

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-540634  
(P2008-540634A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 413/04</b> (2006.01)	C07D 413/04	C S P 2G045
<b>A61K 31/4439</b> (2006.01)	A61K 31/4439	4C063
<b>C07D 413/06</b> (2006.01)	C07D 413/06	4C086
<b>A61K 31/4245</b> (2006.01)	A61K 31/4245	
<b>C07D 413/14</b> (2006.01)	C07D 413/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く

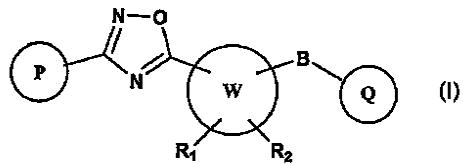
(21) 出願番号	特願2008-511819 (P2008-511819)	(71) 出願人	506417670 アデックス ファーマ ソシエテ アノニム スイス国, セアッシュ-1228 ジュネーブ, プラレワット, シュマン デ オール 12
(86) (22) 出願日	平成18年5月17日 (2006.5.17)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月11日 (2008.1.11)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/IB2006/001674	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02006/123249	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成18年11月23日 (2006.11.23)		
(31) 優先権主張番号	0510142.3		
(32) 優先日	平成17年5月18日 (2005.5.18)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規オキサジアゾール誘導体及び代謝型グルタミン酸受容体の正のアロステリック調節因子としての当該誘導体の使用

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)のオキサジアゾール誘導体[式中、B、P、Q、W、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は明細書中に記載される]である新規化合物に関する。本発明の化合物は、中枢又は抹消神経系障害、並びにmGluR5受容体により調節されるほかの障害の予防又は治療に有用である。

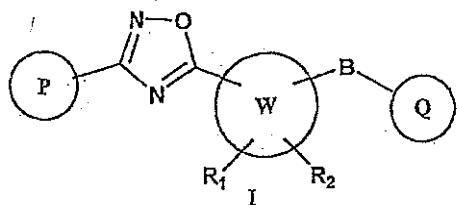


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の一般式 I :

## 【化 1】



10

[式中、

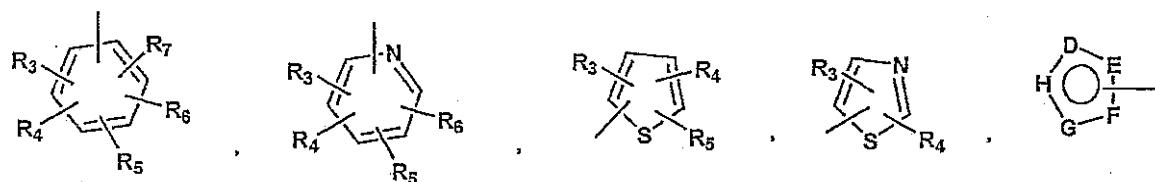
W は、(C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル又は(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルケニル環を表し；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、独立して水素、-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシを表すか、又は R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は、一緒になって(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル環、カルボニル結合 C = O 又は炭素二重結合を形成し；

20

P 及び Q は、各々独立して選ばれ、そしてシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、以下の式：

## 【化 2】



30

(式中、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及び R<sub>7</sub> は、独立して水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、-OR<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=N R<sub>1</sub>)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SR<sub>8</sub>、-S(=O)R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>、-C(=O)-OR<sub>8</sub>、-C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=N R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>、又は-C(=NOR<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>置換基であり；ここで、場合により 2 個の置換基は、介在原子と組み合わされて、二環ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環を形成し；ここで、各環は、場合により、1 ~ 5 の独立したハロゲン、-CN、-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール、-N((-C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアリール)又は-N((C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール)基でさらに置換され；

40

50

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ は各々独立して水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；このうちのいずれかは、場合により、1～5の独立したハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で場合により置換され；

D、E、F、G及びHは、独立して-C(R<sub>3</sub>)=、-C(R<sub>3</sub>)=C(R<sub>4</sub>)=、-C(=O)=、-C(=S)=、-O-、-N=、-N(R<sub>3</sub>)=又は-S-を表す) 10

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)N R<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=N R<sub>8</sub>)N R<sub>9</sub>-S(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>N R<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、C(=N R<sub>8</sub>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=NO R<sub>8</sub>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-又は-C(=NOR<sub>8</sub>)N R<sub>9</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表し；

ここで、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、独立して上で定義された通りであり；

任意のNはN-オキシドでありうる]

で表される化合物、或いは当該化合物の医薬として許容される塩、水和物、又は溶媒和物。但し、以下の化合物：

(3-(3-(4-ブトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)(2-クロロピペリジン-4-イル)メタノン、

(S)-(4-フルオロフェニル)-{3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(S)-(チオフェン-2-イル)-{3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-2-ピラジン-2-イル-チアゾール-5-イル)-メタノン、

(2,4-ジフルオロフェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノン、

シクロペンチル-{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3,4-ジフルオロフェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

ベンゾチアゾール-6-イル-{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロフェニル)-{(S)-3-[3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロフェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロフェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-メタノン、

10

20

20

30

40

40

50

ル] - ピペリジン-1-イル } - (4-フルオロ-フェニル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[ (S)-3-(3-p-トリル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[ (S)-3-(3-ピリジン-2-イル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{ 3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-[1,3,4] オキサジアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (2-フルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{ 2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-モルホリン-4-イル } -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -チオフェン-3-イル-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[ (S)-3-(3-フェニル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル ] -メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[ (S)-3-(3-フェニル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 { 3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -フェニル-メタノン、  
 { 3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -フェニル-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[ 3-(3-フェニル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル ] -メタノン、  
 (3-フルオロ-フェニル)-[ 3-(3-フェニル- [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル ] -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{ 3-[3-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (3-フルオロ-フェニル)-{ 3-[3-(3-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{ 3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 (R)-(4-フルオロ-フェニル)-{ 3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-メタノン、  
 { { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -(2-メチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -[1,2,3] チアジアゾール-4-イル-メタノン、  
 ベンゾチアゾール-2-イル-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-メタノン、  
 (1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル } -メタノン、

10

20

30

40

50

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-メタノン、

4-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-カルボニル}-ベンゾニトリル、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-イソオキサゾール-5-イル-メタノン、

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,  
4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-  
メタノン、

(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,  
4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-チオフェン-2-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(チアゾール-2-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(1H-インドール-5-イル)-メタノン、

2-(4-フルオロ-フェニル)-1-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オ  
キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン、

3-(4-フルオロ-フェニル)-1-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オ  
キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-オン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(イソキノリン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(キノキサリン-6-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(ベンゾイミダゾール-6-イル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ナフタレン-1-イル-[1,2,4]オキサジア  
ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキ  
サジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ナフタレン-2-イル-[1,2,4]オキサジア  
ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジア  
ゾール-5-イル]-4-メチル-ピペラジン-1-イル}-メタノン、

(E)-3-(4-フルオロ-フェニル)-1-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,  
2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロペノン、

1-{4-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-  
イル]-

10

20

30

40

50

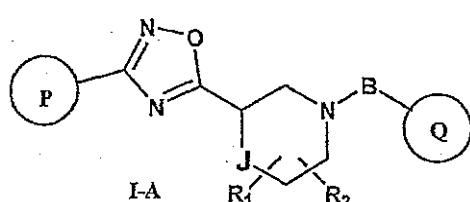
イル] - ピペリジン - 1 - カルボニル} - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン、  
 { (S) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] -  
 ピペリジン - 1 - イル} - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - メタノン、  
 (4 - フルオロ - フェニル) - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 2, 4 ] オキサ  
 ディアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン、  
 (3, 4 - デフルオロ - フェニル) - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 2, 4 ] オ  
 キサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン  
 を除く。

## 【請求項 2】

以下の式 I - A :

10

## 【化 3】



20

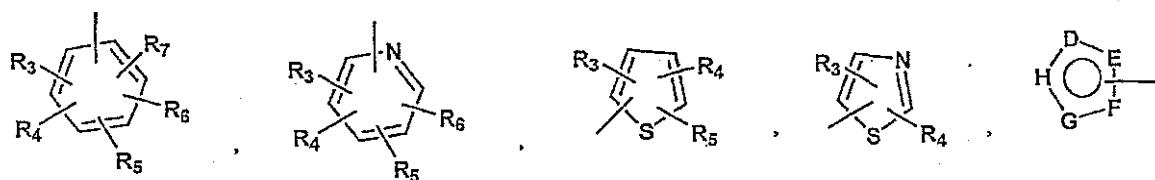
## [式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、独立して水素、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 - C_6)$  アルコキシを表すか、又は  $R_1$  及び  $R_2$  は、一緒になって、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル環、カルボニル結合  $C = O$ 、又は炭素二重結合を形成することができ；

P 及び Q は、各々独立して選択され、そして、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、以下の式：

## 【化 4】

30



40

## (式中、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び  $R_7$  は、独立して水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $-(C_3 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$  アルキニル、ハロ- $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=N R_1)NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=N R_8)R_9$ 、又は  $C(=NOR_8)R_9$  置換基であり；ここで場合により 2 個の置換基は介在原子と組み合わされて、二環ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；ここで、各環は、場合により、1 ~ 5 の独立し

50

たハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-O-(-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール、-N((-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-)アルキルヘテロアリール)基でさらに置換され；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>は、各々独立して水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；このうちのいずれかは、場合により、1~5の独立したハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

D、E、F、G及びHは、独立して-C(R<sub>3</sub>)=、-C(R<sub>3</sub>)=C(R<sub>4</sub>)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R<sub>3</sub>)-又は-S-を表す)

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し；

Bは、単結合、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=N)NR<sub>8</sub>NR<sub>9</sub>-S(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、C(=N)NR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=N)OR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、又は-C(=NOR<sub>8</sub>)NR<sub>9</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表し；

ここで、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は独立して上で定義される通りであり；

Jは、単結合、-C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、-O-、-N(R<sub>11</sub>)-又は-S-であり；

ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>は独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；これらのうちのいずれかは、場合により、1~5個の独立したハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

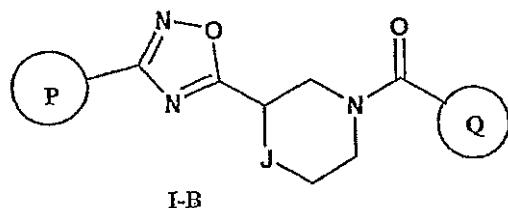
任意のNはN-オキシドでありうる]

を有する、請求項1に記載の化合物、或いは当該化合物の医薬として許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

### 【請求項3】

以下の式I-B：

### 【化5】



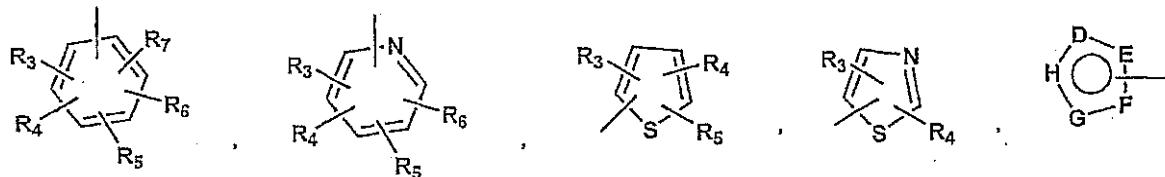
[式中、

P及びQは、各々独立して選択され、そしてシクロアルキル、ヘテロシクロアルキ

50

ル、以下の式：

【化6】



10

(式中、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=N)R_{10}NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)-O-R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NOR_8)R_9$ 、又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで、場合により2個の置換基は介在原子に組み合わされて、二環ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環を形成し；ここで各環は、場合により、1~5の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-O(-C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(( $C_0-C_3$ )アルキルアリール)又は $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(( $C_0-C_3$ )アルキルヘテロアリール)基でさらに置換され；

ここで、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ は、各々独立して、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；このうちのいずれかは、場合により、1~5の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_0-C_6)$ アルキル $_2$ 、 $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(( $C_3-C_7$ )シクロアルキル)又は $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基であり；

D、E、F、G及びHは、独立して、 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(=)-$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を表す)

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し、

Jは、単結合、 $-C(R_{11})(R_{12})$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_{11})-$ 又は $-S-$ を表し；

ここで、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ は、独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；これらのいずれかは、場合により、1~5の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(( $C_0-C_6$ )アルキル)、 $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(( $C_3-C_7$ )シクロアルキル)又は $-N((-C_0-C_6)$ アルキル)(アリール)置換基で置換され；

任意のNはN-オキシドでありうる】

を有する、請求項1又は2に記載される化合物、又は当該化合物の医薬として許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

50

## 【請求項 4】

光学異性体として存在し、ここで当該化合物が、ラセミ混合物又は個別の光学異性体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載される化合物。

## 【請求項 5】

前記化合物が、以下の：

(4-フルオロ-フェニル)-{5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン、

2-フルオロ-5-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボニル}-ベンゾニトリル、 10

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フェノキシメチル-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-メタノン、

(5-フルオロ-インダン-1-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、 20

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メタノン、

シクロヘキシル-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3-ベンゾイル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル)-メタノン、 30

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(ピリジン-2-イル-メタノンヒドロクロリド)、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン、

(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、 40

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン、

(2-エチル-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-フラン-3-イル-メタノン、

(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、 50

4 ] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-フラン-3-イル)-メタノン、  
 (S)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-{3-[3-(4-フルオロ-  
 フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン  
 、  
 (S)-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,  
 2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-ピリジン-4-イル)-メタノン、  
 (S)-(2-ブロモ-チオフェン-3-イル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,  
 4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、  
 (S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-フラン-2-イル)-メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(3-メトキシ-チオフェン-2-イル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,  
 4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]  
 ]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]  
 オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾー  
 ル-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-チオフェン-3-イル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,  
 2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]  
 ]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-2-メチルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-  
 [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン、  
 (5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,  
 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサ  
 ジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル] -メタノン、  
 (5-エチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,  
 2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(5-メトキシメチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

10

20

30

40

50

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-0-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチルアミノ-フェニル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(2-ベンジルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

10

50

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 (2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

から選ばれる、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載される治療有効量の化合物、及び医薬として許容される担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物。

