] (式中、B¹は隣接するピロール環の-C=C-と一緒に形成された、芳香族炭素環または芳香族複素環を表し、VはB(OR¹⁸)(OR¹⁹) (式中、R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ同一または異なって、前記と同義である) またはSnR²⁰R²¹R²² (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^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

[0137] 工程17

化合物(1-j)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(1-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°C 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。

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、p. 183、丸善株式会社 (2004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、トリ(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1~10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[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)などの市販試薬を用いることもできる。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、キシレン、酢酸エチル、ア

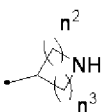
セトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

また、式(1-j)においてR¹⁷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(1-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）。

[0138] 製造法8

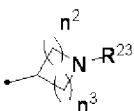
化合物(1)のうち、R³が式

[0139] [化34]



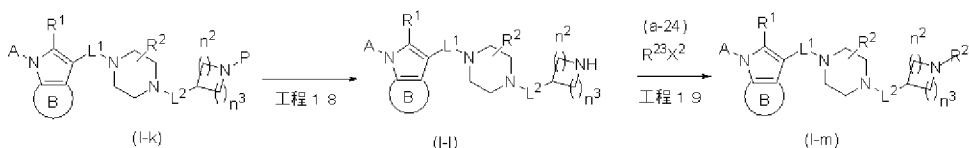
[0140] (式中、n²およびn³は、同一または異なって0~4の整数を表す。但し、n²とn³は同時に0にならない) であり、Mが式(x)である化合物(1-1)、およびR³が式

[0141] [化35]



[0142] (式中、R²³は-C(=O)R¹¹ (式中、R¹¹は前記と同義である)、-C(=O)NR¹²R¹³ (式中、R¹²およびR¹³は、それぞれ前記と同義である)、-SO₂R¹¹ (式中、R¹¹は前記と同義である)、または-SO₂NR¹²R¹³ (式中、R¹²およびR¹³は、それぞれ前記と同義である) であり、n²およびn³はそれぞれ前記と同義である) であり、Mが式(x)である化合物(1-m)は以下の工程に従い製造することもできる。

[0143] [化36]



[0144] (式中、R²³、n²、n³、R¹、R²、A、B、L¹、L²、PおよびX²はそれぞれ前記と同義である)

[0145] 工程18

化合物(1-1)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(1-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。

[0146] 工程19

化合物(1-m)は、上記工程18で得られる化合物(1-1)と、化合物(a-22)の代わりに化合物(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。

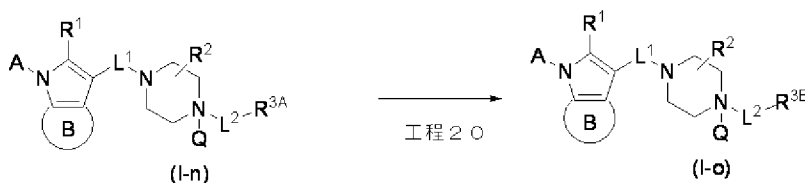
化合物(a-24)は市販品として得られるか、あるいは公知の方法〔新実験化学講座、第4版、14巻、p. 1106、丸善株式会社（1977年）など〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

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、DMAP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。

[0147] 製造法9

化合物(1)のうち、Mが式(x)であり、R³に-C(=O)NH₂を置換基として有する化合物(1-o)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0148] [化37]



[0149] (式中、R^{3A}はR³ (R³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R³ (R³は前記と同義である)のうち、-C(=O)NH₂基を置換基として有する基を表し、R¹、R²、A、B、L¹、L²およびQはそれぞれ前記と同義である)

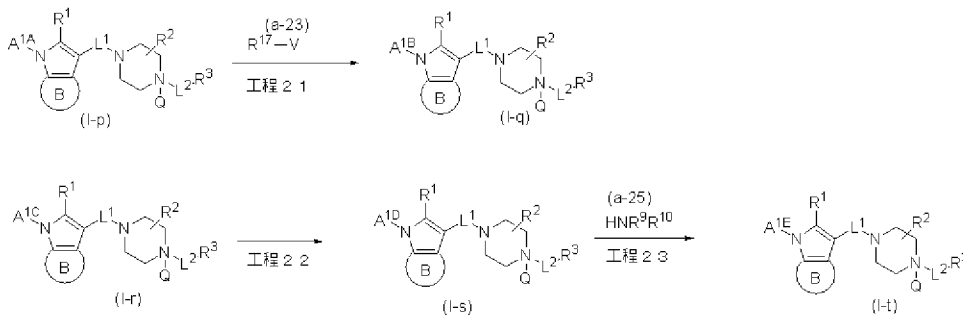
[0150] 工程20

化合物(1-o)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(1-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。

[0151] 製造法10

化合物(1)のうち、Mが式(x)であり、AがA¹ (A¹は前記と同義である)であり、A¹にR¹⁷ (R¹⁷は前記と同義である)を置換基として有する化合物(1-q)、Mが式(x)であり、A¹に-C(=O)OHを置換基として有する化合物(1-s)、およびA¹に-C(=O)NR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰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(1-t)は以下の工程に従い製造することもできる。

[0152] [化38]



[0153] (式中、A^{1A}はA¹ (A¹は前記と同義である)のうち、X^{1a} (X^{1a}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A¹ (A¹は前記と同義である)のうち、R¹⁷ (R¹⁷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A¹ (A¹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A¹ (A¹は前記と同義である)のうち、-CO₂Hを置換基として有する基を表し、A^{1E}はA¹ (A¹は前記と同義である)のうち、-C(=O)NR⁹R¹⁰ (R⁹およびR¹⁰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、R¹、R²、R³、R⁹、R¹⁰、R¹⁷、L¹、L²、B、VおよびQはそれぞれ前記と同義である)

[0154] 工程21

化合物(1-q)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(1-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。

。

[0155] 工程22

化合物(1-s)は、製造法1、2、4、5または後述の製造法17と同様の方法で得

られる化合物(l-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。

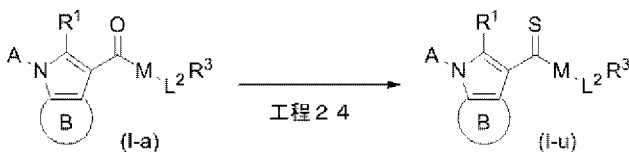
[0156] 工程23

化合物(l-t)は、上記工程22で得られる化合物(l-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。

[0157] 製造法11

化合物(l)のうち、L¹が式(iii)である化合物(l-u)は、以下の工程により製造することができる。

[0158] [化39]



[0159] (式中、R¹、R³、A、B、L²、およびMはそれぞれ前記と同義である)

[0160] 工程24

化合物(l-u)は、製造法1、2、5または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(l-a)を無溶媒または溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の硫化剤で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間処理することによって製造することができる。

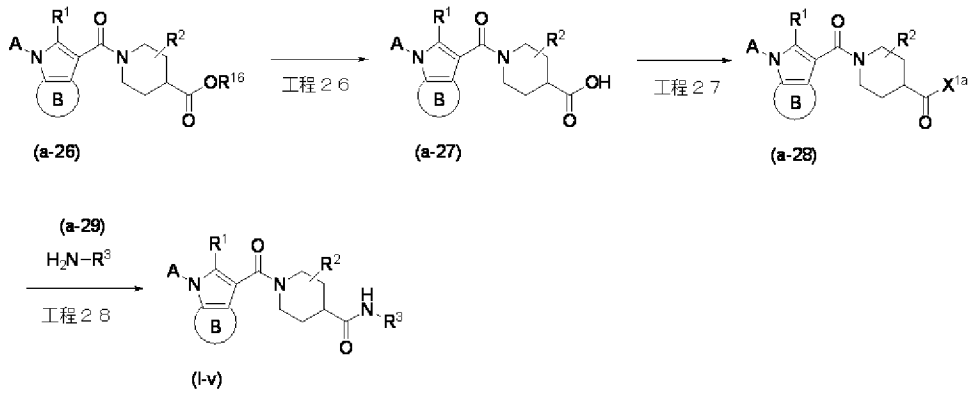
溶媒としてはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ピリジン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いられる。硫化剤としては、たとえば五硫化二リン、ローソン試薬などがあげられる。

[0161] 製造法12

化合物(l)のうち、L¹が式(i)、Mが式(xi)、L²が式(v)である化合物(l-v)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0162]

[化40]



[0163] (式中、R¹、R²、R³、R¹⁶、A、BおよびX^{1a}はそれぞれ前記と同義である)

[0164] 工程26

化合物(a-27)は、製造法1、2または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(a-26)を用い、上記製造法2の工程7と同様の方法により得ることができる。

[0165] 工程27

化合物(a-28)は、化合物(a-27)を用い、公知の方法〔例えば、実験化学講座、第4版、22巻、p. 115、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。

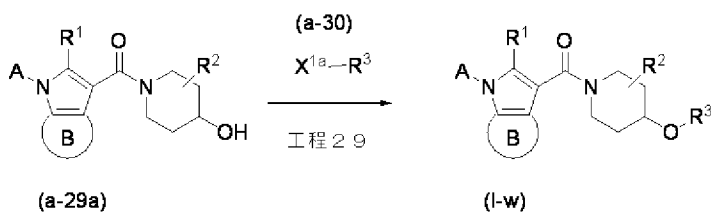
[0166] 工程28

化合物(I-v)は、化合物(a-22)の代わりに化合物(a-28)を用い、上記製造法5の工程15と同様の方法により製造することができる。

[0167] 製造法13

化合物(I)のうち、L¹が式(i)、Mが式(xi)、L²が式(viii)である化合物(I-w)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0168] [化41]



[0169] (式中、R¹、R²、R³、A、BおよびX^{1a}はそれぞれ前記と同義である)

[0170] 工程29

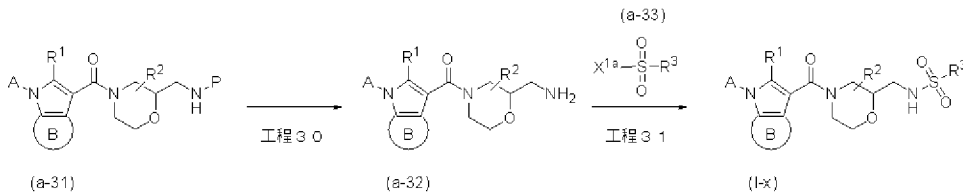
化合物(1-w)は、製造法1、2または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(a-29a)、および化合物(a-16)の代わりに化合物(a-30)を用いて、製造法5の工程12と同様の方法で製造することができる。

化合物(a-30)は市販品として得られるか、公知の方法〔例えば、実験化学講座、第4版、19巻、p. 363、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。

[0171] 製造法14

化合物(1)のうち、L¹が式(i)、Mが式(xii)、L²が式(ix)である化合物(1-x)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0172] [化42]



[0173] (式中、R¹、R²、R³、A、B、PおよびX^{1a}はそれぞれ前記と同義である)

[0174] 工程30

化合物(a-32)は、製造法1、2または後述の製造法17と同様の方法で得られる化合物(a-31)を用いて、製造法5の工程11と同様の方法により得ることができる。

[0175] 工程31

化合物(1-x)は、化合物(a-32)、および化合物(a-22)の代わりに化合物(a-33)を用いて、製造法5の工程15と同様の方法により製造することができる。

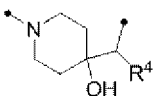
化合物(a-33)は市販品として得られるか、公知の方法〔新実験化学講座、第4版、14巻、p. 1106、丸善株式会社（1977年）など〕またはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0176] 製造法15

化合物(a-2)のうち、-M-L²-が式

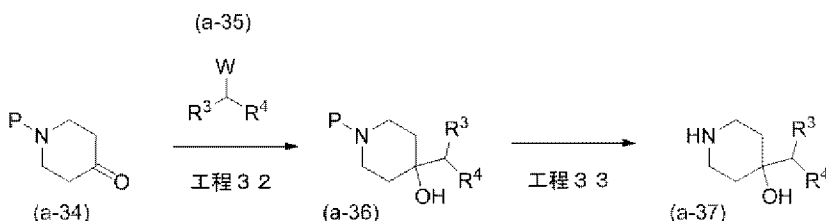
[0177]

[化43]

[0178] (式中、R⁴は前記と同義である)

で表される化合物(a-37)は、以下の方法によって製造することができる。

[0179] [化44]



[0180] (式中、WはLiまたはMgX²などを表し(X²は前記と同義である)、R³、R⁴およびPはそれぞれ前記と同義である)

[0181] 工程32

化合物(a-36)は、化合物(a-34)と化合物(a-35)を用いて、溶媒中、-78°Cから50°Cの間の温度で、5分間~72時間反応させることによって得ることができる。

溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、ヘキサンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

化合物(a-34)は市販品として得ることができる。

化合物(a-35)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、25巻、p. 9、p. 59、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。

[0182] 工程33

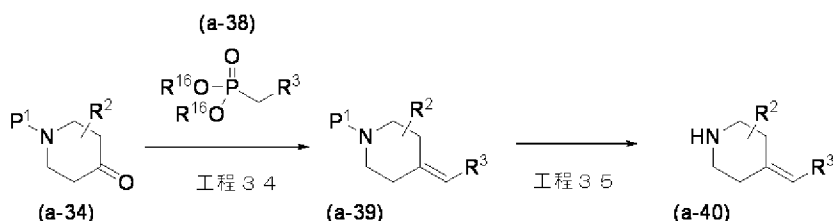
化合物(a-37)は、化合物(a-36)を用いて、製造法5の工程11と同様の方法により製造することができる。

[0183] 製造法16

化合物(a-2)のうち、-M-L²-が式(xiii)で表される化合物(a-40)は以下の方

法によって製造することができる。

[0184] [化45]