#### 【請求項7】

ヒトを含む哺乳動物において病気を治療又は予防する方法であって、当該病気の治療又は予防が、mGluR5のアロステリック調節因子の神経調節効果により作用するか又は促進され、当該方法が、当該治療又は予防を必要とする哺乳動物に、請求項1～6に記載される化合物/組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項8】

ヒトを含む哺乳動物において病気を治療又は予防する方法であって、当該病気の治療又は予防が、mGluR5の正のアロステリック調節因子(エンハンサー)の神経調節効果により作用されるか又は促進され、当該治療又は予防を必要とする哺乳動物に、請求項1～6に記載される化合物/組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項9】

以下の不安障害:広場恐怖、全般性不安障害(GAD)、強迫性障害(OCD)、パニック障害、外傷後ストレス障害(PTSD)、社会恐怖症、他の恐怖症、物質誘導性不安障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載される化合物/組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項10】

小児障害:注意欠陥性/多動性障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載される有効量の化合物/組成物を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項11】

摂食障害(神経性無食欲症、神経性大食症)からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載される化合物/組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項12】

気分障害:双極性障害(I型及びII型)、気分循環性障害、うつ病、気分変調性障害、大うつ病障害、物質誘導性気分障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載される化合物/組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項13】

精神病:統合失調症、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、物質誘導性精神病障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載される化合物/阻止得物の有効量を投与することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 4】

認知障害：譫妄、物質誘導性持続性譫妄、認知症、H I V 疾患のため生じる認知症、ハンチントン病のため生じる認知症、パーキンソン病のため生じる認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘導性持続性認知症、軽度認知機能障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載される化合物 / 組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 1 5】

人格障害：強迫性人格障害、統合失調症、統合失調症障害からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用な方法であって、請求項 1 ~ 6 の有効量を投与することを含む、前記方法。

10

## 【請求項 1 6】

化学物質関連障害：アルコール乱用、アルコール依存症、アルコール退薬症候、アルコール退薬性譫妄、アルコール誘導性精神障害、アンフェタミン依存症、アンフェタミン退薬症候、コカイン依存症、コカイン退薬症候、ニコチン依存症、ニコチン退薬症候、オピオイド依存症、オピオイド退薬症候からなる群から選ばれる中枢神経系障害を治療又は予防するために有用である方法であって、請求項 1 ~ 6 に記載される化合物 / 組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 1 7】

良性多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、二次進行性多発性硬化症、原発性進行性多発性硬化症、進行性再発性多発性硬化症などの多発性硬化症から選ばれる炎症性中枢神経系障害を治療又は予防するために有用である方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載される化合物 / 組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

20

## 【請求項 1 8】

請求項 9 ~ 1 7 のいずれか一項に定義される治療又は予防用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 に記載される化合物 / 組成物の使用。

## 【請求項 1 9】

代謝型グルタミン酸受容体のイメージング用トレーサーを製造するための、本発明の化合物の使用。

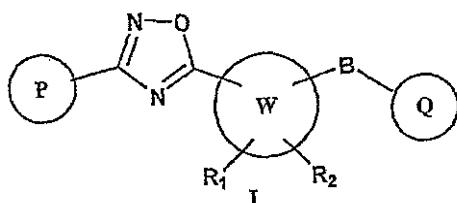
## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 【化 1】



40

本発明は、代謝型受容体 - サブタイプ 5 (m G l u R 5) の正のアロステリック調節因子として、式 I の新規化合物を提供する。当該化合物は、例えば認知低下、統合失調症における正及び負の症状の両方、並びに代謝型グルタミン酸受容体の m G l u R 5 サブタイプが関与する他の様々な中枢又は抹消神経系障害などの中枢神経障害の治療又は予防に有用である。本発明はまた、m G l u R 5 が関与する当該疾患の予防又は治療における医薬品及び医薬組成物にも関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

50

哺乳動物の中権神経系(CNS)において主要なアミノ酸伝達物質であるグルタミン酸は、イオンチャネル型のグルタミン酸受容体受容体-チャネル(iGluR、つまりNMDA、AMPA及びカイニン酸)及び代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)の活性化を通して興奮性シナプス神経伝達を媒介する。iGluRは、迅速な興奮伝達に寄与する(Nakaniishiら、(1998) *Brain Res. Rev.*, 26:230-235)一方、mGluRは、シナプス効力を微調節することに寄与するさらに調節的な役割を有する。グルタミン酸は、長期増強電位(LTP)、つまり学習と記憶ばかりでなく、心血管調節、知覚、及びシナプス可塑性の発達の基礎をなすと信じられている過程、などの多くの生理学的機能を発揮する。さらに、グルタミン酸は、特にグルタミン酸作動性の神経伝達の不均衡が生じる場合、種々の神経疾患及び精神疾患の病態生理学において重要な役割を果たす。

10

## 【0003】

mGluRは、7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体である。当該ファミリーの8個のメンバーは、その配列相同性及び薬理学的特性に従って3つの群(群I、II、及びIII)に分類される(Schoepp DDら、(1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476)。mGluRの活性化は、細胞内応答を導き、そして異なる伝達カスケードの活性化を導く。mGluRのメンバーのなかで、mGluR5サブタイプが神経精神学的疾患において神経伝達物質の欠乏又は過剰量を平衡化させることについて高い関心がある。mGluR5は、群Iに属し、そしてその活性化は、Gタンパク質媒介性のメカニズムを通して細胞応答を開始する。mGluR5は、ホスホリパーゼCに結合し、そしてホスホイノシチドの加水分解及び細胞内カルシウム動態化を刺激する。

20

## 【0004】

mGluR5タンパク質は、シナプス後肥厚に隣接するシナプス後要素に局在することが示されてきており(Lujan Rら、(1996) *Eur. J. Neurosci.*, 8:1488-500; Lujan Rら、(1997) *J. Chem. Neuroanat.*, 13:219-41)、そしてシナプス前要素においてほとんど検出されない(Romano Cら、(1995) *J. Comp. Neurol.*, 355:455-69)。mGluR5受容体は、その結果、神経伝達物質に対するシナプス後応答を調節することができるか又は神経伝達物質の放出を調節できる。

## 【0005】

CNSにおいて、mGluR5受容体は、主に大脳皮質、海馬、尾状核被殻、及び側坐核に豊富に存在する。これらの脳領域は、感情、動機付け過程、及び認知機能の多くの様に関与することが示されてきたので、mGluR5調節因子は、治療上関心が高いと予測される。

30

## 【0006】

様々な潜在的な臨床適応症が、サブタイプ選択的mGluR調節因子の開発の標的であると示唆してきた。この適応症は、てんかん、神経病及び炎症性疼痛、多くの精神病障害(例えば、不安症及び統合失調症)、動作障害(例えば、パーキンソン病)、神経保護(脳卒中及び脳損傷)、偏頭痛及び中毒/薬剤依存症を含む(総説については、Brauner- Osborn Hら、(2000) *J. Med. Chem.*, 43:2609-45; Bordi F及びUgolini A. (1999) *Prog. Neurobiol.*, 59:55-79; Spooren Wら、(2003) *Behav. Pharmacol.*, 14:257-77を参照のこと)。

40

## 【0007】

NMDA受容体機能低下により反映されるグルタミン酸作動性システムの機能低下が、統合失調症の推定の原因であるという仮説は、過去数年に渡り多くの支持を受けてきた(Goff及びCoyle JT (2001) *Am. J. Psychiatry*, 158:1367-1377; 総説として、Carlsson Aら、(2001) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41:237-260)。グルタミン酸作動性神経伝達の機能低下が関与しているという証拠は、グルタミン酸受容体のNMDAサブタイプのアンタゴニストが、統合失調症の全ての症状並びに生理学的兆候、例えば前頭葉機能低下、プレパルス抑制の低下、皮質下のドーパミン放出の亢進、を再現することによって支持されている。さらに、臨床研究により、特定のコホートにおいてmGluR5アレル頻度が統合失調症と関連すること(Devon RSら、(2001) *Mol. Psychiatry*, 6:311-4)、並びに統

50

合失調症の脳の皮質錐体細胞層においてmGluR5のメッセンジャーRNAの増加がみられたということが示唆された(Ohnuma Tら、(1998) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 56:207-17)。

#### 【0008】

mGluR5が神経障害及び精神障害に関与することは、群IのmGluRのin vivo活性化が、mGluR5受容体の活性化を主に通して様々な脳領域においてNMDA受容体機能の増強を誘導するということを示す証拠により支持される (Mannaioni Gら、(2001) *Neurosci.*, 21:5925-34; Awad Hら、(2000) *J. Neurosci.*, 20:7871-7879; Pisani Aら、(2001) *Neuroscience*, 106:579-87; Benquet Pら、(2002) *J. Neurosci.*, 22:9679-86)。

10

#### 【0009】

記憶過程におけるグルタミン酸の役割は、過去十数年間に確かに確立されてきた(Martin SJら、(2000) *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76:284-297)。mGluR5ヌル突然変異体マウスは、学習及び記憶におけるmGluR5の役割を強く支持してきた。これらのマウスは、空間学習と記憶の両方のタスクにおいて選択的な低下を示し、そしてCA1 LTPの低下を示す(Luら、(1997) *J. Neurosci.*, 17:5196-5205; Schulz Bら、(2001) *Neuropharmacology*, 41:1-7; Jia Zら、(2001) *Physiol. Behav.*, 73:793-802; Rodriguesら、(2002) *J. Neurosci.*, 22:5219-5229)。

20

#### 【0010】

mGluR5がNMDA受容体媒介性の電流の増強に関連するという発見は、当該受容体のアゴニストが認知増強薬剤として有用であるばかりか、NMDA受容体機能を選択的に高めることにより作用する新規の抗精神病薬としても有用であるという可能性を高める。

#### 【0011】

NMDARの活性化は、統合失調症に関連する神経回路におけるNMDARの機能低下を増強することができる。近年のin vivoデーターにより、mGluR5の活性化が認知低下並びに統合失調症における正及び負の両方の症状を治療する新規かつ効果的なアプローチでありうるということが強く示唆されている(Kinney GGら、(2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306(1):1 16-123)。

30

#### 【0012】

mGluR5受容体は、その結果、精神障害及び神経障害用の潜在的な薬剤標的として考えられており、当該障害は、この関係で、不安障害、注意障害、摂食障害、気分障害、精神病、認知障害、人格障害、及び化学物質関連障害である治療可能な疾患を含む。

#### 【0013】

mGluR5機能の現在の調節因子の多くは、グルタミン酸の構造アナログ、例えばキスカル酸又はフェニルグリシンとして開発された(Schoepp DDら、(1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476)。グルタミン酸結合部位に作用し、in vivoにおいて活性であり選択的であるmGluR5調節因子を開発することはかなり大変なことである。選択的調節因子を開発するための新たな道のりは、アロステリック・メカニズムを通して作用し、高度に保存されたオルソステリック(orthosteric)結合部位とは異なる部位に結合することにより受容体を調節する分子を同定することである。

40

#### 【0014】

mGluRの正のアロステリック調節因子は、新規医薬品として近年現れてきており、この魅力的な代替手段を提示する。このタイプの分子は、mGluR1、mGluR2、mGluR4、及びmGluR5について発見された(Knoflach Fら、(2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 98:13402-13407; O'Brien JAら、(2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40; Johnson Kら、(2002) *Neuropharmacology*, 43:291; Johnson MPら、(2003) *J. Med. Chem.*, 46:3189-92; Marino MJら、(2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 100(23):13668-73; for a review see Mutel V (2002) *Expert Opin. Ther. Patents*, 12:1-8; K

50

ew JN (2004) *Pharmacol. Ther.*, 104(3):233-44; Johnson MPら、(2004) *Biochem. Soc. Trans.*, 32:881-7)。D F B 及び関連分子は、*in vitro*においてm G l u R 5 の正のアロステリック調節因子として記載されたが、低い効力しか有さなかった(O'Brien J Aら、(2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-40)。ベンズアミド誘導体に特許付与され(WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:568-77)、そして最近、アミノピラゾール誘導体がm G l u R 5 の正のアロステリック調節因子として開示された(Lindsleyら、(2004) *J. Med. Chem.*, 47:5825-8; WO 2005/087048)。アミノピラゾール誘導体の中で、C D P P B は、ラットの行動モデルにおいて抗精神病様効果を示した(Kinney GGら、(2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313:199-206)。この報告は、m G l u R 5 のアロステリック増強が抗精神病薬の開発に新たなアプローチを提供しうるという仮定と一致している。近年、m G l u R 5 受容体の正のアロステリック調節因子の新たなシリーズが開示された(WO2005/044797)。アリールオキサジサゾールが開示された(WO 04/014902及びWO 04/014881);これらの化合物は、m G l u R 5 受容体の負のアロステリック調節因子である。Akkadix Corp.の国際公開第WO 01/54507号は、4-オキサジアゾリルピペリジンを駆虫薬として開示する。Smith Kline Beecham laboratoriesの国際公開第W003/002559号は、オキサジアゾリルアルキルピペリジンをオレキシン受容体アンタゴニストとして開示する。

10

## 【0015】

具体的に開示された化合物のどれも、本発明の化合物と構造的に関連していない。

20

## 【発明の開示】

## 【0016】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において病気を治療又は予防する方法であって、当該治療又は予防が、m G l u R 5 アロステリック調節因子の神経調節効果により作用され、又は促進される、前記方法に関する。

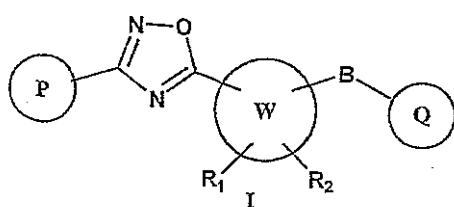
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0017】

本発明に従って、以下の一般式 I :

## 【化2】

30



## [式中、

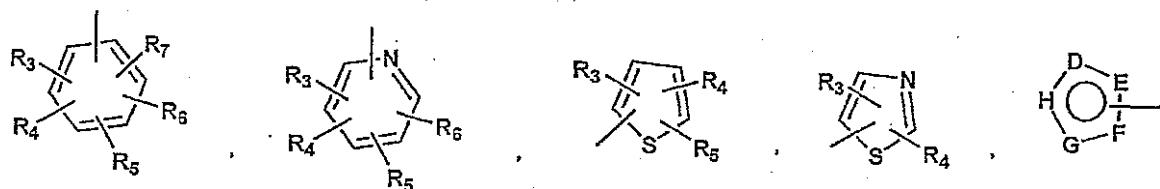
Wは、(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル又は(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルケニル環を表す;

40

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシを表すか、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になって(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル環、カルボニル結合C=O又は炭素二重結合を形成でき、

P及びQは、各々独立して選ばれ、そしてシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、以下の式:

## 【化3】



10

(式中、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及び $R_7$ は独立して水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)-OR_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NOR_8)R_9$ 又は $C(=NOR_8)R_9$ 置換基であり；ここで場合により2個の置換基は介在原子と組合されて二環ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；ここで、各環は、場合により、1~5の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O(アリール)$ 、 $-O(ヘテロアリール)$ 、 $-O(-C_1-C_3)$ アルキルアリール、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキルヘテロアリール、 $-N((-C_0-C_6)アルキル)((C_0-C_3)アルキルアリール)$ 又は $-N((C_0-C_6)アルキル)((C_0-C_3-)アルキルヘテロアリール)$ 基でさらに置換され；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ は各々独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2-C_6)$ アルケニル、 $(C_2-C_6)$ アルキニル、ハロ $-(C_1-C_6)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；このうちのいずれかは、場合により、1~5の独立したハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_0-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $-O(アリール)$ 、 $-O(ヘテロアリール)$ 、 $-N(C_0-C_6-アルキル)_2$ 、 $-N((C_0-C_6)アルキル)((C_3-C_7-)シクロアルキル)$ 又は $-N((C_0-C_6)アルキル)(アリール)$ 置換基で置換され；

D、E、F、G及びHは、独立して $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 又は $-S-$ を表す)

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し；

Bは、単結合、 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルケニル-、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ アルキニル-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-、 $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ アルキル-を表し；

ここで、 $R_8$ 及び $R_9$ は独立して上で定義される通りであり；

任意のNは $N$ -オキシドでありうる]

で表される新規の化合物、或いは当該化合物の医薬として許容される塩、水和物又は溶媒和物が提供される。

## 【0018】

本発明は、潜在的な立体異性体の両方を含み、そしてラセミ化合物ばかりでなく、個々のエナンチオマーも同様に含む。

## 【0019】

但し、以下の化合物が除かれる：

20

30

40

50

(3-(3-(4-ブトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)(2-クロロピリジン-4-イル)メタノン、

(S)-(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(S)-(チオフェン-2-イル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-2-ピラジン-2-イル-チアゾール-5-イル)-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3,4,5-トリフルオロ-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノン、

シクロペンチル-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

ベンゾチアゾール-6-イル-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

### 【0020】

(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-p-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(2-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-モルホリン-4-イル}-メタノン、

### 【0021】

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-チオフェン-3-イル-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル } -フェニル-メタノン、  
 { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } -フェニル-メタノン、  
 ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 3 - ( 3 - フェニル- [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ) - ピペリジン-1-イル ] - メタノン、  
 ( 3 - フルオロ-フェニル ) - [ 3 - ( 3 - フェニル- [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ) - ピペリジン-1-イル ] - メタノン、  
 ( 4 - フルオロ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 ( 3 - フルオロ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 3 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 ( 4 - フルオロ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 【 0 0 2 2 】  
 ( 3 - フルオロ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 ( R ) - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-1 } - ( 2 - フェニル-チアゾール-4-イル ) - メタノン、  
 { { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 2 - メチル-6 - トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル ) - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール-4-イル-メタノン、  
 ベンゾチアゾール-2-イル - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 5 - メチル-イソオキサゾール-3-イル ) - メタノン、  
 ( 1 , 5 - ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 4 - トリフルオロメチル-フェニル ) - メタノン、  
 4 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-カルボニル } - ベンゾニトリル、  
 【 0 0 2 3 】  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - イソオキサゾール-5-イル-メタノン、  
 ( 3 - クロロ-4 - フルオロ-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 2 - フェニル-2H-ピラゾール-3-イル ) - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 5 - メチル-2 - フェニル-2H- [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール-4-イル ) - メタノン、  
 ( 4 - フルオロ-3 - メチル-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 3 - メチル-チオフェン-2-イル ) - メタノン、  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ピペリジン-1-イル

10

20

30

40

50

リジン-1-イル}-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}チアゾール-2-イル-メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-メタノン、  
 { (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-メタノン、

## 【0024】

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}-(1H-インドール-5-イル)-メタノン、

2-(4-フルオロ-フェニル)-1-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オ  
 キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノン、

3-(4-フルオロ-フェニル)-1-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オ  
 キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-オン、

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}イソキノリン-3-イル-メタノン、

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}キノキサリン-6-イル-メタノン、

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-ピペ  
 リジン-1-イル}ベンゾイミダゾール-6-イル-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ナフタレン-1-イル-[1,2,4]オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{ (S)-3-[3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[3-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキ  
 サジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ナフタレン-2-イル-[1,2,4]オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジア  
 ゾール-5-イル]-4-メチル-ピペラジン-1-イル}-メタノン、

(E)-3-(4-フルオロ-フェニル)-1-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,  
 2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロペノン

1-(4-{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-カルボニル}-ピペリジン-1-イル)-エタノン、

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[3-(4-ニトロ-フェニル)-[1,2,4]オキサ  
 ジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[3-(4-ニトロ-フェニル)-[1,2,4]オ  
 キサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン。

## 【0025】

誤解を避けるために、本明細書において、「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)」は、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素基を意味するということが理解されるべきである。「(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)」は、0、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素基を意味する。本明細書において「C」は炭素原子を意味する。

## 【0026】

上記定義において、用語「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル」として、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、tert-ペンチル、ヘキシルなどの基が挙げられる。

## 【0027】

10

20

30

40

50

「(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル」として、エテニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニルなどの基が挙げられる。

【0028】

「(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル」として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。

【0029】

「ハロゲン」として、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

「シクロアルキル」は、場合により置換されるヘテロ原子を含まない炭素環を指し、単環、二環、及び三環の飽和炭素環並びに融合環系を含む。このような融合環系は、環上に部分的または完全に不飽和である環、例えばベンゼン環を含むことができて、ベンゾ融合炭素環などの融合環系を形成する。シクロアルキルは、スピロ融合環系などの融合環系を含む。シクロアルキルの例として、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、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、フルオレニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンなどが挙げられる。

10

【0030】

「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、Sから独立して選ばれる少なくとも1のヘテロ原子を含有する場合により置換される炭素環を指す。ヘテロシクロアルキルは、単環、二環、三環の飽和炭素環、並びに融合環系を含む。このような融合環系は、部分的又は完全に不飽和1の環、例えばベンゼン環を含むことができて、ベンゾ融合炭素環などの融合環系を形成する。ヘテロシクロアルキルの例として、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロチオフェン、インドリン、イソキノリンなどが挙げられる。

20

【0031】

「アリール」として、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。

「アリールアルキル」として、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基などが挙げられる。

20

【0032】

「ヘテロアリール」は、酸素、窒素、又は硫黄から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む5~10員の複素環基を含み、フリル(フラン環)、ベンゾフラニル(ベンゾフラン環)、チエニル(チオフェン環)、ベンゾチオフェニル(ベンゾチオフェン環)、ピロリル(ピロール環)、イミダゾリル(イミダゾール環)、ピラゾリル(ピラゾール環)、チアゾリル(チアゾール環)、イソチアゾリル(イソチアゾール環)、トリアゾリル(トリアゾール環)、テトラゾリル(テトラゾール環)、ピリジル(ピリジン環)、ピラジニル(ピラジン環)、ピリミジニル(ピリミジン環)、ピリダジニル(ピリダジン環)、インドリル(インドール環)、イソインドリル(イソインドール環)、ベンゾイミダゾリル(ベンズイミダゾール環)、ブリニル基(ブリン環)、キノリル(キノリン環)、フタラジニル(フタラジン環)、ナフチリジニル(ナフチリジン環)、キノキサリニル(キノキサリン環)、シンノリル(シンノリン環)、ブテリジニル(ブテリジン環)、オキサゾリル(オキサゾール環)、イソオキサゾリル(イソオキサゾール環)、ベンズオキサゾリル(ベンズオキサゾール環)、ベンゾチアゾリル(ベンゾチアゾール環)、フラザニル(フラザン環)などの環を形成する。

30

【0033】

「ヘテロアリールアルキル」として、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)基が挙げられ、ここでヘテロアリールの例は、上の定義に記載されるヘテロアリールと同じであり、例えば2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、1-キノリルメチル基などである。

40

【0034】

「溶媒和物」は、溶質(例えば、式Iの化合物)と溶媒により形成される様々な化学量論

50

的複合体を指す。溶媒は、好ましくは水などの医薬として許容される溶媒であり；このような溶媒は、当該溶質の生物活性に影響を与えることはない。

【0035】

「場合により」は、次に記載される事象(単数又は複数)が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、そして起こった事象(単数又は複数)と起こっていない事象の両方を含む。

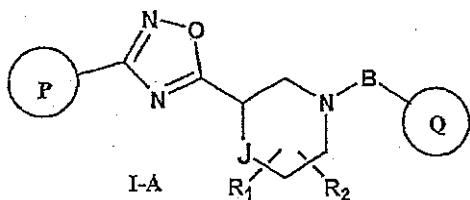
【0036】

「置換」という用語は、指定された置換基(単数又は複数)で置換されることを指し、他に記載がない限り、多重置換が許容される。

【0037】

好ましくは、本発明の化合物は、以下の式I-A：

【化4】



10

20

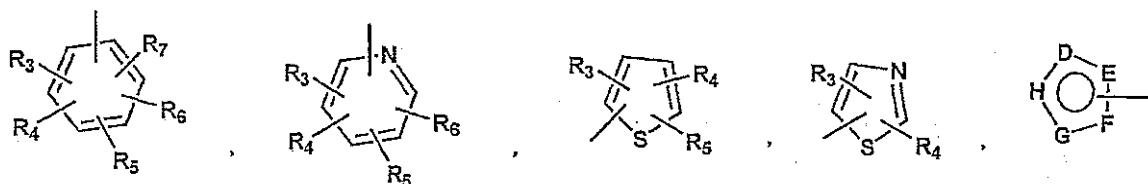
【式中、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシを表すか、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル環、カルボニル結合C=O又は炭素二重結合を形成でき；

P及びQは、各々独立して選ばれ、そしてシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、以下の式：

【化5】

30



40

(基中、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は独立して水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、-OR<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=NR<sub>10</sub>)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>8</sub>)NR<sub>9</sub>、-SR<sub>8</sub>、-S(=O)R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>、-C(=O)OR<sub>8</sub>、-C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=NR<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>、又はC(=NOR<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>置換基であり；ここで場合により2個の置換基は、介在原子にまとめられて二環ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；ここで、各環は、場合により、1~5の独立したハ

50

ロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-O-(-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-)アルキルヘテロアリール)基でさらに置換され；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>は各々独立して水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；これらのいずれも、場合により1～5個の独立したハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

D、E、F、G及びHは、独立して-C(R<sub>3</sub>)=、-C(R<sub>3</sub>)=C(R<sub>4</sub>)=、-C(=O)=、-C(=S)=、-O-、-N=、-N(R<sub>3</sub>)=又は-S-を表す)

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し、

Bは、単結合、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル-、-C(=O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=N)R<sub>8</sub>NR<sub>9</sub>-S(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、C(=N)R<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-、-C(=N)OR<sub>8</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-又は-C(=NOR<sub>8</sub>)NR<sub>9</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表し；

ここで、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、独立して上で定義されたとおりであり；

Jは、単結合、-C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、-O-、-N(R<sub>11</sub>)=又は-S-を表し；

ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>は独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；これらのいずれも、場合により1～5の独立したハロゲン、-C N、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

任意のNはN-オキシドでありうる】

で表される化合物、或いは当該化合物の医薬として許容される塩、水和物又は溶媒和物である。

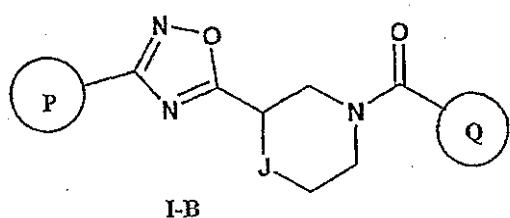
#### 【0038】

本発明は、可能な立体異性体の両方を含み、そしてラセミ化合物ばかりでなく、個々のエナンチオマーも同様に含む。

#### 【0039】

本発明のより好ましい化合物は、以下の式I-B：

【化6】

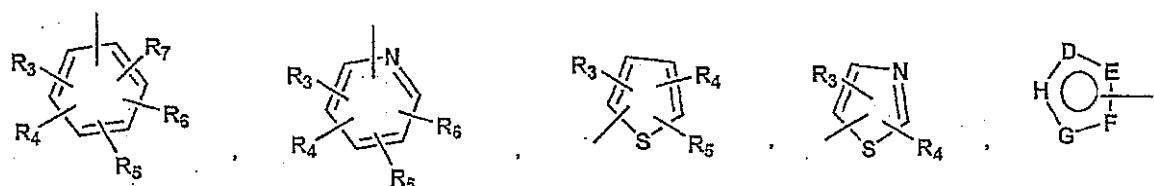


10

[式中、

P及びQは、各々独立して選択され、そしてシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、以下の式：

【化7】



20

(式中、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、及びR<sub>7</sub>は独立して水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、アリール、-OR<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=N)R<sub>10</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>10</sub>C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SR<sub>8</sub>、-S(=O)R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>、-C(=O)-OR<sub>8</sub>、-C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-C(=N)R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、又は-C(=N)OR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>置換基であり；ここで場合により2個の置換基は介在原子にまとめられて、二環ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環を形成し；ここで各環は、場合によりさらに1~5の独立したハロゲン、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-O(-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアリール)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルヘテロアリール)基でさらに置換され；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>は各々独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；このいずれかは、場合により、1~5の独立したハロゲン、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル<sub>2</sub>、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

D、E、F、G及びHは、独立して-C(R<sub>3</sub>)=、-C(R<sub>3</sub>)=C(R<sub>4</sub>)=、-C(=

40

30

50

O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R<sub>3</sub>)-又は-S-を表す)

で表されるアリール又はヘテロアリール基を指し、

Jは、単結合、-C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、-O-、-N(R<sub>11</sub>)-又は-S-を表し；

ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>は独立して水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル又はアリールであり；これらのいずれかは、場合により1~5の独立したハロゲン、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)、-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル)又は-N((C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)(アリール)置換基で置換され；

任意のNはN-オキシドでありうる】

で表される化合物、或いは当該化合物の医薬として許容される塩、水和物又は溶媒和物である。

#### 【0040】

本発明は、可能な立体異性体の両方を含み、そしてラセミ化合物ばかりでなく、個々のエナンチオマーも同様に含む。

#### 【0041】

特に好ましい化合物は、以下の：

(4-フルオロ-フェニル)-{5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル}-メタノン、

(4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン、

2-フルオロ-5-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボニル}-ベンゾニトリル、

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フェノキシメチル-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-メタノン、

(5-フルオロ-インダン-1-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メタノン、

シクロヘキシル-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

#### 【0042】

(3-ベンゾイル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-2-イル-メタノン・ヒドロクロリド、

10

20

40

50

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 2 - メチル-ピリジン-3-イル ) - メタノン、

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 1 , 2 , 5 - トリメチル-1H-ピロール-3-イル ) - メタノン、

( 2 , 4 -ジメチル-チアゾール-5-イル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - o-トリル-メタノン、

( 2 -エチル-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

【 0 0 4 3 】

( 1 , 5 -ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - フラン-3-イル-メタノン、

( 2 , 5 -ジメチル-フラン-3-イル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 2 - メチル-フラン-3-イル ) - メタノン、

( S ) - ( 2 , 3 -ジヒドロ-ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシン-5-イル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( S ) - ( 4 - フルオロ-3-メトキシ-フェニル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( S ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 3 - メチル-ピリジン-4-イル ) - メタノン、

( S ) - ( 2 - ブロモ-チオフェン-3-イル ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( S ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 6 - フルオロ-ピリジン-3-イル ) - メタノン、

( S ) - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 3 - メチル-フラン-2-イル ) - メタノン、

【 0 0 4 4 】

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 3 - メトキシ-チオフェン-2-イル ) - メタノン、

( 4 - フルオロ-2-メチル-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 6 - メチル-ピリジン-2-イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 5 - メチル-フラン-2-イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 - フラン-2-イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ) - ピペリジン-1-イル ] - メタノン、

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ピペリジン-1-イル } - ( 2 - メチル-チオフェン-3-イル ) - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 - チオフェン-2-イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ) - ピペリジン-1-イル ] - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - [ ( S ) - 3 - ( 3 - チオフェン-3-イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール-5-イル ) - ピペリジン-1-イル ] - メタノン、

( 4 - フルオロ-フェニル ) - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 1 - メチル-1H-ピロール-2-イル ) - [ 1 ,

10

20

30

40

50

2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]  
 ] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン、  
 【0045】  
 (4-フルオロ-2-メチルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-  
 [1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン、  
 (5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,  
 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4] オキ  
 サジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (5-エチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[  
 1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(5-メトキシメチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-0-トリル-[1,2,4] オキサジアゾール-5  
 -イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(2-メチルアミノ-フェニル)-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4] オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4] オキ  
 サジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 【0046】  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4] オキサ  
 ジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4] オ  
 キサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4] オキサ  
 ジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (2-ベンジルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]  
 ] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 (5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4] オキサ  
 ジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4] オキサジア  
 ゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イ  
 ル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン、  
 (2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4] オキサジアゾ  
 ル-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、  
 (2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]  
 オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、  
 {(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4] オキサジアゾール-5-イル]-  
 ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、  
 【0047】  
 (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4] オキサジアゾ  
 ル-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

10

20

30

40

50

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン、

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

#### 【0048】

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン、

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

である。

#### 【0049】

本発明は、式Iの化合物の医薬として許容される酸添加塩又は医薬として許容される担体又は賦形剤に関する。

#### 【0050】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において病気を治療又は予防する方法であって、その治療又は予防が、mG1uR5アロステリック調節因子及び特に正のアロステリック調節因子の神経調節効果により影響されるか又は促進される、前記方法に関する。

#### 【0051】

本発明は、添付の特許請求の範囲に規定されているように、末梢性及び中枢神経系障害、例えば抵抗性又は依存性、不安症、うつ病、精神障害、例えば精神病、炎症性又は神経因性疼痛、記憶機能障害、アルツハイマー病、虚血、薬物乱用、及び薬物中毒の治療又は予防に有用な方法に関する。

#### 【0052】

本発明は、単位用量あたり約0.01~1000mgの活性成分を提供する医薬組成物に関する。組成物は、任意の適切な経路により投与されよう。例えば、カプセル又は錠剤の形態で経口により、注射溶液の形態で非経口的に、軟膏剤又はローションの形態で局所

10

20

30

40

50

的に、点眼薬の形態で眼に、坐剤の形態で直腸から投与されてもよい。

【0053】

本発明の医薬製剤は、当該技術分野において慣用される方法により製造されてもよい。使用される医薬組成物の性質は、所望の投与経路に依存するであろう。一日の総用量は、通常約0.05～2000mgの範囲である。

【0054】

合成方法

一般式Iの化合物は、以下の合成スキームにより部分的に記載される有機合成の技術において知られている方法により製造することができる。以下に記載されるスキームの全てにおいて、感受性又は反応性である基についての保護基は、化学の一般原則に従って必須である場合に使用されることがよく理解されよう。保護基は、有機合成の標準方法に従って操作される(Green T. W. 及び Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons)。これらの基は、当業者に自明である方法を用いて化合物合成の都合のよい段階で取り除かれる。製造方法の選別、並びに反応条件、及びその実行順序は、式Iの化合物の製造に対応するであろう。

10

【0055】

式Iの化合物はエナンチオマーの混合物として表されてもよく、当該混合物は、個々の純粋なR又はS-エナンチオマーに分離されてもよい。例えば、式Iの化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成により製造されてもよいし、又はキラル補助基を用いた誘導体化により製造されてもよい。ここで、得られたジアステレオ混合物を分離し、そして当該補助基を切断して、純粋な所望されるエナンチオマーを提供する。或いは、分子がアミノ基などの塩基性官能基又はカルボキシル基などの酸性官能基を含む場合、この分離は、光学活性な酸と式Iの化合物の塩を様々な溶媒から分画結晶化することによりうまく行われてもよいし、又は文献に知られている他の方法、例えばキラルカラムクロマトグラフィーにより行われてもよい。最終生成物、中間体、又は開始物質の分離は、Elie I.E.L., Wilen S.H. 及び Mander L.N. (1984) 「*Stereochemistry of Organic Compounds*、Wiley - Interscience」により記載されるように当該技術分野に知られている適切な方法のいずれかにより行われてもよい。

20

【0056】

式Iの複素環化合物の多くは、当該技術分野に周知の合成経路を用いて製造することができる(Katritzky A.R. 及び Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press)。

30

【0057】

標準技術、例えば抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの標準技術を用いて当該反応から得た生成物を単離及び精製できる。

【0058】

式Iの化合物[式中、Wは、3置換ピペリジン環である]は、スキーム1～4に記載される合成順序に従って調製されうる。

ここで、

P及びQは、各々独立して、上記のアリール又はヘテロアリールであり、  
Bが、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-；-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表す。

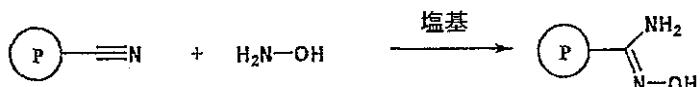
40

【0059】

開始物質であるアミドキシムは、以下の合成スキーム1：

【化8】

スキーム1



によりある程度記載された有機合成の分野に知られている方法により製造されてもよい

10

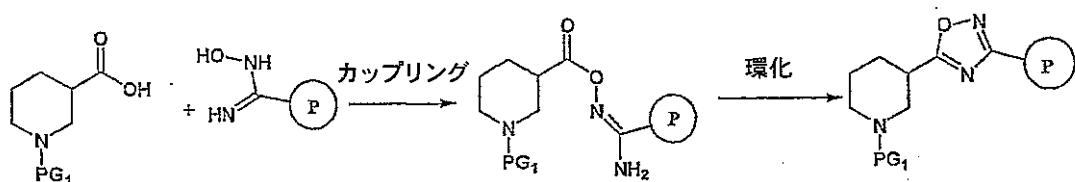
【0060】

次に、ニトリル誘導体(例えば、4-フルオロ-ベンゾニトリル)を、トリエチルアミン、ジイソプロピル-エチルアミン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む適切な溶媒(例えばメチルアルコール、エチルアルコール)などの中性又は塩基性条件下でヒドロキシルアミンと反応させる。当該反応は、一般的に、約1時間から約48時間の範囲で時間をかけながら反応温度を室温から70～80の温度範囲へとゆっくり暖めることにより進行させる(例えば、Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.ら; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Founder, Jeanら、Synth.C 20  
ommun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430、及びSendzik, Martin; Hui, Hon C; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700、並びにこれらの文献内での中性条件下の反応についての参考文献を参照のこと)。

【0061】

【化9】

スキーム2



30

【0062】

当該置換されたアミドキシム誘導体(スキーム1に記載されている)は、スキーム2に記載されるアプローチを用いてアシリル-アミドキシム誘導体へと変換することができる。スキーム2において、 $\text{PG}_1$ は、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルなどのアミノ保護基である。カップリング反応は、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン)中で適切な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピル-エチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、EDCI(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)、DCC(N,N'-ジシクロヘキシリル-カルボジイミド)などの有機合成の技術に知られているカップリング試薬により行われる。一般的に、HOBT(ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール)、HOAT(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)などの共触媒は、反応混合液中に存在してもよい。当該反応は、一般的に、約2時間～12時間の範囲の時間で、室温～60の範囲の温度で進行して、中間体アシリル-アミドキシムを生産する。環化反応は、約2～約18時間の範囲の時間で約80～約150の範囲の

40

50

温度で熱を加えて行われてもよい(例えば、Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji ら、Chem.Pharm.Bull; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122を参照のこと)。当該反応から得た生成物を、抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの標準技術を用いて精製することができる。

## 【0063】

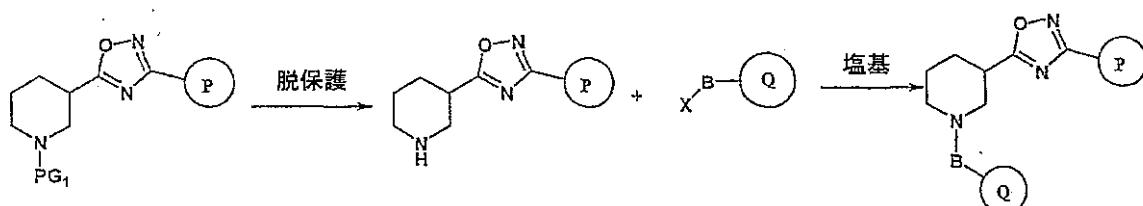
最後のステップは、スキーム3に記載される方法、又はスキーム4に記載される方法のいずれかで行われてもよい。

## 【0064】

## 【化10】

10

スキーム3



20

## 【0065】

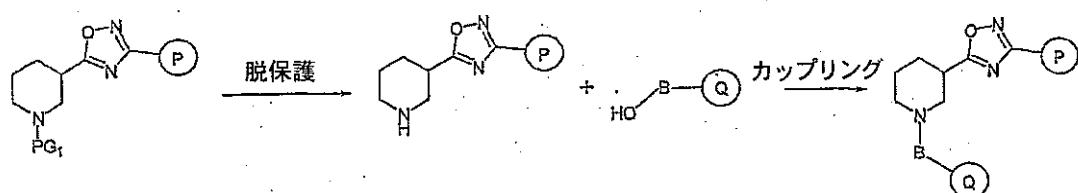
スキーム3に示されるように、保護基PG<sub>1</sub>は、標準方法を用いて取り除かれる。スキーム3では、Bは上で定義される通りであり、Xはハロゲンであり、例えばピペリジン誘導体は、当業者に自明である方法を用いてアリール又はヘテロアリールアシルクロリドと反応させる。当該反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジンなどの塩基を含む適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン)により促進されうる。当該反応は、一般的に、約4~12時間の範囲の時間で0℃から室温へと反応温度をゆっくり高めることにより進行する。

## 【0066】

## 【化11】

30

スキーム4



40

## 【0067】

スキーム4に示されるように、脱保護基PG<sub>1</sub>は、標準方法を用いて取り除かれる。カップリング反応は、有機合成の分野に知られているカップリング試薬、例えば、EDCI(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)、DCC(N,N'-ジシクロヘキシル-カルボジイミド)により、又は適切な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピル-エチルアミンを含む適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン)の存在下で、ポリマーに支持されたカップリング試薬、例えばポリマー支持カルボジイミド(PS-DCC, ex Argonaut Technologies

50

)により、促進されてもよい。一般的に、HOB T(1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール)、HOAT(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)などの共触媒が、反応混合液中に存在してもよい。当該反応は、一般的に、約2時間～12時間の範囲の時間のあいだ室温で進行する。

## 【0068】

式Iの化合物[式中、Wは、2-置換モルホリン環である]は、スキーム5～6に記載される合成順序に従って製造することができる。

ここで、

P及びQは各々独立して、上で定義されるアリール又はヘテロアリールであり、

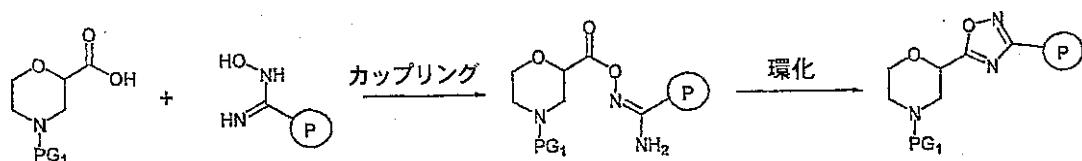
Bは、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-；-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表す。