[0185] (式中、P¹は前記Pと同義であり、R²、R³およびR¹⁶はそれぞれ前記と同義である)

[0186] 工程34

化合物(a-39)は、化合物(a-34)を、1から10当量の塩基の存在下、1から10当量の化合物(a-38)と溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で反応させることにより得ることができる。

化合物(a-38)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. 231、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。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、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ルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピリジン、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、キシレン、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。

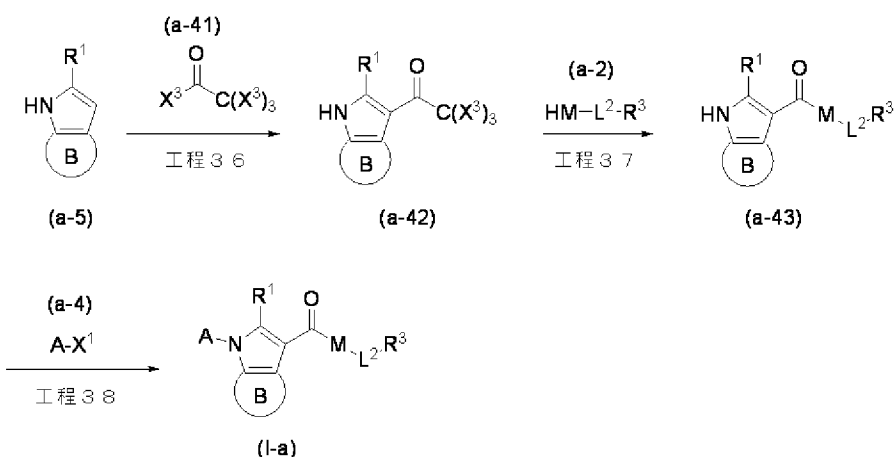
[0187] 工程35

化合物(a-40)は、化合物(a-39)を用いて、製造法5の工程11と同様の方法により製造することができる。

[0188] 製造法17

化合物(I-a)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0189] [化46]



[0190] (式中、X³は、塩素原子または臭素原子などを表し、R¹、R³、A、B、L²、X¹およびMはそれぞれ前記と同義である)

[0191] 工程36

化合物(a-42)は、化合物(a-5)を溶媒中、1~20当量の化合物(a-41)と、1~20当量のルイス酸の存在下、必要により1~10当量のイオン液体の存在下、-78℃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製造することができる。

化合物(a-41)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.115、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。

ルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム、塩化鉄、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化亜鉛などがあげられる。

イオン液体としては、例えば、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム クロリド、1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム ブロミド、1-メチル-3-プロピル-1H-イミダゾリウム ヨージド、1-ブチルピリジニウムテトラフルオロボラート、1-ブチル-4-メチルピリジニウムヘキサフルオロホスファート、1-メチル-1-プロピルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミドなどがあげられる。

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、THF、ジエチルエーテルなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0192] 工程37

化合物(a-43)は、化合物(a-42)を、好ましくは1~10当量の化合物(a-2)と好ましくは1~20当量の塩基の存在下、溶媒中、-10°C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。

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。

[0193] 工程38

化合物(l-a)は、化合物(a-43)を用い、上記製造法1の工程2と同様の方法により製造することができる。

[0194] 化合物(l)におけるR¹、R²、R³、L²、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。

[0195] 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。

[0196] 化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)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。

[0197] 化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)の塩を取得したいとき、化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)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)、(II)および(IIa)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。

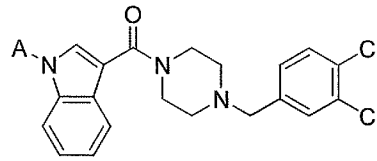
[0198] また、化合物(I)、(Ia)、(II)および(IIa)およびそれらの薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

[0199] 本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1表～第15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。

[0200]

[表1]

第1表

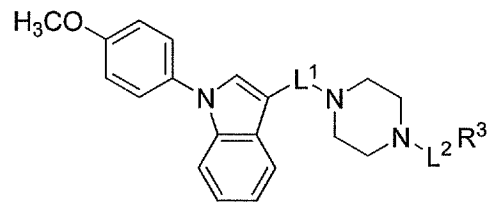


実施例番号	化合物番号	A	実施例番号	化合物番号	A
1	1		2	2	
3	3		4	4	
5	5		6	6	
7	7		8	8	
9	9		10	10	
11	11		12	12	
13	13		14	14	
15	15		16	16	
17	17		18	18	
19	19		20	20	
21	21		22	22	
23	23		24	24	

[0201]

[表2]

第2表

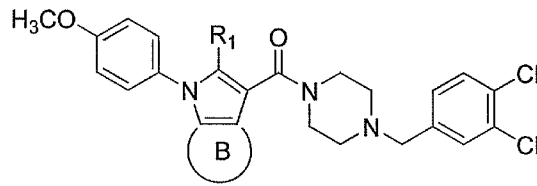


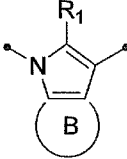
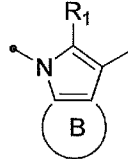
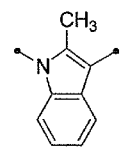
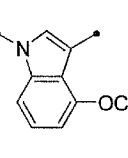
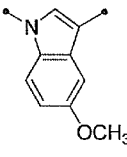
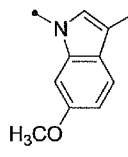
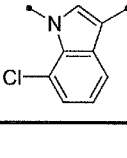
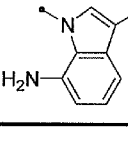
実施例番号	化合物番号	-L1-	-L2-	-R3
25	25			
26	26			
27	27			
28	28			
29	29			
30	30			
31	31			

[0202]

[表3]

第3表

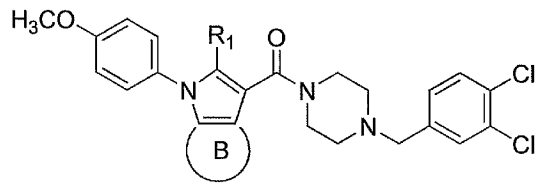


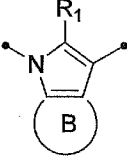
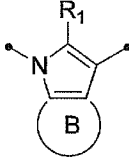
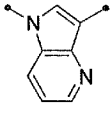
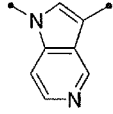
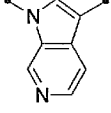
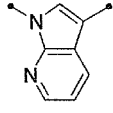
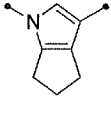
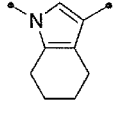
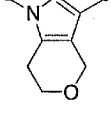
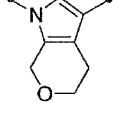
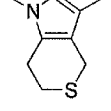
実施例番号	化合物番号		実施例番号	化合物番号	
32	32		33	33	
34	34		35	35	
36	36		37	37	

[0203]

[表4]

第4表

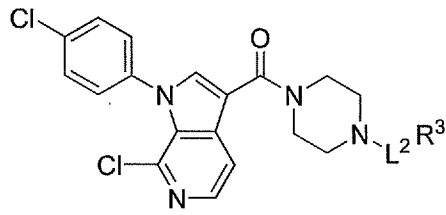


実施例番号	化合物番号		実施例番号	化合物番号	
38	38		39	39	
40	40		41	41	
42	42		43	43	
44	44		45	45	
46	46				

[0204]

[表5]

第5表



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		

[0205]

[表6]

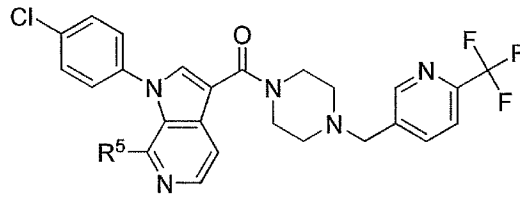
第5表 (つづき)

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

[0206]

[表7]

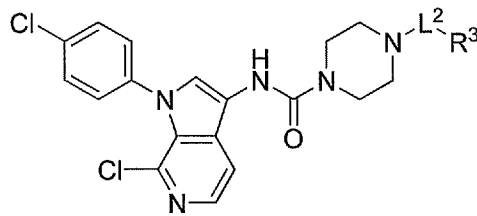
第6表



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	

[0207] [表8]

第7表

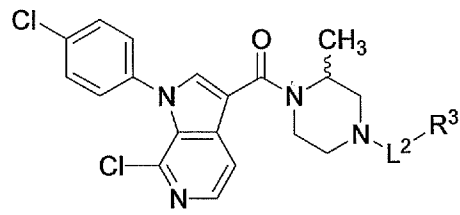


実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
72	72		
73	73		

[0208]

[表9]

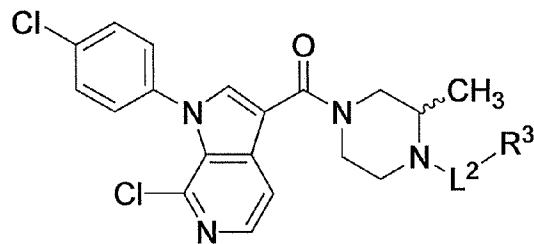
第8表



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

[0209] [表10]

第9表

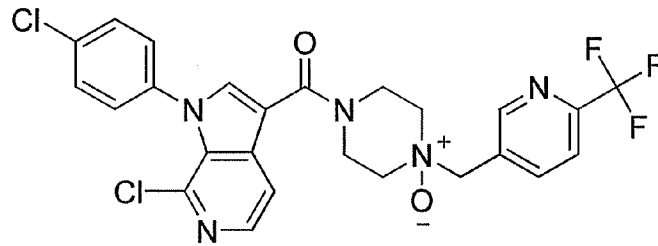


実施例番号	化合物番号	-L ² -	-R ³
76	76		
77	77		

[0210]

[表11]

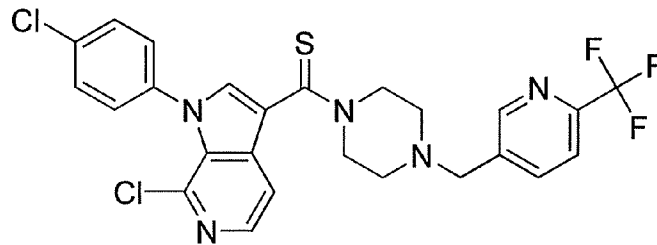
第10表



実施例番号	化合物番号
78	78

[0211] [表12]

第11表

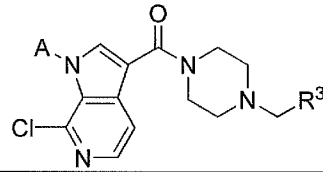


実施例番号	化合物番号
79	79

[0212]

[表13]

第 1 2 表



実施例番号	化合物番号	A	R ³	実施例番号	化合物番号	A	R ³
80	80			81	81		
82	82			83	83		
84	84			85	85		
86	86			87	87		
88	88			89	89		
90	90			91	91		
92	92			93	93		
94	94			95	95		
96	96			97	97		
98	98			99	99		

[0213]

[表14]

第12表 (つづき)

実施例番号	化合物番号	A	R ³	実施例番号	化合物番号	A	R ³
100	100			101	101		
102	102			103	103		
104	104			105	105		
106	106			107	107		
108	108			109	109		
110	110			111	111		
112	112			113	113		
114	114			115	115		
116	116			117	117		
118	118			119	119		
120	120			121	121		
122	122			123	123		

[0214]

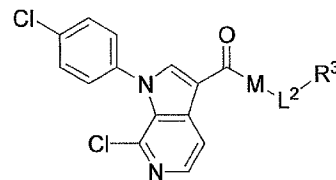
[表15]

第12表 (つづき)

実施例番号	化合物番号	A	R ³	実施例番号	化合物番号	A	R ³
124	124			125	125		
126	126			127	127		
128	128			129	129		
130	130						

[0215] [表16]

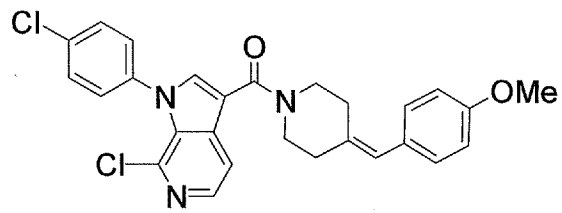
第13表



実施例番号	化合物番号	M	L ²	R ³	実施例番号	化合物番号	M	L ²	R ³
131	131				132	132			
133	133				134	134			
135	135				136	136			
137	137				138	138			
139	139				140	140			
141	141								

[0216] [表17]

第14表



実施例番号	化合物番号
142	142

[0217]

[表18]

第15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		6	f	
7	g		8	h	
9	i		10	j	
11	k		12	l	
13	m		14	n	
15	o				

[0218] 次に、代表的な化合物(l)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

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(TF-1) (ATCC番号 GRL-2003) 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。

[0219] 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 カタログ番号 11875-093）を使用した。1.8~2.2 x10⁵個/mLに調製したTF-1細胞をTC MICROWELL 96F plate（ナルジェン・ヌンク社 カタログ番号 167008）に90 μL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TF-1細胞に対して、最終濃度が30~34 μmol/Lのいずれか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10 μL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72時間培養した。最後にWST-1試薬〔4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate sodium salt〕（ロシュ・ダイアグノスティックス社、カタログ番号1644807）を10 μL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SPECTRAMax340PC（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、DMSOを添加して培養したウェルの値を100%とし、細胞を播種せずにDMSO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100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、77、82、83、85、86、88、90、95、98、100、101、102、103、104、105、106、107、111、112、117、119、120、122、123、126、127、129、130、131、134、136、138、139、141、および142は、30~34 μmol/Lの濃度で40%以上の増殖阻害率を示した。即ち、化合物(1)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(TF-1)に対して細胞増殖阻害活性を示した。ヒト急性骨髄性白血病細胞株(TF-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。以上の事から、化合物(1)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抑制を介して細胞増殖阻害活性を示すと考えられる。

[0220] 試験例2 ヒト大腸癌皮下移植マウスにおけるGli1発現抑制活性

ヒト大腸癌細胞株 (HT55) (ATCC番号 HTB-186) 皮下移植片に対する試験化合物のGli1 mRNA発現抑制活性を以下の方法で測定した。

- [0221] HT55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 カタログ番号 11875-093) を使用した。5~10 x10⁷個/mLに調製したHT55細胞をSCIDマウス (日本クレア株式会社) に0.1mLずつ皮下移植した。移植約10日後に5mg/mLに調整した試験化合物の0.5%メチルセルロース (MC) 水溶液、または0.5%MC水溶液をそれぞれ10mL/kg経口投与した。1日2回の頻度で計5回投与し、最終投与の4時間後に腫瘍を摘出した。TRIzol (インビトロジェン社、カタログ番号15596-018) を用い添付文書に準じて腫瘍組織からRNAを抽出した。一定量のRNAからSuperScript VIL0 cDNA Synthesis Kit (インビトロジェン社、カタログ番号 11754250) を用いてcDNA合成を行った。合成したcDNAを鋳型として、マウスGliあるいはマウスGAPDH mRNAを特異的に増幅するプライマー (The Journal of Urology Vol.177, 1179-1185)、Platinum SYBR Green qPCR SuperMix-UDG with ROX (インビトロジェン社、カタログ番号 11744-500) を加え、ABI PRISM 7000、7500、7900 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によって、各サンプル中のGli1、GAPDH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GAPDH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MC水溶液を投与した個体の腫瘍中の値を100%として、各試験化合物を投与した腫瘍サンプル中の相対量 (%) 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。本値が大きいほど腫瘍組織中でのマウスGli1発現抑制活性が強いことを示している。化合物52、54、67、82、88、90、95、101、102、103、105、111、112、117、119、122、126、127、および138は、50mg/kgの投与で5

0%以上のGli1発現抑制活性を示した。即ち、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はヒト大腸癌細胞株(HT55)移植片に対してGli1発現抑制活性を示すことが確かめられた。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。

[0222] 従って、化合物(I)またはその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、変形性関節症などの治療／予防剤として有用であると考えられた。

[0223] また、ヘッジホッグシグナルは主にヘッジホッグリガンドタンパク質や膜タンパク質スモースド(Smo)、ヘッジホッグリガンド受容体パッチド(Ptch)、細胞内タンパク質であるスーファー(SuFu)、転写調節因子グリ(Gli)によって調節されている。従って、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は上記のいずれかの因子を標的としていると考えられる。

[0224] 化合物(I)、(Ia)、(II)、(IIa)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。

[0225] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)、(Ia)、(II)、(IIa)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。

[0226] 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。

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。

[0227] 化合物(I)、(Ia)、(II)、(IIa)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。

[0228] 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 (1H 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

[0229] [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 (0.100 mg, 0.257 mmol) を、1,4-ジオキサソラン (1.0 mL) に溶解し、ヨードベンゼン (38.0 μ L, 0.339 mmol)、ヨウ化銅(I) (5.0 mg, 0.026 mmol)、リン酸三カリウム (110 mg, 0.519 mmol) および trans-1,2-ジアミノシクロヘキサノール (3.1 μ L, 0.026 mmol) 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（98.1 mg, 収率82%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

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

実施例 2

[0230] [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（90.7 mg, 収率71%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.79–7.70 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 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 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 0.7$ 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 494, 496.

実施例 3

[0231] [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。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 494, 496.

実施例 4

[0232] [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4 (7.4 mg, 収率6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500, 502.

実施例 5

[0233] 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。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 506, 508.

実施例 6

[0234] [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)

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→0／100）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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

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

実施例 7

[0235] [1- (4-ブロモフェニル) -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-ブ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7（357 mg，収率51%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 542, 544, 546.

実施例 8

[0236] [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-ジオキサソール水（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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 540, 542.

実施例 9

[0237] [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)

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-ジオキサボロランを用い、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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 504, 506

実施例 10

[0238] [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)

化合物aと4-ヨードトルエンを用い、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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 478, 480.

実施例 11

[0239] [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)

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11 (16.7 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 12

[0240] [1-(4-アミノフェニル)-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12)

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12 (30.9 mg, 収率25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 13

[0241] [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13)

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13 (112 mg, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 14

[0242] [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]-1H-インドール-3-イル} = メタノン (化合物14)

)

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14 (92.3 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 15

[0243] 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} ベンゾニトリル (化合物15)

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15 (439 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 16

[0244] 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} 安息香酸 (化合物16)

実施例15で得られる化合物15 (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16 (62.5 mg, 収率16%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 17

[0245] 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-インドル-1-イル} -N,N-ジメチルベンズアミド (化合物17)

実施例16で得られる化合物16 (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 (EDC·HCl) (34.0 mg, 0.177 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt·H₂O) (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時間撹拌した。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17 (40.0 mg, 収率84%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 18

[0246] [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] -1H-インドル-3-イル] =メタノン (化合物18)

化合物aと4-ブロモフェニル 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18 (65.2 mg, 収率47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 19

[0247] [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) -1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物19)

化合物aと2-ブ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19 (28.3 mg, 収率21%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

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

実施例 20

[0248] [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) -1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物20)

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20 (111 mg, 収率93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465, 467.

実施例 21

[0249] [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) -1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物21)

化合物aと5-ブロモ-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21 (21.2 mg, 収率17%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 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).

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

実施例 22

[0250] [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) -1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物22)

化合物aと5-ブ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22 (10.0 mg, 収率8%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466, 468.

実施例 23

[0251] (1-シクロヘキセニル-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23)

化合物a (126 mg, 0.325 mmol) をトルエン (1.0 mL) に溶解し、トリス (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-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (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-トリプロメ

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23 (23.0 mg, 収率23%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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, 2H), 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 468, 470.

実施例 24

[0252] (1-シクロヘキシル-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24)

工程1

実施例23で得られる化合物23 (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-1H-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 , δ): 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.

[0253] 工程2

工程1で得られる (1-シクロヘキシル-1H-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-ジクロロベンジルブロミド (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24 (4.8 mg, 収率57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 25

[0254] 4- [1- (4-メトキシフェニル) -1H-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25)

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)、EDC·HCl (108 mg, 0.563 mmol) およびHOBt·H₂O (87.0 mg, 0.569 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。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スラリーすることにより標記化合物25 (151 mg, 収率93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 26

[0255] 4- [1- (4-メトキシフェニル) -1H-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26)

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(DMAP) (4.0 mg, 0.036 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。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 (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 , δ): 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

[0256] 1- [4- [1- (4-メトキシフェニル) -1H-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 , δ): 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

[0257] [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) -1H-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 , δ): 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: [M + H]⁺ 508, 510.

実施例 29

[0258] [1-(4-メトキシフェニル)-1H-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-ブロモエチル)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。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 440.

実施例 30

[0259] [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)-1H-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 μL, 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 μL, 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。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.79–7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 3H), 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 31

[0260] 4- (3,4-ジクロロベンジル) -N- [1- (4-メトキシフェニル) -1H-インドール-3-イル] ピペラジン-1-カルボキサミド (化合物31)

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 μ L, 0.745 mmol) およびトリエチルアミン (110 μ L, 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31 (125 mg, 収率65%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 509, 511.

実施例 32

[0261] [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-1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物32)

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-1H-インドール-3-カルボン酸エチル (125 mg, 収率82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

[0262] 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-1H-インドール

ルー3-カルボン酸エチルを用いて、実施例16と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (64.8 mg, 収率59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 282.

[0263] 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-1H-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25と同様にして標記化合物32 (62.9 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 508, 510.

実施例 33

[0264] [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)-1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物33)

工程1

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)ピペラジンを用いて、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] - (4-メトキシ-1H-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 , δ): 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).

[0265] 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-1H-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33 (120 mg, 収率96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 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 34

[0266] [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) -1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物34)

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) ピペラジンを用いて、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] - (5-メトキシ-1H-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 , δ): 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.

[0267] 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-1H-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34 (82.3 mg, 収率94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 35

[0268] [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)-1H-インドール-3-イル] =メタノン (化合物35)

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) ピペラジンを用いて、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] - (6-メトキシ-1H-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 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 418, 420.

[0269] 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-1H-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35 (110 mg, 収率88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524, 526.

実施例 36

[0270] [7-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-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 36)

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25と同様にして(7-クロロ-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 (410 mg, 収率95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422, 424, 426.

工程2

工程1で得られる(7-クロロ-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36 (79.4 mg, 収率64%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 528, 530, 532.

実施例 37

[0271] [7-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-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 37)

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-1H-インドール (63.9 mg, 収
率60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

[0272] 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-1H-インドール (630 mg, 2.35 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミ
ド(NBS) (460 mg, 2.58 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-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-
7-ニトロ-1H-インドール (575 mg, 収率71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.90 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd,
 $J = 7.7, 0.9$ 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).

[0273] 工程3

工程2で得られる3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-7-ニトロ-1H-
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
ェニルホスフィノ)プロパン (136 mg, 0.330 mmol) および炭酸カリウム (2
75 mg, 1.99 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、100°C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)-1H-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 , δ): 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.

[0274] 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)-1H-インドール-3-カルボン酸-n-プロピルを用いて、実施例16と同様にして7-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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.

[0275] 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)-1H-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37 (21.7 mg, 収率46%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 38

[0276] [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

シフェニル) -1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物38)

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) -1H-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 , δ): 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).

[0277] 工程2

工程1で得られる1-(4-メトキシフェニル) -1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンを用い、実施例37の工程2と同様にして3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル) -1H-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 , δ): 8.60 (dd, $J = 4.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 1.1$ 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).

[0278] 工程3

工程2で得られる3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル) -1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンを用い、実施例37の工程3と同様にして1-(4-メトキシフェニル) -1H-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 , δ): 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).

[0279] 工程4

工程3で得られる1-(4-メトキシフェニル) -1H-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16と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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.

[0280] 工程5

工程4で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-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25と同様にして標記化合物38 (108 mg, 収率92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 39

[0281] [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)-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物39)

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)-1H-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 , δ): 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).

[0282] 工程2

工程1で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジンを用い、実施例37の工程2と同様にして3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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).

[0283] 工程3

工程2で得られる3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジンを用い、実施例37の工程3と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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, 2H), 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).

[0284] 工程4

工程3で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-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16と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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).

[0285] 工程5

工程4で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-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) ピペラジンを用いて、実施例25と同様にして標記化合物39 (28.0 mg, 収率81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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: [M + H]⁺ 495, 497, 499.

実施例 40

[0286] [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)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物40)

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)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (172 mg, 収率92%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 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).

[0287] 工程2

工程1で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを用い、実施例37の工程2と同様にして3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (143 mg, 収率88%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 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, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0288] 工程3

工程2で得られる3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを用い、実施例37の工程3と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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, 2H), 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).

[0289] 工程4

工程3で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-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)-1H-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 , δ): 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).

[0290] 工程5

工程4で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-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 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495, 497, 499.

実施例 41

[0291] [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)-1H-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-カルボン酸と1-(3,4-ジクロロベンジル) ピペラジンをを用い、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] - (1H-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 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 389, 391, 393.

[0292] 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] - (1H-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 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495, 497, 499.

実施例 42

[0293] [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] ピロール-3-イル] =メタノン (化合物42)

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、ブロモピルビン酸エチル (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、綿栓濾過し、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=9

0/10→70/30) で精製することにより、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 (147 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

[0294] 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 , δ): 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.

[0295] 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 , δ): 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

[0296] [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

シフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-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-メトキシシフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-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 , δ): 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).

[0297] 工程2

工程1で得られる1-(4-メトキシシフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-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-メトキシシフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-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 , δ): 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.

[0298] 工程3

工程2で得られる1-(4-メトキシシフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-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 , δ): 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, 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 498, 500.

実施例 44

[0299] [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44)

[0300] 工程1

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用い、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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.00-6.9
3 (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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.

[0301] 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-テトラヒドロピラノ [4,3-b]ピ
ロール-3-カルボン酸 (585 mg, 収率93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.45 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.01-6.9
5 (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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274.

[0302] 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25と同様にして標記化合物44 (90.1 mg, 収率98%
) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 45

[0303] [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45)

工程1

ジヒドロ-2H-ピラン-3-オンを用い、実施例42の工程1と同様にして1-(4-メトキシフェニル)-1,4,5,7-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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

[0304] 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16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 , δ): 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 : $[M - H]^-$ 272.

[0305] 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 , δ): 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).

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

実施例 46

[0306] [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。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

[0307] 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 , δ): 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).

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

[0308] 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 , δ): 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).

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

実施例 47

[0309] 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 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 475, 477, 479.

実施例 48

[0310] [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)ベンジルブロミドを用いて、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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 551, 553, 555.

実施例 49

[0311] [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。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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

[0312] 3-({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) ベンゾニトリル (化合物50)

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。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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

[0313] 3-({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) ベンズアミド (化合物51)

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°C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, δ): 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.

実施例 52

[0314] [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52)

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24の工程2と同様にして標記化合物52 (41.9 mg, 収率72%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 534, 536, 538.