10

## 【0069】

## 【化12】

## スキーム5



20

## 【0070】

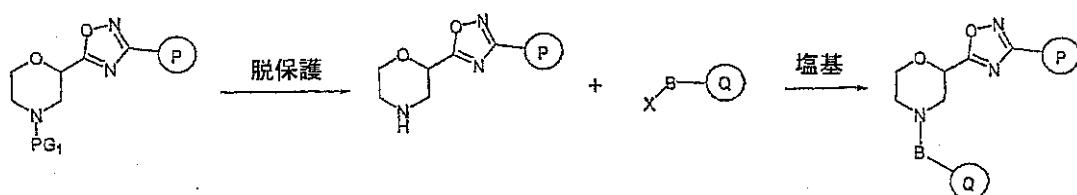
スキーム5において、置換アミドキシム誘導体(スキーム1において記載される)は、スキーム2において記載される方法と類似する方法を介してモルホリン誘導体と反応させることにより、アシルアミドキシム誘導体に変換することができる。同様に、アシル-アミドキシム誘導体は、スキーム2に記載される方法に従って、1,2,4-オキサジアゾール誘導体へと環化することができる。

## 【0071】

30

## 【化13】

## スキーム6



40

## 【0072】

スキーム6において、PG<sub>1</sub>基は、標準方法を用いて取り除かれる。スキーム6に記載されるカップリング反応は、スキーム3及びスキーム4に記載される反応(X = OHの場合)と類似している。

## 【0073】

式Iの化合物[式中、Wは、2置換ピペラジン環である]は、スキーム7～9に記載される合成順序に従って製造できる。

ここで、

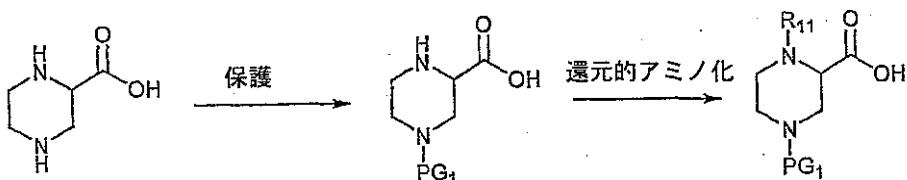
50

P 及び Q は各々独立して、上で定義されるアリール又はヘテロアリールであり、B は、-C(=O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-；-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル-を表す。

【0074】

【化14】

## スキーム7



10

【0075】

スキーム7において、ピペラジン-2-カルボン酸は、4位の窒素原子で選択的に保護される。PG<sub>1</sub>は、t-ブチルオキシカルボニルなどのアミノ保護基である。この反応は、水と混合された適切な有機溶媒(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン)中に溶解した2-(Boc-オキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル、ジ-tetraethylカルボネートなどの試薬を用いて行われる。一般的に反応混合液のpHは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンなどの適切な塩基を加えることにより、8~12の範囲の値に調節されよう。当該反応は一般的に約1時間~4時間の範囲の間室温で進行する(例えば、Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T.ら、；Tetrahedron Letters；30、39；1989；5193-5196及びWO 2004/022061を参照のこと)。N<sup>4</sup>保護されたピペラジン誘導体は、還元的アミノ化にとって標準的な条件を用いて、1位で置換されたピペラジン誘導体へと変換できる。R<sub>11</sub>は、例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであってもよい。当該反応は、適切な還元剤、例えばトリアセトアキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ-水素化ホウ素ナトリウム、ホウ素化水素ナトリウムなどを含む適切な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、1,2-ジクロロエタンなどの存在下で、N<sup>4</sup>保護ピペラジン誘導体をアルデヒド又はケトン(例えば、ホルムアルデヒド)と反応させることにより行われる。一般的に酸を添加して、約7未満のpHへと反応混合液のpHを低減することは、反応を行うために必須であり、ここで当該酸は必要に応じて加えられ、そして当該酸は、例えば酢酸、塩酸などである。当該反応は、典型的に、約2時間~4時間の範囲の間室温で進行する。

20

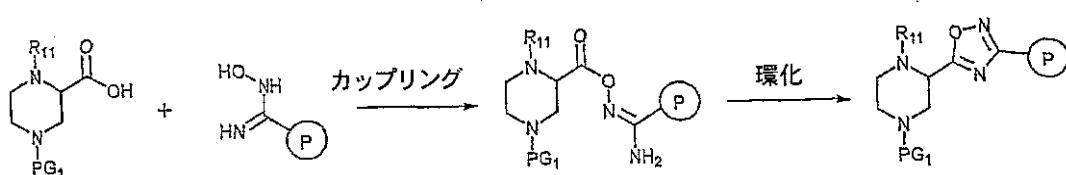
30

【0076】

【化15】

40

## スキーム8



50

## 【0077】

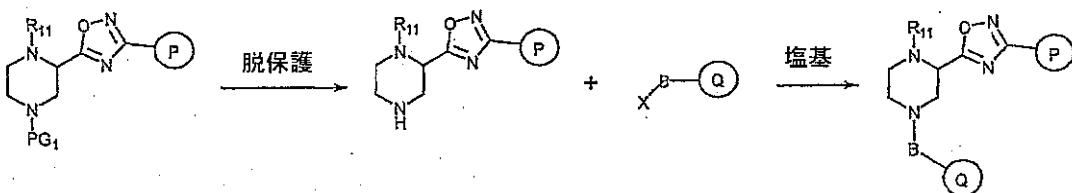
スキーム8では、置換されたアミド-オキシム誘導体(スキーム1に記載される)は、スキーム2に記載される方法と類似する方法を通して、ピペラジン誘導体(スキーム8に記載されるとおりである)と反応させることにより、アシル-アミド-オキシムへと変換することができる。同様に、アシル-アミド-オキシム誘導体は、スキーム2に記載される方法に従って1,2,4-オキサジアゾール誘導体へと環化することができる。

## 【0078】

## 【化16】

10

## スキーム9



## 【0079】

20

スキーム9では、PG1基は、標準方法を用いて取り除かれる。スキーム9に記載されるカップリング反応は、スキーム3及び4に記載される方法に類似している(X=ハロゲン、OH)。

## 【0080】

塩基性の性質である式Iの化合物は、様々な無機及び有機酸と一緒に、様々な異なる医薬として許容される塩を形成できる。これらの塩は、適切な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、又はイソプロパノール中で、塩基化合物を選択された鉱酸又は有機酸の実質的に等しい量と処理することにより容易に調製される(Stahl P. H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002を参照のこと)。

30

## 【0081】

以下の非限定的な例は、本発明を記載することを意図する。例示される化合物について与えられる生理学的データは、これらの化合物の割り当てられた構造に一致する。

## 【実施例】

## 【0082】

他に記載がない限り、全ての開始物質を販売元から得ることができ、そしてさらに精製せずに用いた。

具体的に、以下の略語を実施例及び明細書の全体において使用する。

## 【0083】

## 【表1】

g(グラム)	rt(室温)
mg(ミリグラム)	MeOH(メタノール)
ml(ミリリットル)	
μl(マイクロリットル)	Hz(ヘルツ)
M(モル濃度)	LCMS(液体クロマトグラフィー質量スペクトル)
MHz(メガヘルツ)	HPLC(高速液体クロマトグラフィー)
mmol(ミリモル)	NMR(核磁気共鳴)
min(分)	1H(プロトン)
AcOEt(酢酸エチル)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (硫酸ナトリウム)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸カリウム)	MgSO <sub>4</sub> (硫酸マグネシウム)
CDCl <sub>3</sub> (重クロロホルム)	HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)
EDC·HCl(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)	RT(保持時間)
EtOH(エチルアルコール)	NaOH(水酸化ナトリウム)
% (パーセント)	h(時間)
DCM(ジクロロメタン)	HCl(塩酸)
DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)	n-BuLi(n-ブチルリチウム)
Mp(融点)	THF(テトラヒドロフラン)

10

20

30

40

50

## 【0084】

塩類溶液についての全ての記載は、NaClの飽和水溶液を指す。他に記載がない限り、全ての温度は(摂氏)で表現される。全ての反応は、他に記載がない限り室温で不活性雰囲気下で行われる。

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Bruker 500 MHz 又はBruker 300 MHzで記録した。化学シフトは、100万分の1(ppm、単位)で表現される。カップリング定数は、ヘルツ(Hz)の単位である。分離パターンとして見かけ上の多重度を記載し、そしてs(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、q(五重線)、m(多重線)と名づける。

## 【0085】

LCMSを以下の条件の下で記録した:

方法 A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. カラム: Waters X Terra MS C18(50×4.6 mm、2.5 μm)。流速1 ml/分、移動相:A相=水:CH<sub>3</sub>CN(95:5)+0.05%のTFA、B相=水:CH<sub>3</sub>CN(5:95)+0.05%のTFA。

0~1分(A:95%、B:5%)、1~4分(A:0%、B:100%)、4~6分(A:0%、B:100%)、6~6.1分(A:95%、B:5%)。T=35; UV検出: Waters Photodiode array 996、200~400 nm。

## 【0086】

方法 B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. カラム: Waters X Terra MS C18(50×4.6 mm、2.5 μm)。流速1.2 ml/分。移動層:A相=水:CH<sub>3</sub>CN(95:5)+0.05%TFA、B相=水:CH<sub>3</sub>CN(5:95)+0.05%TFA。

0~0.8分(A:95%、B:5%)、0.8~3.3分(A:0%、B:100%)、3.3~5分(A:0%、B:100%)、5~5.1分(A:95%、B:5%)。T=35

; UV 検出: Waters Photodiode アレイ 996、200 ~ 400 nm。

【0087】

方法 C) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム: Waters Symmetry C18 (75 × 4.6 mm, 3.5 μm)。流速 1 ml / 分。移動相: A 相 = 水: CH<sub>3</sub>CN (95:5) + 0.05% TFA、B 相 = 水: CH<sub>3</sub>CN (5:95) + 0.05% TFA。

0 ~ 0.1 分 (A: 95%、B: 5%)、1 ~ 1.1 分 (A: 0%、B: 100%)、1.1 ~ 1.2 分 (A: 0%、B: 100%)、1.2 ~ 1.2.1 分 (A: 95%、B: 5%)。T = 35

; UV 検出: Waters Photodiode アレイ 996、200 ~ 400 nm

10

【0088】

方法 D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ。カラム: Waters Symmetry C18 (75 × 4.6 mm, 3.5 μm)。流速 1.5 ml / 分。移動相: A 相 = 水: CH<sub>3</sub>CN (95:5) + 0.05% TFA、B 相 = 水: CH<sub>3</sub>CN (5:95) + 0.05% TFA。

0 ~ 0.5 分 (A: 95%、B: 5%)、0.5 ~ 7 分 (A: 0%、B: 100%)、7 ~ 8 分 (A: 0%、B: 100%)、8 ~ 8.1 分 (A: 95%、B: 5%)。T = 35 ; UV 検出: Waters Photodiode アレイ 996、200 ~ 400 nm。

【0089】

方法 E): Pump 515、2777 Sample Manager、Micromass ZQ Single quadrupole (Waters)。カラム: 3.5 μm の SunFire RP C-18 (Waters) が充填された 2.1 × 50 mm ステンレス鋼 ; 流速 0.25 ml / 分、分割比 MS : 廃液 (1:4) ; 移動相: A 相 = 水: アセトニトリル (95:5) + 0.1% TFA、B 相 = 水: アセトニトリル (5:95) + 0.1% TFA。

0 ~ 1.0 分 (A: 98%、B: 2%)、1.0 ~ 5.0 分 (A: 0%、B: 100%)、5.0 ~ 9.0 分 (A: 0%、B: 100%)、9.1 ~ 1.2 分 (A: 98%、B: 2%) ; UV 検出波長 254 nm ; 注入体積: 5 μl。

【0090】

方法 F) HPLC システム: Waters Acuity、MS 検出器: Waters ZQ 2000。カラム: Acuity UPLC-BEH C18、50 × 2.1 mm × 1.7 μm ; 流速 0.4 ml / 分 ; 移動相: A 相 = 水: アセトニトリル (95:5) + 0.1% TFA、B 相 = 水: アセトニトリル (5:95) + 0.1% TFA。

0 ~ 0.25 分 (A: 98%、B: 2%)、0.25 ~ 4.0 分 (A: 0%、B: 100%)、4.0 ~ 5.0 分 (A: 0%、B: 100%)、5.1 ~ 6 分 (A: 98%、B: 2%) ; UV 検出波長 254 nm。

【0091】

全ての質量スペクトルを、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) モードの下で得た。

【0092】

0.25 mm の Macherey Nagel シリカゲル・プレート (60F 2254) 上で薄層クロマトグラフィーし、UV 光で可視化することにより多くの反応をモニターした。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、シリカゲル上で行った (220 ~ 440 メッシュ、Fluka)。

Buchi B 540 装置上で融点を決定した。

【0093】

実施例 1

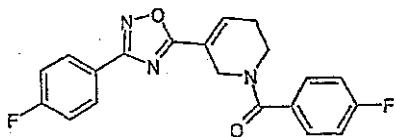
(4-フルオロ-フェニル)-{5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル}-メタノン

20

30

40

【化 1 7】



【 0 0 9 4 】

1 (A) : 5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル・エステル

1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸ヒドロクロリド(0.6 g、3.66 mmol、ex Asinex)を含む水(15 mL)及びジオキサン(15 mL)の溶液に、1N・NaOHを加えてpHを11に調節した。次にジテルプチルジカルボナート(Diterbutyldicarbonate)(0.88 g、4.03 mmol)を少しづつ加え、そして反応液を一晩攪拌して維持した。減圧下で溶媒を取り除き、そして得られた茶色の固体を吸引オーブン内で50度一晩乾燥させ、そしてさらに精製することなく次のステップに用いた。

L C M S ( R T ) : 6.5 分 (方法 C ) ; M S ( E S + ) は、  $m/z$  : 228.0, 128.0 を与えた。

〔 0 0 9 5 〕

1 (B) : 5 - [ 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチル・エステル

5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル・エステル(3.66 mmol)、4-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(0.565 g、3.66 mmol)、HOBT(0.495 g、3.66 mmol)、EDC I.HCl(1.052 g、5.49 mmol)及び乾燥トリエチルアミン(0.77 mL、5.49 mmol)を含む乾燥ジオキサン(40 mL)を窒素雰囲気下で週末の間室温で攪拌させた。次に反応混合液を6時間還流し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水(40 mL)と酢酸エチル(40 mL)で希釈し、当該相を分離し、そして有機相を水(40 mL、2回)、1N・NaOH(40 mL、2回)、そして塩類溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で取り除いて、1.3 g の茶色油を与え、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカゲル、溶出剤、ヘキサン / 酢酸エチル(8 : 2))。5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・エステルを白色固体として得た(1.0 g)。

収率: 79% ; L CMS(RT): 7.05分(方法C) ; MS(ES+)は、m/z: 345.9、289.9を与えた。

【 0 0 9 6 】

【化 1 8 】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.10 (dd, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 4.41 (m, 2H); 3.60 (t, 2H); 2.44 (m, 2H); 1.51 (s, 9H).