実施例 53

[0315] [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53)

参考例5で得られる化合物eと6-メトキシピリジン-3-カルボキシアリドを用いて、実施例30と同様にして標記化合物53 (60.0 mg, 収率91%) を

得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

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

実施例 54

[0316] 5- ({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) -1-メチルピリジン-2(1H)-オン (化合物54)

工程1

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) および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-ジオキサラン-2-イル) ピリジン (4.27 g, 収率89%) を得た。

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

[0317] 工程2

工程1で得られる3- (1,3-ジオキサラン-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-ジオキサラン-2-イル)-1-メチルピリジニウム (1.85 g, 収率96%) を得た。

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

[0318] 工程3

工程2で得られるヨウ化3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1-メチルピリジニウム (1.85 g, 6.31 mmol) を水 (40 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、0°C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分間かけて滴下した。トルエン (65 mL) を加え、40°C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-ジオキサラン-2-イル)-2(1H)-ピリドンと1-メチル-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2(1H)-ピリドンの73:27混合物 (933 mg, 収率82%) を得た。

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

[0319] 工程4

工程3で得られる1-メチル-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2(1H)-ピリドンと1-メチル-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2(1H)-ピリドンの73:27混合物 (933 mg, 5.15 mmol) をTHF (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 , δ): 9.63 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6, 9.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

[0320] 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 , δ): 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

[0321] [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-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 , δ): 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

[0322] [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-1H-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56)

参考例5で得られる化合物eと1-メチル-1H-ピラゾール-4-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56 (54.9 mg, 収率88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 57

[0323] [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-(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57)

参考例5で得られる化合物eとキノキサリン-2-カルボキシアルデヒドを用いて、実施例30と同様にして標記化合物57 (57.0 mg, 収率83%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 58

[0324] [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- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物58)

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30と同様にして標記化合物58 (57.3 mg, 収率91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 59

[0325] [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-[(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-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59)

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30と同様にして標記化合物59 (41.8 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 60

[0326] 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-カルボン酸-tert-ブチル (化合物60)

参考例5で得られる化合物eと1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-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60 (41.8 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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: [M + H]⁺ 572, 574.

実施例 61

[0327] [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61)

実施例60で得られる化合物60 (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61 (34.1 mg, 収率63%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 472, 474.

実施例 62

[0328] 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62)

実施例61で得られる化合物61 (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 μL, 0.211 mmol) およびアセチルクロリド (10.0 μL, 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62 (47.4 mg, 収率87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 63

[0329] [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63)

実施例61で得られる化合物61とメタンサルホニルクロリドを用いて、実施例62と同様にして標記化合物63 (17.3 mg, 収率48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 64

[0330] [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-(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64)

実施例61で得られる化合物61とモルホリン-4-スルホニルクロリドを用いて、実施例62と同様にして標記化合物64 (22.7 mg, 収率34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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: [M + H]⁺ 621, 623, 625.

実施例 65

[0331] [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-(3,5-ジメチルイソキサゾール-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)ニメタン (化合物65)

実施例61で得られる化合物61と3,5-ジメチルイソキサゾール-4-スルホニルクロリドを用いて、実施例62と同様にして標記化合物65 (66.0 mg, 収率99%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 631, 633.

実施例 66

[0332] 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]-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66)

1-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジンの代わりに参考例5で得られる化合物eを用い、化合物bの代わりに6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を用いて、実施例31と同様にして標記化合物66 (46.3 mg, 収率21%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 563, 565.

実施例 67

[0333] [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- [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67)

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 μ L, 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 μ L, 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67 (46.3 mg, 収率33%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 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

[0334] [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。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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

[0335] [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。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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

[0336] [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 μL, 0.104 mmol) およびジクロロビス (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（2.0.9 mg, 収率43%）。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 570, 572.

実施例 71

[0337] 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) -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-7-イル] エタノン (化合物71)

実施例70で得られる化合物70を用いて、実施例61と同様にして標記化合物71 (10.1 mg, 収率53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

実施例 72

[0338] 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-カルバモイル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (化合物72)

参考例4で得られる化合物dとtert-ブチル-ピペラジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例31と同様にして標記化合物72 (280 mg, 収率58%) を得

た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

実施例 73

[0339] N- [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-カルボキサミド (化合物73)

工程1

実施例72で得られる化合物72を用いて、実施例61と同様にしてN- [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] 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 , δ): 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.

[0340] 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) -1H-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24の工程2と同様にして標記化合物73 (27.5 mg, 収率49%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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.

実施例 74

[0341] 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] -3-メチルピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (化合物74)

参考例4で得られる化合物dとtert-ブチル-3-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74 (474 mg, 収率99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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

[0342] [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 , δ): 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.

[0343] 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 , δ): 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

[0344] 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 , δ): 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

[0345] [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- (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, δ): 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.

[0346] 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] - (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30と同様にして標記化合物77 (69.1 mg, 収率69%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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 78

[0347] 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] -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78)

実施例52で得られる化合物52 (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78 (40.6 mg, 収率79%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 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 79

[0348] [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)メタンチオン (化合物79)

実施例52で得られる化合物52 (100 mg, 0.187 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (1 mL) に溶解し、ローソン試薬 (76.0 mg, 0.187 mmol) を加え、10分間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製した。得られた残渣にトルエン (750 μ L) およびヘキサン (750 μ L) を加え、室温で終夜攪拌した。析出した結晶を濾過乾燥することで標記化合物79 (50.9 mg, 収率50%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.70 (brs, 1H), 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 4.39–3.92 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.64–2.60 (m, 4H).

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

実施例 80

[0349] 5-(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)ピコリノニトリル (化合物80)

参考例5で得られる化合物eと5-(ブロモメチル)ピコリノニトリルを用いて、実施例24の工程2と同様にして標記化合物80 (24.4 mg, 収率33%) を得た。

。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.70 (s, 1H), 8.09 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H), 8.00–7.99 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.63–7.62 (m, 4H), 3.66–3.65 (m, 6H), 2.46–2.44 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 491, 493.

実施例 81

[0350] 5- ({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) ピコリンアミド (化合物81)

工程1

1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンと6-クロロピリジン-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4- [(6-クロロピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (1.45 g, 収率82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0351] 工程2

工程1で得られる4- [(6-クロロピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルとn-プロパノールを用いて、参考例4の工程3と同様にして、4- { [6- (プロポキシカルボニル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (805 mg, 収率63%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.92–1.79 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0352] 工程3

工程2で得られる4- { [6- (プロポキシカルボニル) ピリジン-3-イル

] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例61と同様にして5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピコリン酸プロピル (343 mg, 収率79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0353] 工程4

工程3で得られる5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピコリン酸プロピルと参考例4で得られる化合物dを用いて、実施例25と同様にして5- ([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) ピコリン酸プロピル (480 mg, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0354] 工程5

工程4で得られる5- ([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) ピコリン酸プロピルを用いて、実施例16と同様にして5- ([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) ピコリン酸 (443 mg, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.64 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.67

-7.60 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 6H), 2.53-2.49 (m, 4H).

[0355] 工程6

工程5で得られる5- ({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) ピコリン酸とアンモニア水を用いて、実施例25と同様にして標記化合物81 (12.0 mg, 収率40%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.53 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 5.55 (br s, 1H), 3.76 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H).

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

実施例 82

[0356] [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- (2-ヒドロキシピロパン-2-イル) 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82)

工程1

実施例81の工程2で得られる4- { [6- (プロポキシカルボニル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (805 mg, 2.22 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、氷冷下0.930 mol/LメチルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (5.95 mL, 5.54 mmol) を加えた。室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。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で精製することにより、4- { [6- (2-ヒドロキシピロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (305 mg, 収率41%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.54 (s, 6H), 1

.45 (s, 9H).

[0357] 工程2

工程1で得られる4- { [6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例61と同様にして2- [5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール (151 mg, 収率72%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.89 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.54 (s, 6H).

[0358] 工程3

工程2で得られる2- [5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オールと参考例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82 (25.7 mg, 収率60%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.40 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 5H), 5.18 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.43 (s, 6H).
ESIMS m/z: [M + H]⁺ 524.

実施例 83

[0359] [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- { [5-クロロ-6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) 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83)

工程1

(5,6-ジクロロピリジン-3-イル) メタノール (2.01 g, 11.3 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、0°Cでトリエチルアミン (2.40 mL, 17.2 mmol) とメタンスルホニルクロリド (1.30 mL, 16.8 mmol) を加え、0°Cで2時間攪拌した。反応液に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、(5,6-ジクロロピリジン-3-イル) メチルメタンスルホナート

(2.89 g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0360] 工程2

工程1で得られる(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホナート(2.89 g, 11.3 mmol)をアセトニトリル(74 mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(3.90 mL, 22.4 mmol)と1-tert-(ブトキシカルボニル)ピペラジン(3.27 g, 17.6 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に1 mol/L水酸化ナト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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。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=2/8)で精製することにより、4-[(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(2.85 g, 収率73%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0361] 工程3

工程2で得られる4-[(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルとn-プロパノールを用いて、参考例4の工程3と同様にして、4-[[5-クロロ-6-(プロポキシカルボニル)ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(467 mg, 収率38%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.40 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.84 (sext, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0362] 工程4

工程3で得られる4-[[5-クロロ-6-(プロポキシカルボニル)ピリジ

ン-3-イル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例82の工程1と同様にして4- { [5-クロロ-6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (346 mg, 収率80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

[0363] 工程5

工程4で得られる4- { [5-クロロ-6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例61と同様にして2- [3-クロロ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール (214 mg, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 4H), 2.77-2.75 (m, 4H), 1.57 (s, 6H).

[0364] 工程6

工程5で得られる2- [3-クロロ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オールと参考例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83 (133 mg, 収率60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.55-2.53 (m, 4H), 1.68 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 558.

実施例 84

[0365] (4- { [6- (2-アミノプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル] ピペラジン-1-イル) - [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] =メタノン (化合物84)

工程1

実施例81の工程1で得られる4- [(6-クロロピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (1.00 g, 3.21 mmol)、シアニ化亜鉛 (753 mg, 6.41 mmol)、亜鉛 (83.9 mg, 1.28 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (128 mg, 0.128 mmol) および1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (124 mg, 0.224 mmol) をDMA (10 mL) に溶解し、140°Cで1時間攪拌した。室温まで放冷した後、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で精製することにより、4- [(6-シアノピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (583 mg, 収率60%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0366] 工程2

塩化セリウム (11.43 g, 5.78 mmol) をTHF (6 mL) に懸濁させ、-78°Cで3 Mメチルマグネシウムブロミド ジエチルエーテル溶液 (1.93 mL, 5.78 mmol) を加え、-78°Cで30分間攪拌した。反応液に、工程1で得られる4- [(6-シアノピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (0.583 g, 1.93 mmol) のTHF (4 mL) 溶液を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4- [(6-(2-アミノプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (116 mg, 収率18%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

[0367] 工程3

工程2で得られる4- { [6- (2-アミノプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例61と同様にして2- [5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-アミン (54.2 mg, 収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.64 (br s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.74 (s, 4H), 1.47 (s, 6H).

[0368] 工程4

工程3で得られる2- [5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-アミンと参考例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84 (17.0 mg, 収率14%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.51 (s, 6H).

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

実施例 85

[0369] 2- [5- ({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) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパンニトリル (化合物85)

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.)、70巻、p. 10186 (2005年) 記載の方法で得られる2- (5-ブロモピリジン-2-イル) -2-メチルプロパンニトリル (976 mg, 4.34 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、ビス (ジフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (609 mg, 0.868 mmol) およびギ酸ナトリウム (885 mg, 13.0 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、100°Cで2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応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で精製することにより、2-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル (257 mg, 収率34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 10.1 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.80 (s, 6H).

[0370] 工程2

工程1で得られる2-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリルと参考例5で得られる化合物eを用いて、実施例30と同様にして標記化合物85 (35.0 mg, 収率41%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.53 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.63 (br s, 4H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.70 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 533.

実施例 86

[0371] 1-[5-(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)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボニトリル (化合物86)

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.)、70巻、p. 10186 (2005年) 記載の方法で得られる1-(5-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルを用いて、実施例85の工程1と同様にして1-(5-ホルミルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル (69.0 mg, 収率6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 10.1 (s, 1H), 8.91-8.90 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H).

[0372] 工程2

参考例5で得られる化合物eと工程1で得られる1-(5-ホルミルピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルを用いて、実施例30と同様にして標記化合物86 (23.0 mg, 収率26%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.43 (br s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.63 (br s, 4H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.66 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 1.78 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 531.

実施例 87

[0373] [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-[(2,6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物87)

工程1

(2,6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール (80.8 mg, 0.412 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、二酸化クロム (669 mg, 7.97 mmol) を加え、35°Cで72時間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過した後、濾液を減圧濃縮することにより、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアルデヒド (69.9 mg, 収率87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 10.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

[0374] 工程2

工程1で得られる2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアルデヒドと参考例5で得られる化合物eを用いて、実施例30と同様にして標記化合物87 (36.4 mg, 収率47%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.13-8.10 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 552, 554.

実施例 88

[0375] [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-[(2-メトキシピリミジン-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物88)

参考例5で得られる化合物eと2-メトキシピリミジン-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88 (30.0mg, 収率45%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.46 (s, 2H), 8.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

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

実施例 89

[0376] {4-[(2-アミノピリミジン-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} - [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] =メタノン (化合物89)

参考例5で得られる化合物eと2-アミノピリミジン-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89 (20.5mg, 収率32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.24 (s, 2H), 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

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

実施例 90

[0377] [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-{ [2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) =メタノン (化合物90)

参考例5で得られる化合物eと2-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボキシアリデヒドを用いて、実施例30と同様にして標記化合物90 (45.0 mg, 収率53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 9.02 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 4H), 3.71–3.69 (m, 6H), 2.47 (br s, 4H).

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

実施例 91

[0378] 5- ({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) -1-メチルインドリン-2,3-ジオン (化合物91)

工程1

5-ブロモ-1-メチルインドリン-2,3-ジオンを用いて、実施例85の工程1と同様にして、1-メチル-2,3-ジオキソインドリン-5-カルボキシアリデヒド (58.8 mg, 収率14%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 9.95 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

[0379] 工程2

工程1で得られる1-メチル-2,3-ジオキソインドリン-5-カルボキシアリデヒドと参考例5で得られる化合物eを用いて、実施例30と同様にして標記化合物91 (8.6 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.74 (br s, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H).

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

実施例 92

[0380] [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-

ーイル] - {4- [(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物92)

工程1

1H-インダゾール-5-カルボキシアルデヒド (350 mg, 2.40 mmol) をDMFに溶解し、水素化ナトリウム (143mg, 3.60 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。ヨウ化メチル (230 μ L, 3.60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応液に水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、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 \rightarrow 90/10) で精製することにより、2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボキシアルデヒド (115 mg, 収率29%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 10.01 (s, 1H), 8.22 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 9.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 161.

[0381] 工程2

工程1で得られる2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボキシアルデヒドと参考例5で得られる化合物eを用いて、実施例30と同様にして標記化合物92 (57.8 mg, 収率84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.74 (br s, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.53 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 519, 521.

実施例 93

[0382] [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-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物93)

参考例5で得られる化合物eと1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-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93 (23.1 mg, 収率31%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 2H), 7.36–7.34 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.55 (s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 519, 521.

実施例 94

[0383] [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-[(7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] 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94)

工程1

水素化ナトリウム (2.06 g, 51.5 mmol) をジエチルエーテル (40 mL) に懸濁し、 -5°C に冷却しメタノール (2.1 mL, 51.8 mmol) を静かに加えた。続いてエタノール (6 mL) を加え室温で5分間攪拌した。再び 0°C に冷却した後、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (4.61 mL, 49.9 mmol) およびギ酸エチル (4.11 mL, 51.1 mmol) の混合液を滴下漏斗で静かに加えた。室温で2時間攪拌後、水 (30 mL) で抽出した (水溶液A)。

続いて、酢酸 (1.5 mL) を水 (3.5 mL) に溶解し、ピペリジン (2.6 mL) を加えて調製したピペリジン酢酸塩水溶液および2-シアノアセタミド (4.62 g, 54.9 mmol) を水溶液Aに加え、加熱還流下4時間攪拌した。酢酸 (3.6 mL) を加え、 0°C に冷却後、析出した固体を濾取することにより、2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (1.72 g, 収率20%) を白色粗結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.59 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M} - \text{H}]^-$ 175.

[0384] 工程2

工程1で得られる2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (2.50 g, 14.4 mmol) を塩化ホスホリル (20 mL) に溶解し、加熱還流下4時間攪拌した。室温まで放冷後、0°Cに冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を静かに加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物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=50/50) で精製することにより、2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (1.85 g, 収率66%) を白色粗結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.63 (s, 1H), 4.76-4.75 (m, 2H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).

[0385] 工程3

工程2で得られる2-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (1.77 g, 9.09 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、酢酸 (9 mL) および亜鉛 (2.60 g) を加えて加熱還流下4時間攪拌した。室温まで放冷後、セライト濾過して得られた濾液を減圧下留去して得られる残留物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物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=50/50) で精製することにより、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (1.06 g, 収率73%) を白色粗結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).

APCIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 161.

[0386] 工程4

工程3で得られる7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (609 mg, 3.80 mmol) を70%エタノール水 (4.5 mL) に懸濁し、水酸化ナトリウム (444 mg, 11.1 mmol) を加えて加熱還流下3時間攪拌した。反応終了後、0°Cに氷冷し、4 mol/L塩酸 (1.9 mL) を加えた。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をクロロホルム-メタノールに懸濁した。無機塩を濾過で取り除き、得られた濾液を減圧下留去することにより、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボン酸 (318 mg, 収率47%) を白色粗結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} - \text{H}]^-$ 178.

[0387] 工程5

工程4で得られる7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボン酸 (150 g, 0.840 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を、0°Cに氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (65.0 mg, 1.7 mmol) のTHF (5 mL) 懸濁液にゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、0°Cに氷冷し、水 (65 μL)、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (65 μL) および水 (195 μL) を順次加え、室温で1.5時間攪拌した後、反応液をセライトを通して濾過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、デスマーチンペルヨージナン (636 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=80/20 \rightarrow 0/100) で精製することにより、7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボキシアルデヒド (9.80 mg, 収率7%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 10.07 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.1

2 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

[0388] 工程6

工程5で得られる7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-3-カルボキシアルデヒドと参考例5で得られる化合物eを用いて、実施例30と同様にして標記化合物94 (11.5mg, 収率36%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 522.

実施例 95

[0389] [4- ([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-6-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [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] =メタノン (化合物95)

参考例5で得られる化合物eと [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-6-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95 (39.0mg, 収率58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 506.

実施例 96

[0390] [7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル] - [4- (4-フルオロ-3-ニトロベンジル) ピペラジン-1-イル] =メタノン (化合物96)

参考例7で得られる化合物gと4-フルオロ-3-ニトロ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96 (43.0 mg, 収率54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.19–8.07 (m, 5H), 7.93–7.89 (m, 2H), 7.83–7.74 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1H), 3.70 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.46 (br s, 4H).

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

実施例 97

[0391] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-3-イル} - [4-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル] =メタノン (化合物97)

参考例7で得られる化合物gと4-クロロ-3-ニトロ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97 (46.7 mg, 収率83%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.68–7.61 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 3.77 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.54 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 588.

実施例 98

[0392] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)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98)

参考例7で得られる化合物gと3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)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98 (51.9 mg, 収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22–7.20 (m, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 595, 597.

実施例 99

[0393] 5- [(4- {7-クロロ-1- [1- (4-メチルスルホニル) 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] -2-フルオロベンゾニトリル (化合物99)

参考例7で得られる化合物gと2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリルを用いて、実施例30と同様にして標記化合物99 (54.0 mg, 収率70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.18–8.10 (m, 4H), 7.91–7.71 (m, 5H), 7.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H).

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

実施例 100

[0394] {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} - {4- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンジル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物100)

参考例7で得られる化合物gとジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、57巻、p. 4761 (1992年) 記載の方法で得られる4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) 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100 (55.0 mg, 収率68%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.17–8.09 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H), 1.41 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 567.

実施例 101

[0395] {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} - {4- [(6-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101)

参考例7で得られる化合物gと6-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101 (30.9 mg, 収率47%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.35 (s, 1H), 8.16–8.08 (m, 4H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.66–3.65 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41–2.40 (m, 4H).

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

実施例 102

[0396] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)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102)

参考例7で得られる化合物g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30と同様にして標記化合物102 (53.0 mg, 収率70%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.18–8.06 (m, 5H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (br s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 540.

実施例 103

[0397] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル} - { [4-(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物103)

参考例7で得られる化合物gと6-クロロピリジン-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103 (70.0 mg, 収率90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.67–7.60 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 544.

実施例 104

[0398] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-3-イル} - {4-[(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物104)

工程1

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンと6-ブロモピリジン-3-カルボキシアリドを用いて、実施例30と同様にして4-[(6-ブロモピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (9.79 g, 収率98%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.38 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0399] 工程2

工程1で得られる4-[(6-ブロモピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (356 mg, 1.00 mmol)、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 (202 mg, 1.20 mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウム (II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (41 mg, 0.05 mmol) および2.00 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1.50 mL) を1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中、90°Cで終夜加熱した。反応液をセライト濾過後、酢酸エチルを加えて有機層をプレセップ (珪藻土、和光純薬製) で処理し、減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1→1/1) で精製することにより、4-[(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (60.0 mg, 収率19%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.36 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 9

H), 1.01–0.96 (m, 4H).

[0400] 工程3

工程2で得られる4-[(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (60.0 mg, 0.19 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、有機層を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、得られた残渣および参考例6で得られる化合物fを用いて、実施例25と同様にして標記化合物104 (36.0 mg, 収率34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.30–8.29 (m, 1H), 8.17–8.09 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.66 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H), 2.09–2.04 (m, 1H), 0.93–0.87 (m, 4H).

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

実施例 105

[0401] {7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}-(4-{[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)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105)

参考例6で得られる化合物fと実施例82の工程2で得られる2-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オールを用いて、実施例25と同様にして標記化合物105 (19.0 mg, 収率47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68–7.60 (m, 5H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 1.54 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 568.

実施例 106

[0402] 2- [5- [(4- {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) 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] ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパンニトリル (化合物106)

参考例7で得られる化合物gと実施例85の工程1で得られる2- (5-ホルミルピリジン-2-イル) -2-メチルプロパンニトリルを用いて、実施例30と同様にして標記化合物106 (64.0 mg, 収率79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 4H), 7.81-7.91 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (br s, 4H), 1.69 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 577.

実施例 107

[0403] {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} - (4- { [5-クロロ-6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) 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107)

参考例6で得られる化合物fと実施例83の工程5で得られる2- [3-クロロ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オールを用いて、実施例25と同様にして標記化合物107 (37.3 mg, 収率30%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 3.78-3.76 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H), 1.68 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 602.

実施例 108

[0404] {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} - {4- [(2-クロロピリジン-4-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物108)

参考例7で得られる化合物gと2-クロロピリジン-4-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108 (35.5 mg, 収率91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.68–7.61 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H).

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

実施例 109

[0405] {4- [(2-ブロモピリジン-4-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} - {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} =メタノン (化合物109)

参考例7で得られる化合物gと2-ブロモピリジン-4-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109 (36.8 mg, 収率87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.68–7.61 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 588.

実施例 110

[0406] {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} - (4- { [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) =メタノン (化合物110)

参考例7で得られる化合物gと2-トリフルオロメチルピリミジン-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110 (46 mg, 収率57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 9.02 (s, 2H), 8.19–8.10 (m, 4H), 7.92–7

.89 (m, 2H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72–3.70 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.47 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 579.

実施例 111

[0407] [4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-[7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル] = メタノン (化合物111)

参考例7で得られる化合物gと1,3-ベンゾジオキサール-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111 (34.5 mg, 収率65%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 553, 555.

実施例 112

[0408] [7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-[4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル] = メタノン (化合物112)

参考例7で得られる化合物gと2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-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112 (62.0 mg, 収率75%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.18–8.10 (m, 4H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 589.

実施例 113

[0409] [7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3

-c] ピリジン-3-イル} - {4- [(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} =メタノン (化合物113)

参考例7で得られる化合物gと1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-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113 (104 mg, 収率88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.74-3.71 (br m, 6H), 3.16 (s, 3H), 2.56 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 564, 566.

実施例 114

[0410] [4- (ベンゾオキサゾール-5-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} =メタノン (化合物114)

参考例7で得られる化合物gとUS2006/173183記載の方法で得られる5- (ブロモメチル) ベンゾオキサゾールを用いて、実施例24の工程2と同様にして標記化合物114 (25 mg, 収率32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.72 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 4H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (br s, 4H)

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

実施例 115

[0411] [4- (ベンゾオキサゾール-6-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} =メタノン (化合物115)

参考例7で得られる化合物gとUS2006/173183記載の方法で得られる6- (ブ

ロモメチル) ベンゾチアゾールを用いて、実施例24の工程2と同様にして標記化合物115 (60.0 mg, 収率57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.71 (s, 1H), 8.18–8.09 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.46 (br s, 4H).
ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 550.

実施例 116

[0412] [4-(ベンゾチアゾール-5-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物116)

参考例7で得られる化合物gとジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、130巻、p. 6404 (2008年) 記載の方法で得られるベンゾチアゾール-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116 (42.0 mg, 収率52%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 9.38 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.15–8.09 (m, 4H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.71 (br s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.48 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 566.

実施例 117

[0413] [4-(ベンゾチアゾール-6-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物117)

参考例7で得られる化合物gとジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、130巻、p. 6304 (2008年) 記載の方法で得られるベンゾチアゾール-6-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117 (43.0 mg, 収率54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 9.36 (s, 1H), 8.18–8.02 (m, 6H), 7.91–7

.88 (m, 2H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54–7.47 (m, 1H), 3.69 (br s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.47 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 566.

実施例 118

[0414] [4-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-[7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル] = メタノン (化合物118)

参考例7で得られる化合物gと2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-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118 (21.0 mg, 収率27%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.19 (s, 1H), 8.15–8.10 (m, 3H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91–7.89 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.71 (br s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 551.

実施例 119

[0415] [4-(1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-[7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル] = メタノン (化合物119)

参考例7で得られる化合物gと1,2,3-ベンゾチアジアゾール-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119 (21.0 mg, 収率27%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19–8.10 (m, 4H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.83–7.80 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (br s, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 567.

実施例 120

[0416] [7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3

—c] ピリジン—3—イル] — [4— (イミダゾ [1,2—a] ピリジン—6—イルメチル) ピペラジン—1—イル] =メタノン (化合物120)

工程1

1— (tert—ブトキシカルボニル) ピペラジン (0.860 g, 4.62 mmol) を1, 2—ジクロロエタン (100 mL) に溶解し、イミダゾ [1,2—a] ピリジン—6—カルバルデヒド (0.45 g, 3.08 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.979 g, 4.62 mmol) を加え、50°C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。得られた残渣をジクロロメタン (62 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3.08 mL, 40.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、0°Cまで冷却した反応液に10規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液を弱塩基性に調節した後、混合物をクロロホルム—メタノール (4/1) の混合液で抽出した。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NH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→93/7) で精製することにより6— (ピペラジン—1—イルメチル) イミダゾ [1,2—a] ピリジン (488 mg, 収率73%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.07 (dd, J= 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.90 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.45 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 217.