【 0 0 9 7 】

1 (C) : 5 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリシン：ピペロクロリド

ヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.3 g, 0.87 mmol)を含むジクロロメタン(5 mL)の溶液に、4 mLの4 N・HCl(ジオキサン溶液)を0℃で加え、そして反応混合液を室温に暖め、そして3時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、表題の化合物を白色固体(244 mg)として与えた。当該化合物をさらに精製することなく次のステップに用いた。

収率: 100% ; LCMS( RT ): 5.0 分(方法 C) ; MS( ESI+ )は、m/z: 246.0 を与えた。

【 0 0 9 8 】

1 (D). (4-フルオロ-フェニル)-{5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル}-メタノン

5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン・ヒドロクロリド(244mg、0.87mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(10mL)の懸濁液にトリエチルアミン(256μL、1.82mmol)及び4-フルオロ塩化ベンゾイル(103μL、0.87mmol)を0℃で滴下して加えた。反応混合液を室温に暖め、そして一晩窒素雰囲気下で攪拌した。次に溶液を水(5mL)で処理し、そして相を分離した。有機相を1N・HCl(10mL、3回)、1N・NaOH(10mL、2回)で順次洗浄し、次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。(4-フルオロ-フェニル)-{5-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル}-メタノンを黄色固体として得た(0.28g)。

収率: 8.8% ; m.p. = 138~140 ; L C M S (R.T.) : 7.89分(方法E) ; M.S.(E.S+)は、m/z: 368.1を与えた。

【 0 0 9 9 】

【化 1 9】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.08 (m, 2H); 7.49 (dd, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 7.14 (dd, 2H); 4.60 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 2.54 (m, 2H).

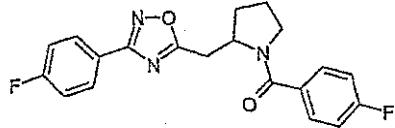
30

[ 0 1 0 0 ]

## 実施例 2

(4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

【化 2 0】



40

【 0 1 0 1 】

2 (A) : 2 - [ 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イルメチル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸  $\text{t e r t}$  - プチルエステル

N-Boc-2-ピロリジン酢酸(0.2 g、0.87 mmol)、4-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(0.13 g、0.87 mmol)、HOBT(0.11 g、0.87 mmol)、EDC I.HCl(0.25 g、1.31 mmol)及び乾燥トリエチルアミン(0.24

50

m L、1.74 mmol)を含む乾燥ジオキサン(15 mL)の混合液を窒素雰囲気下で室温において2時間攪拌を維持した。次に反応混合液を一晩還流し、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、そして5%クエン酸(10 mL)の溶液で処理し、層を分離し、そして有機相を10%NaOH(10 mL)、塩類溶液で順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で取り除いて、茶色粗製油を得た。当該粗製油をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤、DCM:MeOH(99.9:0.1)により精製した。2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体として得た(80 mg)。

収率: 26% ; LCMS(RT): 7.82分(方法C) ; MS(ES+)は、m/z: 348.0、291.9、248.0を与えた。 10

【0102】

【化21】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 8.07(dd, 2H); 7.16(dd, 2H); 4.28(m, 1H); 3.51-3.24(m, 3H); 3.06(m, 1H); 2.07(m, 1H); 1.85(m, 3H); 1.47(s, 9H).

20

【0103】

2(B). 3-(4-フルオロ-フェニル)-5-ピロリジン-2-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール・ヒドロクロリド

2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.08 g、0.23 mmol)を含む4N·HCl(ジオキサン溶液、4 mL)の溶液を4時間室温で攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて、表題の化合物を白色固体(65 mg)を与える、さらに精製することなく次のステップに用いた。

収率: 100% ; LCMS(RT): 6.2分(方法C) ; MS(ES+)はm/z: 248.0を与えた。 30

【0104】

2(C). (4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノン

3-(4-フルオロ-フェニル)-5-ピロリジン-2-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール・ヒドロクロリド(65 mg、0.23 mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(4 mL)、トリエチルアミン(80 μL、0.57 mmol)及び4-フルオロ塩化ベンゾイル(30 μL、0.25 mmol)を0℃で滴下して加えた。反応混合液を室温に暖め、そして窒素雰囲気下で12時間攪拌した。次に溶液を1N·NaOH(10 mL)及び塩類溶液(6 mL、2回)で順次洗浄し、次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて粗製固体を与えた。当該固体をジエチルエーテル:ヘキサン(1:1)でトリチュエーションすることにより精製した。(4-フルオロ-フェニル)-{2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ピロリジン-1-イル}-メタノンを白色固体として得た。 40

収率: 86% ; mp = 158~162℃ ; LCMS(RT): 7.68分(方法E) ; MS(ES+)は、m/z: 369.9を与えた。

【0105】

## 【化22】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.09 (dd, 2H); 7.57 (dd, 2H); 7.17 (dd, 2H); 7.09 (dd, 2H); 4.70 (m, 1H); 3.47 (m, 4H); 2.27 (m, 1H); 1.84 (m, 3H).

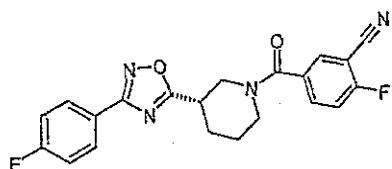
## 【0106】

## 実施例3

10

2-フルオロ-5-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボニル}-ベンゾニトリル

## 【化23】



20

## 【0107】

3(A). (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

N-ヒドロキシ-4-フルオロ-ベンズアミジン(5g、32.4mmol)、S-1-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸(7.43g、32.4mmol)、EDCI.HCl(9.33g、48.6mmol)、HOBT(4.9g、32.4mmol)及びTEA(9mL、64.8mmol)を含むジオキサン(60mL)を窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌させた。次に反応混合液を100で2時間加熱し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水(50mL)及び酢酸エチル(50mL)で分離し、相を分離し、そして有機相を2N・Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で洗浄し(50mL×2回)、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出勾配：石油エーテル：酢酸エチル(95:5)～石油エーテル/酢酸エチル(9:1))により精製した。

30

(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、白色固体として得た(7.3g)。

収率：65%。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +70.7°(c = 1.01, MeOH)。

## 【0108】

## 【化24】

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.15 (dd, 2H); 4.26 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.54-2.80 (m, 3H); 2.24 (m, 1H); 2.03-1.50 (m, 3H); 1.45 (s, 9H).

## 【0109】

3(B). (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン・ヒドロクロリド

(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピ

50

ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.2 g、0.57 mmol)を含むジクロロメタン(5 mL)の溶液に、4 mLの4 N・HCl(ジオキサン溶液)を0で加え、そして反応混合液を室温に暖め、3時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、表題の化合物を白色固体(163 mg)として与え、当該固体をさらに精製することなく次のステップに用いた。

収率：100%；LCMS( RT)：4.9分(方法C)；MS(ES+)は、m/z：248.0を与えた。

【0110】

3(C). 2-フルオロ-5-[(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボニル]-ベンゾニトリル 10

(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン・ヒドロクロロリド(224 mg、0.79 mmol)、3-シアノ-4-フルオロ安息香酸(140 mg、0.87 mmol)、HOAT(162 mg、1.19 mmol)、PS-DCD(ex Argonaut Technologies、1.3 g、1.56 mmol、重点量 = 1.2 mmol/g)及びTEA(0.29 mL、1.98 mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(10 mL)を一晩軌道振盪に維持した(IKA Vibrax VXR)。レジンをろ別し、そしてジクロロメタンで繰り返し洗浄し、ろ液を1N・HCl(10 mL × 2回)、1N・NaOH(10 mL × 2回)、そして塩類溶液で繰り返し洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99.8:0.2)、260 mgの2-フルオロ-5-[(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボニル]-ベンゾニトリルを与えた。

収率：83%(白色固体)；mp = 144~146；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +88.4°(c = 2.24、CHCl<sub>3</sub>)；LCMS( RT)：7.29分(方法C)；MS(ES+)は、m/z：395.0を与えた。

【0111】

【化25】

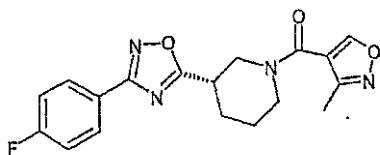
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 373 K), δ (ppm): 8.03 (dd, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.35 (dd, 2H); 4.18 (dd br, 1H); 3.71 (dt, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.08-1.95 (m, 1H); 1.88-1.76 (m, 1H); 1.76-1.62 (m, 1H). 30

【0112】

実施例4

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【化26】



【0113】

当該化合物を、3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、

そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて、実施例3(C)に記載される方法に従って製造した。

収率：99%(黄色粘性固体)； $[\eta]_D^{20} = +86.0^\circ$ (c = 1.37, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS(RT)：6.9分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：357.0を与えた。

【0114】

【化27】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 8.46(s, 1H); 8.06(dd, 2H); 7.16(dd, 2H); 4.39(m, 1H); 3.93(dt, 1H); 3.65(dd, 1H); 3.41(ddd, 1H); 3.24(ddd, 1H); 2.37(s, 3H); 2.32(m, 1H); 2.16-1.87(m, 2H); 1.76-1.59(m, 1H).

10

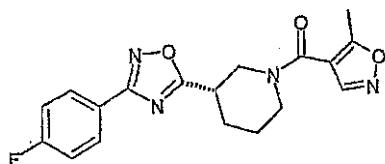
【0115】

実施例5

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【化28】

20



【0116】

当該化合物を、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載されるように製造される)を用いて、実施例3(C)に記載される方法に従って製造した。

30

収率：95%(黄色油)； $[\eta]_D^{20} = +95.1^\circ$ (c = 1.27, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS(RT)：6.91分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：357.1を与えた。

【化29】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 8.23(s, 1H); 8.06(dd, 2H); 7.16(dd, 2H); 4.39(m, 1H); 3.94(m, 1H); 3.59(dd, 1H); 3.36(ddd, 1H); 3.25(ddd, 1H); 2.54(s, 3H); 2.34(m, 1H); 2.16-1.89(m, 2H); 1.76-1.62(m, 1H).

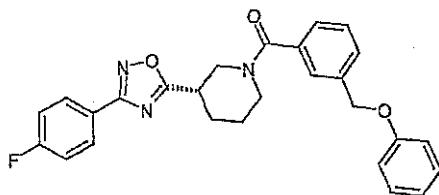
40

【0117】

実施例6

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フェノキシメチル-フェニル)-メタノン

## 【化30】



## 【0118】

10

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-フェノキシメチル-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(p実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて得た。

収率: 40% (無色油);  $[\alpha]_D^{20} = +83.8^\circ$  ( $c = 0.60$ 、CHCl<sub>3</sub>); LCMS (RT): 9.24分(方法E); MS (ES+)は、m/z: 458.0を与えた。

## 【0119】

## 【化31】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.14 (dd, 2H); 6.98-6.90 (m, 3H); 5.09 (s, 2H); 4.43 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.30-3.17 (m, 2H); 2.33 (m, 1H); 2.08-1.82 (m, 2H); 1.76-1.57 (m, 1H).

20

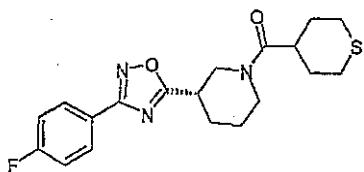
## 【0120】

## 実施例7

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イル)-メタノン

30

## 【化32】



40

## 【0121】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル(7:3))により行った。

収率: 46% (白色固体); mp = 139~141;  $[\alpha]_D^{20} = +81.9^\circ$  ( $c = 1.12$ 、CHCl<sub>3</sub>); LCMS (RT): 7.54分(方法E); MS (ES+)は、m/z: 376.0を与えた。

## 【0122】

50

【化 3 3】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 3.94 (m, 1H); 3.44 (m br, 1H); 3.28-3.10 (m, 2H); 2.80-2.56 (m, 5H); 2.30 (m, 1H); 2.10-1.83 (m, 7H); 1.71-1.54 (m, 1H).

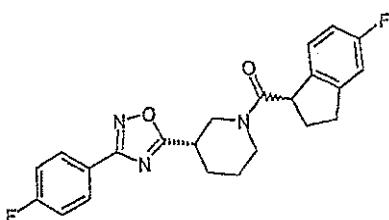
【 0 1 2 3 】

### 実施例 8

10

(5-フルオロ-インダン-1-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化 3 4】



20

[ 0 1 2 4 ]

(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)(122mg、0.43mmol)、5-フルオロインダン-1-カルボン酸(78mg、0.43mmol)、HOBt(58mg、0.43mmol)、EDCI.HCl(124mg、0.64mmol)及び乾燥トリエチルアミン(121μL、0.86mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(7mL)の混合液を、窒素雰囲気下で週末の間室温で攪拌を維持した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして残渣を1N・HCl(40mL)及び酢酸エチル(40mL)で希釈し、当該層を分離し、そして有機相を、1N・HCl(40mL、2回)、1N・NaOH(40mL、2回)及び塩類溶液で順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で取り除いて残渣を与えた。当該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤、石油エーテル/酢酸エチル(7:3))により精製して、純粋な表題の化合物を与えた(133mg)。

30

収率 : 75% (黄色油) ; L CMS (RT) : 8.12分 (方法E) ; MS (ES+) は、m/z : 410.0を与えた。

【 0 1 2 5 】

【化 3 5】

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.05 (m, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.08 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 6.85; (m, 1H); 4.44 (dd, 1H); 4.34 (ddd, 1H); 3.94 (ddd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.54-3.32 (m, 2H); 3.08-2.85 (m, 2H); 2.45-2.14 (m, 3H); 2.04 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

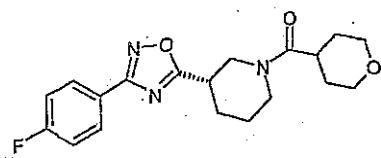
【 0 1 2 6 】

### 案 例 9

〔(5)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1-2-4]オキサジアゾール-5-イル]-

## ピペリジン-1-イル}-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メタノン

【化36】



10

【0127】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、ジエチルエーテルからトリチュエーションすることにより行った。

収率: 66%(白色固体); m.p. = 98~100;  $[\alpha]_D^{20} = +81.2^\circ$  (c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 6.96分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 360.13を与えた。

【0128】

20

【化37】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.02 (m, 3H); 3.47 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.11-1.84 (m, 5H); 1.71-1.54 (m, 3H).