[0417] 工程2

工程1で得られた6— (ピペラジン—1—イルメチル) イミダゾ [1,2—a] ピリジンと参考例6で得られる化合物fを用いて、実施例25と同様にして標記化合物120 (170 mg, 収率67%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.22 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 8.07 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 6H), 7.21 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H)

), 3.17 (s, 3H), 2.55 (t, J = 4.2 Hz, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 549, 551.

実施例 121

[0418] [4- ([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-6-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - {7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル} =メタノン (化合物121)

参考例7で得られる化合物gと [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-6-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121 (40.3mg, 収率62%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 5H), 3.77 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 550.

実施例 122

[0419] [7-クロロ-1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル] - (4- { [6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) 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122)

参考例8で得られる化合物hと実施例82の工程2で得られる2- [5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オールを用いて、実施例25と同様にして標記化合物122 (122 mg, 収率98%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.75 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.54 (s, 6H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 508.

実施例 123

[0420] [1- (4-ブロモフェニル) -7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-

3-イル) - (4- { [6- (2-ヒドロキシピロパン-2-イル) 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123)

工程1

1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾリウム クロリド (14.7 g, 0.10 mol) を1,2-ジクロロエタン (90 mL) に溶解し、氷浴下で塩化アルミニウム (40 g, 0.30 mol)、7-クロロ-6-アザインドール (5.0 g, 33 mmol) およびトリクロロアセチルクロリド (18.2 g, 0.10 mol) を順次加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でpH 7に調整後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、2,2,2-トリクロロ-1-(7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル) エタノン (9.5 g, 収率79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

[0421] 工程2

工程1で得られる2,2,2-トリクロロ-1-(7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-イル) エタノン (1.0 g, 3.4 mmol) をDMF (5.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (516 mg, 5.1 mmol) および1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (764 mg, 4.1 mmol) を順次加えて80°Cで終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し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 (ヘキサン/酢酸エチル=9/1→0/1) で精製することにより、4-(7-クロロ-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 (756 mg, 収率61%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 12.6 (br s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.43-3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0422] 工程3

工程2で得られる4-(7-クロロ-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 (200 mg, 0.55 mmol) をDMF (4.0 mL) に溶解し、4-ブロモフェニルボロン酸 (220 mg, 1.1 mmol) およびジ- μ -ヒドロキソビス[(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロリド (51 mg, 0.11 mmol) を加えて室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、セライト濾過して、溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1 \rightarrow 1/1) で精製することにより、4-[1-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-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 (76.0 mg, 収率27%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.70 (br s, 4H), 3.60 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0423] 工程4

W02006/028029記載の方法で得られる2-(5-ブロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オールを用いて、実施例85の工程1と同様にして2-(5-ホルミルピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (483 mg, 収率42%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 10.1 (s, 1H), 8.99 (dd, $J = 0.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.59 (s, 6H).

[0424] 工程5

工程3で得られる4-[1-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-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 (76 mg, 0.15 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣および工程4で得られる2-(5-ホルミルピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (26 mg, 0.15 mmol) を用いて、実施例30と同様にして標

記化合物123 (34.0 mg, 収率40%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.39 (s, 1H), 8.10–8.09 (m, 2H), 7.80–7.56 (m, 7H), 5.18 (s, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 1.42 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 568.

実施例 124

[0425] [7-クロロ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-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124)

参考例10で得られる化合物jとW02009/001021記載の方法で得られる1-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジンを用いて実施例25と同様にして標記化合物124 (21.0 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.72 (br s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35–8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.69 (br s, 6H), 2.47 (br s, 4H).

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

実施例 125

[0426] [7-クロロ-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-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125)

参考例11で得られる化合物kとW02009/001021記載の方法で得られる1-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジンを用いて実施例25と同様にして標記化合物125 (35.0 mg, 収率68%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.1, 5.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.68 (

br s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 515.

実施例 126

[0427] 5- [7-クロロ-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) -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル] ピコリンアミド (化合物126)

W02009/001021記載の方法で得られる1- {[6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジンと参考例12で得られる化合物Iを用いて、実施例25と同様にして標記化合物126 (71.0 mg, 収率66%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 544.

実施例 127

[0428] {7-クロロ-1- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -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127)

参考例13で得られる化合物mとW02009/001021記載の方法で得られる1- {[6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} ピペラジンをを用いて、実施例25と同様にして標記化合物127 (39.0 mg, 収率69%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (br s, 6H), 2.47 (br s, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 569.

実施例 128

[0429] {7-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}-(4-{[6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)ニメタンオン(化合物128)

実施例82の工程2で得られる2-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オールと参考例13で得られる化合物mを用いて、実施例25と同様にして標記化合物128(16.0 mg, 収率29%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 8.26 (br s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.43 (br s, 4H), 1.42 (s, 6H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 559.

実施例 129

[0430] [4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}ニメタンオン(化合物129)

参考例14で得られる化合物nとW02006/074025記載の方法により得られる1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジンを用いて、実施例25と同様にして標記化合物129(14.0 mg, 収率22%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9.09 (br s, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 554.

実施例 130

[0431] [4-(ベンゾチアゾール-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[

2,3-c] ピリジン-3-イル] =メタノン (化合物130)

工程1

参考例14の工程4で得られる7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチルを用いて実施例16と同様にして7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (519 mg, 定量的収率) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.67 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

[0432] 工程2

工程1で得られる7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (510 mg, 1.60 mmol) をDMF (4.0 mL) に溶解し、1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (327 mg, 1.75 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 (EDC·HCl) (459 mg, 2.39 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt·H₂O) (244 mg, 1.60 mmol) を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を添加して析出した固体を濾取することにより、4-{7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-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 (778 mg, 定量的収率) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.52 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 6.3, 3.9$ Hz, 4H), 3.52 (dd, $J = 6.3, 3.9$ Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[0433] 工程3

工程2で得られる4-{7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イ

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 (215 mg, 0.44 mmol) をジクロロメタン (6.0 mL) に溶解し、飽和重曹水 (6.0 mL) およびメタクロロ過安息香酸 (70%, 239 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。有機層を抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-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 (230 mg, 定量的収率) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.85-8.83 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.53 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[0434] 工程4

工程3で得られる4-{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-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 (215 mg, 0.44 mmol) をジクロロメタン (4.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.6 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-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 (110 mg, 収率59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.05 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H).

[0435] 工程5

工程4で得られる{7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}-(ピペラジン-1-イル)=メタノンとベンゾチアゾール-6-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130 (26.0 mg, 収率43%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 9.36 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.28–8.25 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.69 (br s, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.48 (br s, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 567.

実施例 131

[0436] 1- [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] -N- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物131)

工程1

1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (150.0 mg, 0.654 mmol) をDMF (1.5 mL) に溶解し、5-アミノ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (159.0 mg, 0.981 mmol)、EDC·HCl (193.0 mg, 0.981 mmol) およびHOBt·H₂O (153.0 mg, 0.981 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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 (ヘキサン/酢酸エチル=100/0→50/50) で精製することにより、4- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (60.5 mg, 収率25%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.23–4.18 (m, 2H), 2.83–2.79 (m, 2H), 2.48–2.44 (m, 1H), 1.92–1.52 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0437] 工程2

工程1で得られる4- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (57.8 mg, 0.155 mmol) に4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣 (0.155 mmol) にDMFを加え、さらに参考例4で

得られる化合物d (52.5 mg, 0.171 mmol)、EDC・HCl (50.4 mg, 0.256 mmol) およびHOBt・H₂O (39.9 mg, 0.256 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製することにより標記化合物131 (8.6 mg, 収率10%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.47–8.44 (m, 2H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 7.36 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.72–2.64 (m, 1H), 2.18–1.90 (m, 4H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 562, 564.

実施例 132

[0438] 1- [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] -N- (3,4-ジクロロフェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物132)

工程1

3,4-ジクロロアニリンを用いて、実施例131の工程1と同様にして、4- (3,4-ジクロロフェニルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (193.6 mg, 収率79%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 4.21–4.16 (m, 2H), 2.82–2.77 (m, 2H), 2.40–2.36 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0439] 工程2

工程1で得られる4- (3,4-ジクロロフェニルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例131の工程2と同様にして、標記化合物132 (21.6 mg, 収率25%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.29 (s, 1H), 8.15–8.14 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50–7.46 (

m, 2H), 7.42–7.26 (m, 3H), 4.42–4.38 (m, 2H), 3.11–3.07 (m, 2H), 2.72–2.54 (m, 1H), 1.99–1.82 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 561, 563, 565.

実施例 133

[0440] 1- [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] -N- (4-メチル-3-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物133)

参考例15で得られる化合物o (20.0 mg, 0.0478 mmol) をTHF (200 μ L) に溶解し、塩化チオニル (16 μ L, 0.216 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (38 μ L, 0.216 mmol) を加え、さらに4-メチル-3-ニトロアニリン (9.0 mg, 0.072 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物133 (15.3 mg, 収率58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 1H), 4.42–4.39 (m, 2H), 3.11 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.63–2.61 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.98–1.84 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 552, 554.

実施例 134

[0441] 4- {1- [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] ピペリジン-4-カルボキサミド} ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (化合物134)

参考例15で得られる化合物oと4-アミノピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを用いて、実施例25と同様にして標記化合物134 (34.0 mg, 収率79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (dt, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 2H), 7.36 (dt, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 2H), 5.52–5.49 (m, 2H), 4.40–4.36 (m, 2H), 4.04–3.90 (m, 4H), 3.09–3.04 (m, 2H), 2.86–2.82 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 1H), 1.92–1.69 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.36–1.22 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 600, 602.

実施例 135

[0442] 1- [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] -N- [1- (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物135)

工程1

実施例134で得られる化合物134を用いて、実施例61と同様にして、1- [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] -N- (ピペリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (17.7 mg, 収率84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 2H), 7.36 (dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 2H), 5.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.40–4.36 (m, 2H), 3.93–3.82 (m, 1H), 3.08–3.05 (m, 4H), 2.71–2.67 (m, 2H), 2.40–2.31 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 4H), 1.43–1.13 (m, 4H).

[0443] 工程2

工程1で得られる1- [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] -N- (ピペリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (20.0 mg, 0.040 mmol) をTHF (200 μL) に溶解し、トリエチルアミン (17 μL , 0.120 mmol) とシクロプロパンカルボニルクロリド (5.5 μL , 0.060 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタ

ノール=10/1) で精製することにより標記化合物135 (7.0 mg, 収率44%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.55–4.52 (m, 1H), 4.40–4.36 (m, 2H), 4.18–4.14 (m, 1H), 4.04–4.01 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 1H), 3.09–3.05 (m, 2H), 2.76–2.72 (m, 1H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.06–2.03 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 5H), 1.31–1.27 (m, 2H), 0.96–0.94 (m, 2H), 0.78–0.75 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 568, 570.

実施例 136

[0444] [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-(3,4-ジクロロベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] =メタノン (化合物136)

参考例4で得られる化合物d (50.0 mg, 0.163 mmol) をDMF (500 μL) に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン (24.6 mg, 0.244 mmol)、EDC \cdot HCl (48.0 mg, 0.244 mmol) およびHOBt \cdot H $_2$ O (38.0 mg, 0.244 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、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 (0.082 mmol) をDMF (500 μL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (4.9 mg, 0.122 mmol) と3,4-ジクロロベンジルブロミド (29.2 mg, 0.122 mmol) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液に3 mol/L HCl水溶液と酢酸エチルを加え、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、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=1/1) で精製することにより標記化合物136 (9.0 mg, 収率20%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 3H), 7.17–7.10 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.97–3.95 (m, 2H), 3.75–3.70 (m, 2H), 3.58–3.49 (m, 2H),

1.94–1.93 (m, 2H), 1.78–1.77 (m, 2H).

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

実施例 137

[0445] [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-(メチルスルホニル)ベンジルオキシ]ピペリジン-1-イル} =メタノン (化合物137)

4-(メチルスルホニル)ベンジルブロミドを用いて、実施例136と同様にして、標記化合物137 (12.0 mg, 収率42%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 5H), 7.39–7.34 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.56–3.52 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 558, 560.

実施例 138

[0446] [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-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル} =メタノン (化合物138)

工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (200.0 mg, 0.994 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (2.0 mL) に溶解し、 $^t\text{BuOK}$ (334.0 mg, 2.98 mmol) と4-ブロモフェニル=メチル=スルホン (350.0 mg, 1.49 mmol) を加え、終夜室温で攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣に4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、3時間攪拌した。析出した結晶を濾過乾燥することにより4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジン (62.0 mg, 収率24%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.85–4.81 (m, 1H), 3.24–3.20 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.11–3

.07 (m, 2H), 2.14–2.10 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H).

[0447] 工程2

参考例4で得られる化合物dと工程1で得られる4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジンを用いて、実施例25と同様にして標記化合物138 (34.4 mg, 収率97%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.77–4.73 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 2H), 3.83–3.79 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 544, 546.

実施例 139

[0448] [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-ヒドロキシ-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-1-イル} = メタノン (化合物139)

工程1

1-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンゼン (308 mg, 1.81 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、 -78°C まで冷却した。続いて、1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.13 mL, 1.81 mmol) を滴下し、4-オキシピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (300 mg, 1.51 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下した。同温度で30分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、分液した。有機層を重曹水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。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=100/0→50/50) で精製することにより4-ヒドロキシ-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (438.0 mg, 収率79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.$

2 Hz, 2H), 3.85–3.80 (m, 3H), 3.23–3.20 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0449] 工程2

工程1で得られる4-ヒドロキシ-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (100 mg, 0.271 mmol) に4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過乾燥することで4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-4-オール (68.0 mg, 収率82%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 9.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.46–3.30 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.38–2.18 (m, 4H).

[0450] 工程3

参考例4で得られる化合物dと工程2で得られる4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-4-オールを用いて、実施例25と同様にして標記化合物139 (8.7 mg, 収率24%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 4H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.55–3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.04–2.02 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 2H).