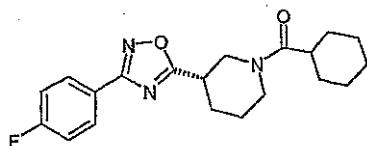
【0129】

30

実施例10

シクロヘキシル-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化38】



40

【0130】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、シクロヘキサンカルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、ジエチルエーテルからトリチュエーションすることにより行った。

収率: 18%(白色固体); m.p. = 80~85;  $[\alpha]_D^{20} = +82.7^\circ$  (c = 1.13, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 8.13分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 358.16を与えた。

50

【0131】

【化39】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8.08 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.22-3.08 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.07-1.47 (m, 10H); 1.38-1.21 (m, 4H).

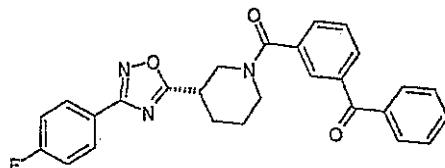
【0132】

10

実施例 1 1

(3-ベンゾイル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペペリジン-1-イル}-メタノン

【化40】



20

【0133】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-ベンゾイル-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造された)を用いて製造した。最終化合物の精製を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤、DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(99:1:0.1)により行った。

収率: 90% (白色固体); mp = 158~163; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +84.1° (c = 0.94, CHCl<sub>3</sub>); LCMS( RT): 8.01分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 456.0を与えた。

【0134】

30

【化41】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (m, 2H); 7.88-7.75 (m, 4H); 7.67-7.43 (m, 5H); 7.14 (dd, 2H); 4.42 (m br, 1H); 3.97 (m br, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.27 (m, 2H); 2.33 (m, 1H); 2.09-1.85 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

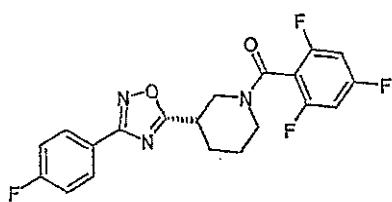
40

【0135】

実施例 1 2

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペペリジン-1-イル}-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-メタノン

## 【化42】



## 【0136】

10

本化合物は、実施例3(C)に記載される方法に従って、2,4,6-トリフルオロ安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を製造した。最終化合物の精製をフラッシュクロマトグラフィーシリカゲル、溶出剤、DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(99:1:0.1))により、次に、第二のカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤、DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(99.5:0.5:0.05))により行った。

収率: 9% (白色固体); mp = 125 ~ 130; [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +97.9° (c = 1.19, CHCl<sub>3</sub>); LCMS( RT): 7.78分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 406.0を与えた。

20

## 【0137】

## 【化43】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.06 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 6.71 (m, 2H); 4.91 and 3.84 (m, 1H); 4.48 and 3.54 (m, 1H); 3.62-3.11 (m, 3H); 2.36 (m, 1H); 2.12-1.59 (m, 3H).

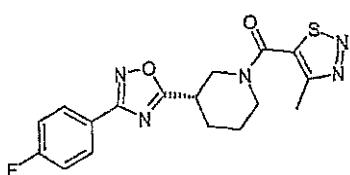
## 【0138】

30

## 実施例13

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル)-メタノン

## 【化44】



40

## 【0139】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率: 90% (黄色油); [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +103.4° (c = 1.15, CHCl<sub>3</sub>); LCMS( RT): 7.22分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 374.0を与えた。

## 【0140】

50

## 【化45】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.17 (dd, 2H); 4.27 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.17-1.87 (m, 2H); 1.69 (m, 1H).

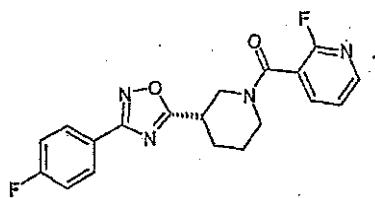
## 【0141】

## 実施例14

10

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

## 【化46】



20

## 【0142】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-フルオロニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、ジエチルエーテルからのトリチュレーションにより行った。

収率: 67% (白色固体); mp = 110-112; [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +108.3° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); LCMS (RT): 5.82分(方法); MS (ES+)は、m/z: 367.0を与えた。

## 【0143】

## 【化47】

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.54 (m, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 3.88-2.97 (m, 4H); 2.54 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.12-1.33 (m, 3H).

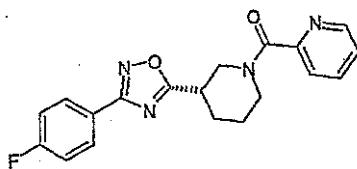
## 【0144】

40

## 実施例15

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-2-イル-メタノンヒドロクロリド

## 【化48】



10

## 【0145】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、ピコリン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製をフラッシュクロマトグラフィー

(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH 99: 1: 0.1)により行った。

収率: 50% (淡黄色油); [ $\eta$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +124.9° (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 6.87分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 353.0を与えた。

## 【0146】

## 【化49】

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.58 (d br, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.77 (ddd, 1H); 7.66 (ddd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.14 (dd, 2H); 5.14-3.91 (m br, 2H); 3.60 (m, br, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 2.10-1.69 (m, 3H).

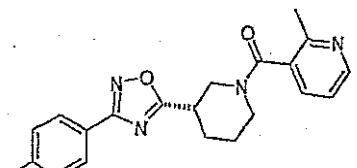
## 【0147】

## 実施例1 6

30

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン

## 【化50】



40

## 【0148】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-メチルニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率: 55% (淡黄色固体); mp = 115 ~ 116; [ $\eta$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +99° (c = 0.94, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 5.82分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 367.0を与えた。

50

【0149】

【化51】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.54 (m, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 3.88-2.97 (m, 4H); 2.54 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.12-1.33 (m, 3H).

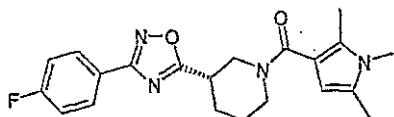
【0150】

10

実施例 17

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン

【化52】



20

【0151】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出勾配: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH (99:1:0.1) ~ DCM: MeOH NH<sub>4</sub>OH (98:2:0.2))により行った。

収率: 89% (白色固体); mp = 122 ~ 126; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +111.9° (c = 0.95, CHCl<sub>3</sub>); LCMS (RT): 7.54 分(方法E); MS (ES+)は、m/z: 383.1を与えた。

【0152】

【化53】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.34 (dd, 2H); 5.79 (q br, 1H); 4.33 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.35-3.20 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.19 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.58 (m, 1H).

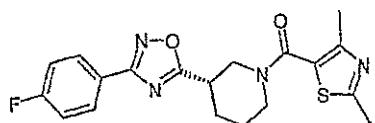
40

【0153】

実施例 18

(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化54】



## 【0154】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2,4-ジメチル-チアゾール-5-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を製造した。最終化合物の精製を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出勾配: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(99:1:0.1) ~ DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(98:2:0.2))により行った。

収率: 100% (淡黄色粘性固体); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +100.6° (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 7.08分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 387.0を与えた。

## 【0155】

## 【化55】

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.37 (dd, 2H); 4.19 (dd, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.46-3.34 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

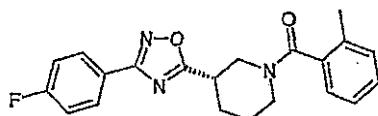
## 【0156】

## 実施例19

30

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-o-トリル-メタノン

## 【化56】



## 【0157】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-メチル安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製をフラッシュクロマトグラフィーにより行った(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(99.5:0.5:0.05))。

収率: 99% (無色粘性固体); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +100.1° (c = 1.29, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 7.8分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 366.0を与えた。

## 【0158】

40

## 【化57】

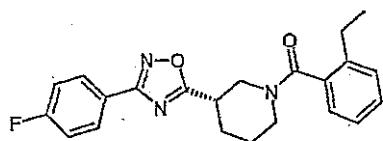
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (m, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.33-7.10 (m, 4H); 4.05-3.10 (m, 5H); 2.25 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.00 (m, 1H); 1.80 (m br, 1H); 1.60 (m br, 1H).

## 【0159】

## 実施例20

(2-エチル-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン 10

## 【化58】



20

## 【0160】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-エチル安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH (99.5: 0.5: 0.05))により行った。

収率: 100% (無色粘性固体); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +88.7° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 8.12分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 380.0を与えた。

## 【0161】

## 【化59】

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.40-7.26 (m, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.21 (dt, 1H); 7.13 (d br, 1H); 4.39-3.85 (m br, 1H); 3.84-3.46 (m br, 2H); 3.38 (m 1H); 3.22 (m, 1H); 2.55 (q, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.14 (t, 3H).

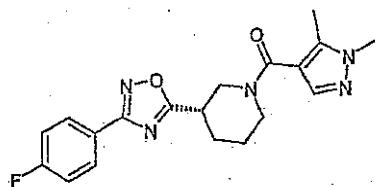
## 【0162】

## 実施例21

40

(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化60】



10

## 【0163】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(98:2:0.2))を通すことにより行った。

収率:39%(無色油);[ $\lambda$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+106.0°(c=0.5、CHCl<sub>3</sub>);LCMS(RT):6.72分(方法E);MS(ES+)は、m/z:370.1を与えた。

## 【0164】

20

## 【化61】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), $\delta$ (ppm):8.07(dd,2H);7.47(s,1H);7.15(dd,2H);4.57(m,1H);4.18(m,1H);3.78(s,3H);3.49(dd,1H);3.24(m,2H);2.38(s,3H);2.33(m,1H);2.07-1.87(m,2H);1.68(m,1H).

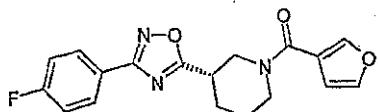
## 【0165】

30

## 実施例22

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-フラン-3-イル-メタノン

## 【化62】



40

## 【0166】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、フラン-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を

最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル(7:3))を通すことにより行った。

収率:78%(黄色油);[ $\lambda$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+103.1°(c=0.55、CHCl<sub>3</sub>);LCMS(RT):7.22分(方法E);MS(ES+)は、m/z:342.0を与えた。

50

【0167】

【化63】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.73 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 6.57 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.10-1.87 (m, 2H); 1.70 (m, 1H).

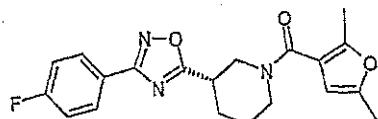
【0168】

10

実施例23

(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化64】



20

【0169】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2,5-ジメチル-フラン-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン・ヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、シリカゲルカートリッジ(シリカゲル: 2 g、溶出剤: ヘキサン: 酢酸エチル(7:3))を通すことにより行った。

収率: 39%(白色固体); mp = 114 ~ 118; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +102.5°(c = 0.6, CHCl<sub>3</sub>); LCMS( RT): 7.71分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 370.0を与えた。

【0170】

【化65】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 5.93 (s, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.19 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.32 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.05-1.85 (m, 2H); 1.65 (m, 1H).

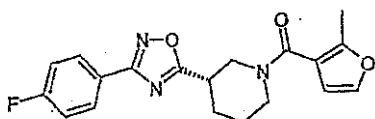
40

【0171】

実施例24

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-フラン-3-イル)-メタノン

## 【化66】



## 【0172】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-メチル-フラン-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル7:3)に通過させることにより行った;

収率:61%(黄色油);  $[\alpha]_D^{20} = +101.5^\circ$  (c=0.59、CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT):7.47分(方法E); MS(ES+)は、m/z:356.0を与えた。

## 【0173】

## 【化67】

10

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.15 (dd, 2H); 6.36 (d, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.21 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.34 (m, 1H); 2.08-1.86 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

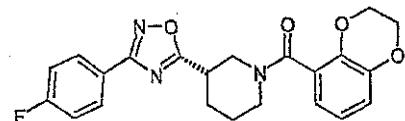
## 【0174】

## 実施例25

(S)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

## 【化68】



## 【0175】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル(1:1))を通過させることにより製造した。

収率:89%(白色固体); mp=57~60;  $[\alpha]_D^{20} = +104.4^\circ$  (c=0.51、CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT):7.53分(方法E); MS(ES+)は、m/z:410.0を与えた。

## 【0176】

40

50

## 【化69】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.05 (m, 2H); 7.37 (dd, 2H); 6.92-6.81 (m, 2H); 6.72 (m, 1H); 4.66-3.66 (m br, 2H); 4.26 (s, 4H); 3.48 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.61 (m, 1H).

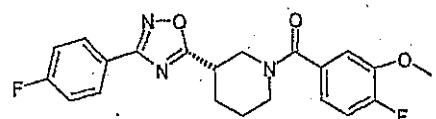
## 【0177】

10

## 実施例26

(S)-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化70】



20

## 【0178】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-フルオロ-3-メトキシ-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル: 2 g、溶出剤: ヘキサン: 酢酸エチル(1:1))に通すことにより行った。

収率: 49% (白色固体); mp = 109 ~ 111; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +88.7° (c = 0.505, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 7.68分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 400.0を与えた。

## 【0179】

## 【化71】

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.03 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.98 (ddd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.74 (dt, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.48-3.27 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.10-1.94 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

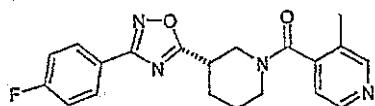
40

## 【0180】

## 実施例27

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-{(3-メチル-ピリジン-4-イル)-メタノン

## 【化72】



## 【0181】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-メチル-イソニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(95:5:0.5))に通すことにより行った。

収率:77%(白色固体);mp=59~63;[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+81.9°(c=0.51、CHCl<sub>3</sub>);LCMS(RT):6.07分(方法E);MS(ES+)は、m/z:367.0を与えた。

## 【0182】

## 【化73】

10

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), $\delta$ (ppm):8.49(s,1H);8.43(d,1H);8.04(dd,2H);7.35(dd,2H);7.15(d,1H);4.06-3.78(mbr,1H);3.65(m,1H);3.41(m,1H);3.34-3.12(m,2H);2.25(m,1H);2.20(s,3H);2.02(m,1H);1.80(m,1H);1.65(m,1H).