ESIMS m/z: [M + H]⁺ 558, 560.

実施例 140

[0451] [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-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル] =メタノン (化合物140)

工程1

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (300 mg, 1.51 mmol) をTHF (3 mL) に溶解し、-78°Cまで冷却した。続いて、(4-メトキシベンジル) マグネシウムクロリド (9.0 mL, 2.26 mmol, 0.25 M in THF) を滴下

し、室温で終夜攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過乾燥することで4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-オール (223.5 mg, 収率57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 3.12–3.00 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.64–1.53 (m, 4H).

[0452] 工程2

参考例4で得られる化合物dと工程1で得られる4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-オールを用いて、実施例25と同様にして標記化合物140 (25.3 mg, 収率43%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.14–4.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54–3.41 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.84–1.56 (m, 4H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 510, 512.

実施例 141

[0453] N-({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] モルホリン-2-イル} メチル) -4-(メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド (化合物141)

工程1

参考例4で得られる化合物dと (モルホリン-2-イルメチル) カルバミン酸-tert-ブチルを用いて、実施例25と同様にして、{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] モルホリン-2-イルメチル} カルバミン酸-tert-ブチル (123.7 mg, 収率75%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 4.88 (brs, 2H), 4.22 (brs, 2H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.68–3.53 (m, 2H), 3.39–2.88 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0454] 工程2

工程1で得られる {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] モルホリン-2-イルメチル} カルバミン酸-tert-ブチルを用いて、実施例61と同様にして (2-アミノメチルモルホリノ) - [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] =メタノン (66.4 mg, 収率84%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 4.24–4.18 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.26 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H).

[0455] 工程3

工程2で得られる (2-アミノメチルモルホリノ) - [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] =メタノン (10.0 mg, 0.025 mmol) を1,2-ジクロロエタン (100 μL) に溶解し、4-(メチルスルホニル) ベンゼン-1-スルホニルクロリド (11.0 mg, 0.037 mmol) およびトリエチルアミン (5.2 μL , 0.037 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、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=10/1) で精製することにより標記化合物141 (8.5 mg, 収率55%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61–7.60 (m, 2H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 5.29–5.27 (m, 1H), 4.28–4.15 (m, 2H), 3.91–3

. 87 (m, 1H), 3. 62–3. 55 (m, 2H), 3. 26–3. 13 (m, 2H), 3. 12 (s, 3H), 3. 06–2. 94 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[M + H]^+$ 623, 625.

実施例 142

[0456] [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-メトキシベンジリデン) ピペリジン-1-イル] =メタノン (化合物142)

工程1

4-メトキシベンジルホスホン酸ジエチル (258 μ L, 1.50 mmol) をDMF (2 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (60 mg, 1.50 mmol) を加えた。続いて、4-オキシピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (200 mg, 1.00 mmol) のDMF (3 mL) 溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣に4 mol/L塩酸-酢酸エチル溶液 (2 mL) とメタノール (1 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。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、溶媒を減圧留去することにより4-(4-メトキシベンジリデン) ピペリジン (75.5 mg, 収率37%, 2 steps) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

[0457] 工程2

参考例4で得られる化合物dと工程1で得られる4-(4-メトキシベンジリデン) ピペリジンを用いて、実施例25と同様の方法で標記化合物142 (21.1 mg, 収率66%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.84–3.74 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71–3.68 (m, 2H), 2.60–2.56 (m, 2H), 2.46–2.43 (m, 2H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 492, 494.

実施例 143

[0458] 錠剤 (化合物52)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物52、40 g、乳糖28.6 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 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 mmの杵をもった打錠機 (菊水社製RT-15型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分20 mgを含有する) を得る。

処方	化合物52	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6</u>	<u>mg</u>
		200	mg

実施例 144

[0459] 注射剤 (化合物52)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物52、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1000 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52	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

2.00 mL

[0460] [参考例1]

[4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル]-(1H-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25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 , δ): 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.

[0461] [参考例2]

1-(4-メトキシフェニル)-1H-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)-1H-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 , δ): 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).

[0462] 工程2

工程1で得られる1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルを用いて、実施例16と同様にして標記化合物b (2.10 g, 定量的)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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: [M + H]⁺ 268.

[0463] [参考例3]

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

実施例25で得られる化合物25を用いて、実施例61と同様にして標記化合物c (98.9 mg, 収率99%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 336.

[0464] [参考例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)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (1.94 g, 収率58%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 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: [M + H]⁺ 263, 265, 267.

[0465] 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 (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 (NIS) (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-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン（106 mg, 収率86%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

[0466] 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-1H-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（ジフェニルホスフィノ）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°Cで1時間撹拌した。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）-1H-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。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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).

[0467] 工程4

工程3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-カルボン酸メチルを用い、実施例16と同様にして標記化合物d（1.68 g, 定量的）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[M + H]^+$ 307, 309, 311.

[0468] [参考例5]

[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] (ピペラジン-1-イル) =メタノン (化合物e)

実施例47で得られる化合物47を用いて、実施例61と同様にして標記化合物e (1.58 g, 定量的) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 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 : $[M + H]^+$ 375, 377, 379.

[0469] [参考例6]

7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (化合物f)

4-クロロ-ヨードベンゼンの代わりに4-ブロモフェニル=メチル=スルホンを用いて、参考例4と同様にして標記化合物f (117 mg, 収率7.6%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.13–8.10 (m, 3H), 7.92 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 2H) 3.35 (s, 3H).

[0470] [参考例7]

{7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-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g)

工程1

参考例6で得られる化合物fを用いて、実施例25と同様にして、4-[7-クロロ-1-[4-(メチルスルホニル)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 (462 mg, 収率78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 2H), 7.67–7.62 (m, 4H), 3.73–3.69 (m, 4H), 3.53–3.50 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[0471] 工程2

工程1で得られる4- [7-クロロ-1- [4- (メチルスルホニル) 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-ブチルを用いて、実施例61と同様にして標記化合物g (537 mg, 収率96%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.68–7.60 (m, 4H), 3.72–3.69 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.96–2.92 (m, 4H).

[0472] [参考例8]

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

4-クロロ-ヨードベンゼンの代わりに1-フルオロ-4-ヨードベンゼンを用いて、参考例4と同様にして標記化合物h (147 mg, 収率15%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

[0473] [参考例9]

7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (化合物i)

工程1

7-クロロ-6-アザインドールを用いて、参考例4の工程2と同様にして7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (1.72 g, 収率98%) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

[0474] 工程2

工程1で得られる7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを
用いて、参考例4の工程3と同様にして標記化合物i (860 mg, 収率68%) を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H),
7.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0475] [参考例10]

7-クロロ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリ
ジン-3-カルボン酸 (化合物j)

参考例9で得られる化合物i (250 mg, 1.19 mmol)、6-フルオロピリジン
-3-ボロン酸 (335 mg, 2.374 mmol)、ジ- μ -ヒドロキソビス[(N,N,N
' ,N' -テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロリド (110 mg, 0.237 m
mol) をメタノール (3 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加
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
ラフィーで精製することにより、7-クロロ-1-(6-フルオロピリジン-3-
イル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (99.0 mg, 収率
27%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.62-8.59 (m, 2
H), 8.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.12-7.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0476] 工程2

工程1で得られる7-クロロ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピ
ロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、実施例16と同様にし
て標記化合物j (60.0 mg, 収率69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.40-8.39 (m,
1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.8, 8.7$ Hz
, 1H).

[0477] [参考例11]

7-クロロ-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [2,3-c] ピ

リジン-3-カルボン酸（化合物k）

6-フルオロピリジン-3-ボロン酸の代わりに6-メチルピリジン-3-ボロン酸を用いて、参考例10と同様にして標記化合物k（66.0 mg，収率23%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.0, 5.3$ Hz, 1H), 8.11–8.08 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0478] [参考例12]

1-（6-カルバモイルピリジン-3-イル）-7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸（化合物l）

工程1

5-ブロモ-2-シアノピリジンを用いて、参考例4の工程1と同様にして1-（6-シアノピリジン-3-イル）-7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン（838 mg，収率25%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.83 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89–7.88 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[0479] 工程2

工程1で得られる1-（6-シアノピリジン-3-イル）-7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを用いて、参考例4の工程2と同様にして1-（6-シアノピリジン-3-イル）-7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン（934 mg，収率75%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.92–9.89 (m, 2H), 7.46–7.44 (m, 2H).

[0480] 工程3

工程2で得られる1-（6-シアノピリジン-3-イル）-7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン（400 mg，1.05 mmol）を濃硫酸（2 mL）に溶解し100°Cで5時間攪拌した。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、1-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (234 mg, 収率56%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.74–8.65 (m, 1H), 8.43–8.38 (m, 1H), 8.27–8.22 (m, 1H), 8.02–7.89 (m, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H).

工程4

工程3で得られる1-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-7-クロロ-3-ヨード-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを用いて、参考例4の工程3と同様にして、1-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (74.9 mg, 収率39%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0481] 工程5

工程4で得られる1-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-7-クロロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、実施例16と同様にして標記化合物l (70.0 mg, 収率98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.32–8.26 (m, 2H), 8.22–8.20 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H).

[0482] [参考例13]

7-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (化合物m)

4-クロロ-ヨードベンゼンの代わりに5-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、参考例4と同様にして標記化合物m (144 mg, 収率8.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.42 (br s, 1

H), 8.19–8.16 (m, 1H), 8.11–8.08 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H).

[0483] [参考例14]

7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ
[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸 (化合物n)

工程1

2-クロロ-5-ヨードピリジン (4.79 g, 20.0 mmol) およびナトリウムチオメトキシド (1.33 g, 19.0 mmol) をエタノール (60 mL) 中、2日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、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=100/0→95/5) で精製することにより、5-ヨード-2-(メチルチオ)ピリジン (3.30 g, 収率58%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 0.7, 8.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[0484] 工程2

工程1で得られる5-ヨード-2-(メチルチオ)ピリジンを用いて、参考例4の工程1と同様にして7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン (379 mg, 収率34%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.50 (dd, J = 0.7, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

[0485] 工程3

工程2で得られる7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジンを用いて、参考例4の工程2と同様にして7-クロロ-3-ヨード-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン (537 mg, 収率97%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.49 (dd, J = 0.7, 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

[0486] 工程4

工程3で得られる7-クロロ-3-ヨード-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを用いて、参考例4の工程3と同様にして、7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (310 mg, 収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 8.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

[0487] 工程5

工程4で得られる7-クロロ-1-[6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (150 mg, 0.450 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解し、メタクロロ過安息香酸 (280 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒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 (ヘキサン/酢酸エチル=75/25→50/50) で精製することにより7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチル (131 mg, 収率80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 366.

[0488] 工程6

工程5で得られる7-クロロ-1-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、実施例16と同様にして標記化合物n (102 mg, 収率81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.40-8.38 (m,

1H), 8.28–8.22 (m, 1H), 8.17–8.13 (m, 1H), 8.11–8.08 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

[0489] [参考例15]

1- [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] ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物o)

工程1

参考例4で得られる化合物dとピペリジン-4-カルボン酸エチルを用いて、実施例25と同様の方法で1- [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] ピペリジン-4-カルボン酸エチル (122.8 mg, 収率85%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24–3.14 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0490] 工程2

工程1で得られる1- [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] ピペリジン-4-カルボン酸エチルを用いて、実施例16と同様にして標記化合物o (100.0 mg, 収率93%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.26–3.15 (m, 2H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.86–1.72 (m, 2H).

産業上の利用可能性

[0491] 本発明により、ヘッジホッグシグナル阻害剤およ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。

[0492] 本出願は、日本で出願された特願2009-187173を基礎としてお

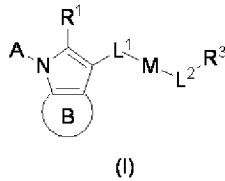
り、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1]

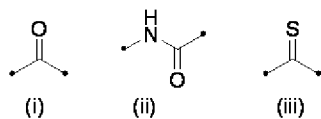
一般式 (I)

[化1]



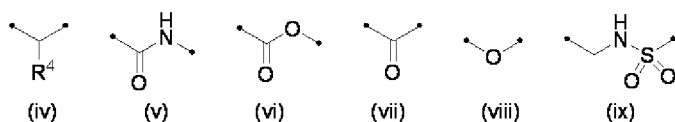
[式中、R¹は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、R³は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Aは、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、Bは、隣接するピロール環の-C=C-と一緒にあって、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、L¹は式 (i)、(ii) または(iii)

[化2]



を表し、L²は式 (iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)または(ix)

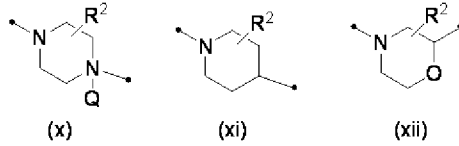
[化3]



(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、Mは式(x)、(xi)または(xii)

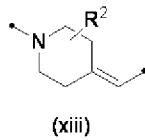
[化4]



(式中、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ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、

または、M- L^2 は式(xiii)

[化5]



(式中、 R^2 は前記と同義である) を表し、

L^2 が式(v)、(vi)、(vii)、(viii)または(ix)であるとき、Qは存在せず、

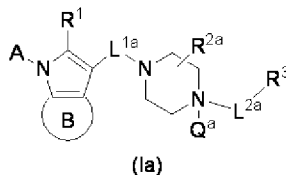
L^2 が式(iv)であるとき、Qは存在しないか、または酸素原子を表す]

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]

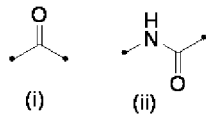
一般式(1a)

[化6]



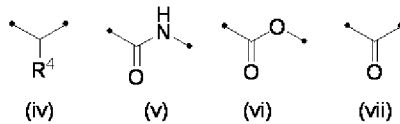
[式中、 R^1 、 R^3 、AおよびBは、それぞれ請求項1と同義であり、 R^{2a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 L^{1a} は式(i)または(ii)

[化7]



を表し、 L^{2a} は式 (iv)、(v)、(vi) または (vii)

[化8]



(式中、 R^4 は請求項1と同義である)を表し、

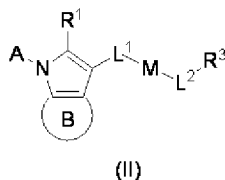
L^{2a} が式 (v)、(vi) または (vii) であるとき、 Q^a は存在せず、

L^{2a} が式 (iv) であるとき、 Q^a 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3]

一般式 (II)

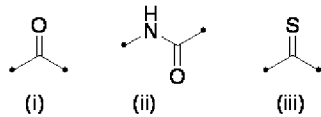
[化9]



[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^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

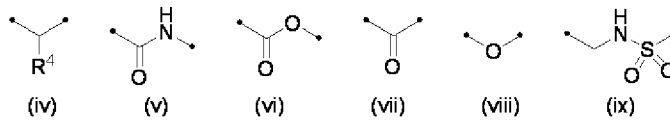
て、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族炭素環、置換基を有していてもよい5または6員環の非芳香族複素環、または置換基を有していてもよい5または6員環の芳香族複素環を表し、L¹は式 (i)、(ii) または (iii)

[化10]



を表し、L²は式 (iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii) または (ix)

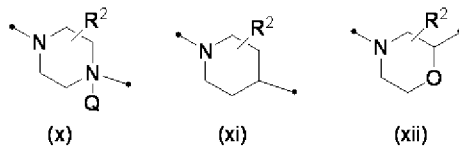
[化11]



(式中、R⁴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、Mは式 (x)、(xi) または (xii)

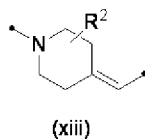
[化12]



(式中、R²は水素原子、ヒドロキシ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、

または、M-L²は式 (xiii)

[化13]



(式中、R²は前記と同義である) を表し、

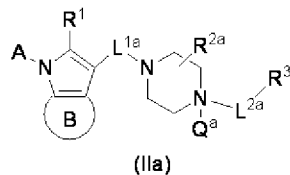
L²が式 (v)、(vi)、(vii)、(viii) または (ix) であるとき、Qは存在せず、

L^{2a} が式 (iv) であるとき、 Q^a 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-と一緒にあって、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。

[請求項4]

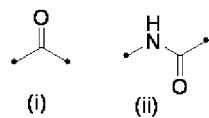
一般式 (IIa)

[化14]



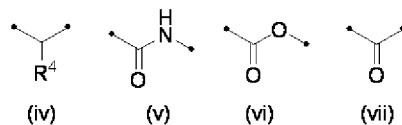
[式中、 R^1 、 R^3 、 A および B は、それぞれ請求項3と同義であり、 R^{2a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 L^{1a} は式 (i) または (ii)

[化15]



を表し、 L^{2a} は式 (iv)、(v)、(vi) または (vii)

[化16]



(式中、 R^4 は請求項3と同義である) を表し、

L^{2a} が式 (v)、(vi) または (vii) であるとき、 Q^a は存在せず、

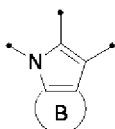
L^{2a} が式 (iv) であるとき、 Q^a は存在しないか、または酸素原子を表し、

ただし、 B が隣接するピロール環の-C=C-と一緒にあって、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。

[請求項5]

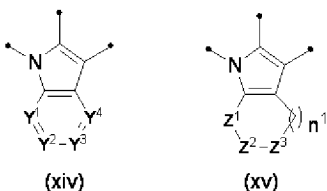
式(II) または(IIa) 中の基

[化17]



が式 (xiv) または (xv)

[化18]



[式中、Y¹は窒素原子、またはCR⁵（式中、R⁵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、または置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す）を表し、Y²、Y³およびY⁴は、それぞれ同一または異なって、窒素原子、またはCR⁶（式中、R⁶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、または置換基を有してもよい低級アルカノイルを表す）を表し、Z¹、Z²およびZ³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CR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸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、n¹は0~1の整数を表す] である請求項3または4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6] $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-CR^5=CR^{6A}-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R^5 は請求項5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請求項5記載の R^6 と同義である) である請求項5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7] $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-N=CR^{6A}-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} はそれぞれ同一または異なって請求項5記載の R^6 と同義である)、 $-CR^5=N-CR^{6B}=CR^{6C}-$ (R^5 は請求項5と同義であり、 R^{6B} および R^{6C} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^5=CR^{6A}-N=CR^{6C}-$ (R^5 は前記と同義であり、 R^{6A} および R^{6C} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、または $-CR^5=CR^{6A}-CR^{6B}=N-$ (R^5 は前記と同義であり、 R^{6A} および R^{6B} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である) である請求項5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] $-Y^1=Y^2-Y^3=Y^4-$ が、 $-CX=N-CH=CH-$ (式中、Xはハロゲンを表す) である請求項5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。

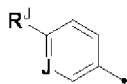
[請求項9] $-Z^1-Z^2-Z^3-(CH_2)_{n1}-$ が、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-CR^{7C}R^{8C}-$ (R^{7A} 、 R^{7B} および R^{7C} はそれぞれ同一または異なって請求項5記載の R^7 と同義であり、 R^{8A} 、 R^{8B} および R^{8C} はそれぞれ同一または異なって請求項5記載の R^8 と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-CR^{7C}R^{8C}-CH_2-$ (R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 、 R^{8A} 、 R^{8B} および R^{8C} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-O-CR^{7C}R^{8C}-CH_2-$ (R^{7A} 、 R^{7C} 、 R^{8A} および R^{8C} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、 $-CR^{7A}R^{8A}-CR^{7B}R^{8B}-O-CH_2-$ (R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{8A} および R^{8B} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である)、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} はそれぞれ同一または異なって前記と同義である) である請求項5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] 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 3～9 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11] Aが式 (xvi)

[化19]



(xvi)

(式中、R^Jはハロゲンまたはアルキルスルホニルを表し、JはCHまたはNを表す) である請求項 3～9 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] L¹またはL^{1a}が式 (i) である請求項 3～11 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] L¹またはL^{1a}が式 (ii) である請求項 3～11 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14] L²またはL^{2a}が式 (iv) である請求項 3～13 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] L²またはL^{2a}が式 (iv) であり、QまたはQ^aが存在しない請求項 3～13 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16] L²またはL^{2a}がCH₂であり、QまたはQ^aが存在しない請求項 3～13 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17] L²またはL^{2a}が式 (v) である請求項 3～13 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18] L²またはL^{2a}が式 (vi) である請求項 3～13 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19] L²またはL^{2a}が式 (vii) である請求項 3～13 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20] R¹が、水素原子である請求項 3～19 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21] 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ある請求項3～20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22] R^3 が、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3～20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23] R^3 が、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基である請求項3～20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24] 請求項3～23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。
- [請求項25] 請求項3～23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26] 請求項3～23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Gli1の発現を抑制させる剤。
- [請求項27] 請求項3～23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。
- [請求項28] 請求項3～23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投与することを特徴とするヘッジホッグシグナルの阻害方法。
- [請求項29] 請求項3～23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投与することを特徴とするGli1の発現を抑制させる方法。

- [請求項30] 請求項3～23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投与することを特徴とする癌の治療および／または予防方法。
- [請求項31] ヘッジホッグシグナル阻害剤の製造のための請求項3～23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の使用。
- [請求項32] Gli1の発現を抑制させる剤の製造のための請求項3～23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の使用。
- [請求項33] 癌の治療および／または予防剤の製造のための請求項3～23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の使用。
- [請求項34] ヘッジホッグシグナルの阻害に使用するための請求項3～23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35] Gli1の発現の抑制に使用するための請求項3～23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36] 癌の治療および／または予防に使用するための請求項3～23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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D209/42, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/498, A61K31/506, A61K31/5377, A61P17/06, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P43/00, C07D209/52, C07D401/14, C07D403/06, C07D403/14, C07D471/04, C07D491/052, C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2009/095162 A1 (SANOFI-AVENTIS), 06 August 2009 (06.08.2009), claims 1, 9; examples; tables 1, 4 (Family: none)	3-6, 10-12, 18, 24, 34-36 1-2, 7-9, 13-17, 19-23, 25-27, 31-33
X A	WO 2009/095163 A2 (SANOFI-AVENTIS), 06 August 2009 (06.08.2009), claims 1, 9; examples; tables 1, 2 (Family: none)	3-6, 10-12, 18, 24, 34-36 1-2, 7-9, 13-17, 19-23, 25-27, 31-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 October, 2010 (08.10.10)

Date of mailing of the international search report
26 October, 2010 (26.10.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063655

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 11-509181 A (Gensia Sicor Inc.), 17 August 1999 (17.08.1999), claim 1; page 60, reaction formula 5 & WO 96/040707 A1 & AU 9664790 A & US 5726302 A & EP 836613 A1 & BR 9609011 A & MX 9709656 A1	3-5, 12, 18, 20, 34-36 1-2, 6-11, 13-17, 19, 21-27, 31-33
X A	WO 2008/063670 A1 (ALANTOS PHARM HOLDING INC.), 29 May 2008 (29.05.2008), claim 2; page 33, line 7 to page 34, line 16; example 55 & US 2008/221083 A1 & AU 2007321923 A1 & EP 2094707 A1 & CA 2670044 A1	1, 3, 5, 10, 12, 18, 20, 24-27, 31-36 2, 4, 6-9, 11, 13-17, 19, 21-23
Y A	JP 2002-515891 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 28 May 2002 (28.05.2002), claims 1, 10; examples 1 to 8, 16, 19, 22, 23, 25 to 31 & WO 98/028292 A1	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527027 A (BIOLIPOX AB.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims 1, 38; examples & WO 2006/077364 A1 & EP 1844013 A1 & US 2008/249091 A1 & TW 200637820 A	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527028 A (BIOLIPOX AB.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims 1, 35; examples & WO 2006/077365 A1 & EP 1838669 A1 & US 2009/042949 A1	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527029 A (BIOLIPOX AB.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims 1, 38; examples & WO 2006/077366 A1 & EP 1841735 A1 & KR 2007114123 A & CN 101142185 A & MX 2007008759 A1 & ZA 200705827 A & BR 200519774 A & US 2009/076004 A1	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527030 A (BIOLIPOX AB.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims 1, 29; examples & WO 2006/077367 A1 & EP 1841736 A1 & TW 200637818 A	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063655

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D209/42(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/498(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/52(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063655

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: 28-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28 to 30 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D209/42, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/498, A61K31/506, A61K31/5377, A61P17/06, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P43/00, C07D209/52, C07D401/14, C07D403/06, C07D403/14, C07D471/04, C07D491/052, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/095162 A1 (SANOFI-AVENTIS) 2009.08.06, 請求項 1、9、実施例、Table 1、4 (ファミリーなし)	3-6, 10-12, 18, 24, 34-36
A		1-2, 7-9, 13-17, 19-23, 25-27, 31-33

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.10.2010

国際調査報告の発送日

26.10.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 智雄

4 P

4150

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/095163 A2 (SANOFI-AVENTIS) 2009.08.06, 請求項 1、9、実施例、Table 1、2 (ファミリーなし)	3-6, 10-12, 18, 24, 34-36
A		1-2, 7-9, 13-17, 19-23, 25-27, 31-33
X	JP 11-509181 A (ジェンシア・シコー) 1999.08.17, 請求項 1、第 60 頁の反応式 5	3-5, 12, 18, 20, 34-36
A	& WO 96/040707 A1 & AU 9664790 A & US 5726302 A & EP 836613 A1 & BR 9609011 A & MX 9709656 A1	1-2, 6-11, 13-17, 19, 21-27, 31-33
X	WO 2008/063670 A1 (ALANTOS PHARM HOLDING INC) 2008.05.29, 請求項 2、第 33 頁第 7 行～第 34 頁第 16 行、実施例 55	1, 3, 5, 10, 12, 18, 20, 24-27, 31-36
A	& US 2008/221083 A1 & AU 2007321923 A1 & EP 2094707 A1 & CA 2670044 A1	2, 4, 6-9, 11, 13-17, 19, 21-23
Y	JP 2002-515891 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2002.05.28, 請求項 1、10、実施例 1～8、16、19、22、23、 25～31	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36
A	& WO 98/028292 A1	2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y	JP 2008-527027 A (BIOLIPOX AB) 2008.07.24, 請求項 1、38、実施例	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36
A	& WO 2006/077364 A1 & EP 1844013 A1 & US 2008/249091 A1 & TW 200637820 A	2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2008-527028 A (BIOLIPOX AB) 2008.07.24, 請求項 1、35、実施例 & WO 2006/077365 A1 & EP 1838669 A1 & US 2009/042949 A1	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527029 A (BIOLIPOX AB) 2008.07.24, 請求項 1、38、実施例 & WO 2006/077366 A1 & EP 1841735 A1 & KR 2007114123 A & CN 101142185 A & MX 2007008759 A1 & ZA 200705827 A & BR 200519774 A & US 2009/076004 A1	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33
Y A	JP 2008-527030 A (BIOLIPOX AB) 2008.07.24, 請求項 1、29、実施例 & WO 2006/077367 A1 & EP 1841736 A1 & TW 200637818 A	1, 3, 5-6, 10-12, 14-16, 18-21, 24-26, 31-32, 34-36 2, 4, 7-9, 13, 17, 22-23, 33

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 28-30 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項28-30は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D209/42(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/498(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D209/52(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D491/052(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i