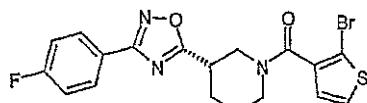
## 【0183】

## 実施例28

(S)-(2-ブロモ-チオフェン-3-イル)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

30

## 【化74】



## 【0184】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-ブロモ-チオフェン-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル(7:3))に通し、そして連続してフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤:ヘキサン:酢酸エチル、7:3)に通すことにより行った。

収率:44%(白色固体);[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+45.7°(c=0.93、CHCl<sub>3</sub>);LCMS(RT):7.82分(方法E);MS(ES+)は、m/z:437.9を与えた。

## 【0185】

40

50

## 【化75】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.40 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

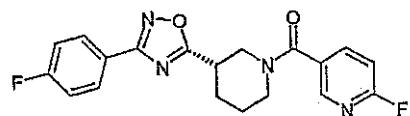
## 【0186】

## 実施例29

10

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

## 【化76】



20

## 【0187】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、6-フルオロ-ニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル: 2 g、溶出剤: ヘキサン: 酢酸エチル(1:1))に通すことにより行った。

収率: 59% (白色油); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +62.1° (c = 0.97, CHCl<sub>3</sub>); LCMS (RT): 7.08分(方法E); MS (ES+)は、m/z: 371.0を与えた。

## 【0188】

## 【化77】

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.30 (m, 1H); 8.08-7.96 (m, 3H); 7.35 (dd, 2H); 7.19 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.75 (ddd, 1H); 3.64 (dd, 1H); 3.51-3.32 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.71 (m, 1H).

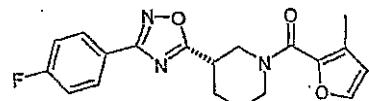
## 【0189】

## 実施例30

(S)-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-メチル-フラン-2-イル)-メタノン

40

## 【化78】



## 【0190】

50

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-メチル-フラン-2-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出勾配:ヘキサン:酢酸エチル(8:2)から始めて、次にDCMで溶出する)に通すことにより行った。

収率: 12%(白色油);  $[\eta]_D^{20} = +47.6^\circ$  (c = 1.0、CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 6.32分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 356.1を与えた。

【0191】

【化79】

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.35 (dd, 2H); 6.43 (m, 1H); 4.31 (dd, 1H); 3.88 (ddd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.45-3.33 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

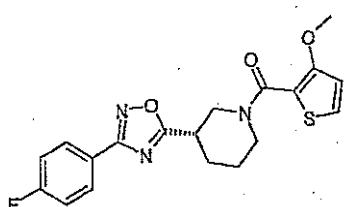
【0192】

実施例31

20

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-メトキシ-チオフェン-2-イル)-メタノン

【化80】



30

【0193】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-メトキシ-チオフェン-2-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を製造した。最終化合物の精製を、当該粗製物をシリカゲルカートリッジ(シリカゲル:2g、溶出剤:DCM:MeOH(99:1))に通し、次に連続して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤:DCM)を行い、そしてその次に、調製的HPLCによる3回目の精製を行うことにより、行った。

収率: 16%(無色油);  $[\eta]_D^{20} = +103.6^\circ$  (c = 0.4、CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 7.39分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 388.1を与えた。

【0194】

40

## 【化81】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.05 (dd, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.34 (dd, 2H); 6.96 (d, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.55 (dd, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.07-1.81 (m, 2H); 1.64 (m, 1H).

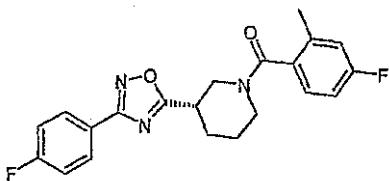
## 【0195】

## 実施例32

10

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化82】



20

## 【0196】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：石油エーテル：酢酸エチル(6:4)により行った。

収率：37%(無色油)；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +89.1°(c = 0.55, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS (RT)：7.79分(方法E)；MS (ES+)は、m/z: 384.1を与えた。

30

## 【0197】

## 【化83】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.04 (m, 2H); 4.13 (m, 1H); 3.77-3.48 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

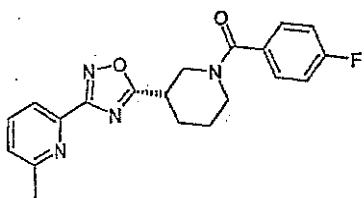
40

## 【0198】

## 実施例33

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化 8 4】



10

## 【0199】

33(A). (S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

6-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル(0.24g、2mmol)を含むEtOH(4ml)の溶液に、ヒドロキシリルアミン(50%wt.水溶液、0.49ml、8mmol)を室温で加え、そして溶液を還流下で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いて、N-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミジンを与えた。当該化合物を次のステップにすぐに用いた。

## 【0200】

N-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミジン(2mmol)、S-1-BoC-ピペリジン-3-カルボン酸(0.46g、2mmol)、EDCI.HCl(0.57g、3mmol)、HOBT(0.31g、2mmol)及びTEA(0.56mL、4mmol)を含むジオキサン(10mL)を、窒素雰囲気下24時間室温で攪拌し、次に反応混合液を還流下で5時間過熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水(50ml)及び酢酸エチル(50ml)で希釈し、当該相を分離し、そして有機相を水(50ml×2回)および1NのNaOH(50ml×2回)で連続して洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる粗製物の精製(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(98:2:0.2)は、0.31gの(S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを与えた。

収率: 45% ; LCMS(RT): 4.6分(方法A) ; MS(ES+)は、m/z: 344.9を与えた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>、333K)、(ppm):

## 【0201】

33(B). 2-メチル-6-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンヒドロクロリド

(S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(0.32g、0.93mmol)をジオキサン(2ml)中に溶解し、そして4mlのHCl 4N(ジオキサン溶液)を0で滴下して加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、260mg(収率: 100%)の2-メチル-6-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンヒドロクロリドを白色固体として与えた。

LCMS(RT): 2.67分(方法A) ; MS(ES+)は、m/z: 245.1を与えた。

## 【0202】

33(C). (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

2-メチル-6-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンヒドロクロリド(260mg、0.93mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(15mL)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.32mL、2.32mmol)及び4-フルオロ塩化ベンゾイル(0.12mL、1.02mmol)を0で滴下して加えた。反応混合液を

20

30

40

50

室温で暖め、そして窒素雰囲気下で24時間攪拌した。次に溶液を1N・NaOH(10m1)で処理し、そして相を分離した。有機相を水(5m1)と塩類溶液(5m1)で洗浄し、次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(98:2:0.2))により精製して、50mgの表題の化合物を与えた。

収率: 53%(白色粘性固体); [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +103.8°(c = 1.26, CHCl<sub>3</sub>); LCMS(RT): 6.41分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 367.1を与えた。

【化85】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.89-7.79 (m, 2H); 7.48 (dd, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.21 (dd, 2H); 4.21 (dd, 1H); 3.75 (ddd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.48-3.29 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.28 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

10

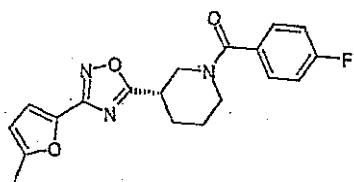
【0203】

実施例34

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化86】

20



【0204】

30

34(A). (S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・エステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、5-メチル-フラン-2-カルボニトリルから開始して製造した。(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH(99.5:0.5:0.5))の後に純粋な形態として得た。

収率: 58%(無色油); LCMS(RT): 5.3分(方法A); MS(ES+)はm/z: 334.0を与えた。

【0205】

40

【化87】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.03 (dd, 1H); 6.31 (m, 1H); 4.01 (ddt, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.28-3.12 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.16 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.62-1.50 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

【0206】

50

34(B). (S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して、製造した。

収率：100%（白色固体）；LCMS(RT)：3.7分（方法A）；MS(ES+)は、m/z：234.0を与えた。

【0207】

34(C). (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

当該化合物は、実施例33(C)に記載される方法に従い、(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリドから開始して、製造された。

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99.5：0.5)）の後に純粋な物質として得た。

収率：53%（無色油）； $[\alpha]_D^{20} = +107.4^\circ$  (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS(RT)：7.29分（方法E）；MS(ES+)は、m/z：356.1を与えた。

【0208】

【化88】

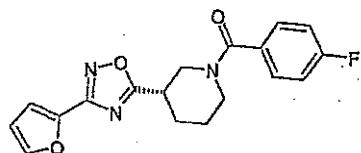
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.48 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.09 (m, 1H); 6.36 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 3.60-3.15 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.21 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.1 (m, 1H).

【0209】

実施例35

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化89】



【0210】

35(A). (S)-3-(3-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、フラン-2-カルボニトリルから開始して、製造した。

(S)-3-(3-フラン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH：NH<sub>4</sub>OH(99.5：0.5：0.05)）のあとに純粋

10

20

30

40

50

な化合物として得た。

収率：75%（白色固体）；LCMS( RT )：5.0分（方法A）；MS( ESI )は、m/z：320.0を与えた。

【0211】

【化90】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.88 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.69 (dd, 1H); 4.01 (ddt, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H); 3.30-3.13 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

10

【0212】

35(B). (S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：100%（白色固体）；LCMS( RT )：2.81分（方法A）；MS( ESI )は、m/z：220.0を与えた。

【0213】

35(C)(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フラン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99.5：0.5))の後に、純粋な化合物として得た。

収率：72%（淡黄色固体）；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +114.8°(c = 1.13, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS( RT )：7.08分（方法E）；MS( ESI )は、m/z：342.1を与えた。

【0214】

【化91】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.99 (m, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.22 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 3.59-3.15 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.61 (m, 1H).

30

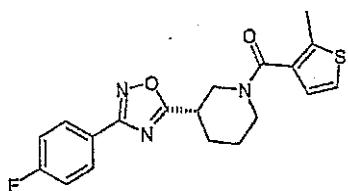
【0215】

実施例36

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-チオフェン-3-イル)-メタノン

40

## 【化92】



## 【0216】

10

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、2-メチル-チオフェン-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。最終化合物の精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：石油エーテル：酢酸エチル(6:4))により行った。

収率：%(無色油)；LCMS(RT)：7.63分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：371.2を与えた。

## 【0217】

## 【化93】

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.42-3.25 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

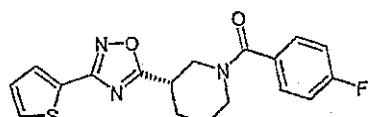
## 【0218】

## 実施例37

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

30

## 【化94】



## 【0219】

40

37(A). (S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、チオフェン-2-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH：NH<sub>4</sub>OH 99.5:0.5:0.05)の後に純粋な化合物として得た。

収率：77%(無色油)；LCMS(RT)：7.16分(方法A)；MS(ES+)は、m/z：335.94を与えた。

50

## 【化95】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.79 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.24 (dd, 1H); 4.01 (dd, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.32-3.14 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

## 【0220】

10

37 (B). (S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(quantative) (白色固体)；LCMS(RT)：3.9分(方法A)；MS(ES<sup>+</sup>)gavem/z：235.98.

## 【0221】

20

37 (C). (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH 99.5：0.5)の後に純粋な化合物として得た。

収率：81% (白色粉末)；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +107.36° (c = 1.15, MeOH)；LCMS(RT)：7.16分(方法E)；MS(ES<sup>+</sup>)は、m/z：358.1を与えた。

## 【化96】

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.80 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 7.22 (dd, 2H); 4.19 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.45-3.28 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

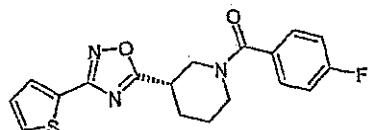
## 【0222】

実施例38

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

## 【化97】



## 【0223】

38(A). (S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、チオフェン-3-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99.5：0.5))の後に純粋な化合物として得た。

収率：60%(無色油)；LCMS( RT )：5.5分(方法A)；MS(ES+)は、m/z 10  
：335.94を与えた。

## 【0224】

## 【化98】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.17(dd, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.56(dd, 1H); 4.03(ddt, 1H); 3.65(m, 1H); 3.44(dd, 1H); 3.29-3.12(m, 2H); 2.17(m, 1H); 1.93(m, 1H); 1.81(m, 1H); 1.63-1.49(m, 1H); 1.41(s, 9H).

20

## 【0225】

38(B). (S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チオphen-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS( RT )：3.9分(方法A)；MS(ES+)は、m/z 235.98を与えた。

## 【0226】

38(C)(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン 30

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99.5：0.5))の後に純粋な形態として得た。

収率：62%(白色粉末)；[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +104.98°(c = 0.93, MeOH)；LCMS( RT )：7.21分(方法E)；MS(ES+)は、m/z 358.1を与えた。

## 【0227】

## 【化99】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.17(dd, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.56(dd, 1H); 7.46(dd, 2H); 7.22(dd, 2H); 4.21(dd, 1H); 3.75(ddd, 1H); 3.57(dd, 1H); 3.39(m, 1H); 3.32(ddd, 1H); 2.26(m, 1H); 2.00(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.66(m, 1H).

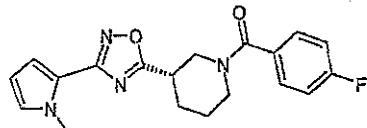
40

## 【0228】

50

## 実施例 3 9

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン  
【化100】



10

## 【0229】

39(A). (S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステル

当該化合物を、実施例(33)Aに記載される方法に従って、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH 99.5：0.5)の後に、純粋な形態として得た。

収率：22%(無色油)；LCMS( RT)：分(方法)；MS(ES+)は、m/z：を与えた。

## 【0230】

39(B). (S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS( RT)：3.90分(方法A)；MS(ES+)は、m/z：233.11を与えた。

## 【0231】

39(C). (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(98.5：1.5))の後に純粋な化合物として得た。

収率：68%(淡黄色油)； $[\eta]_D^{20} = +92.82^\circ$ (c = 1.04, MeOH)；LCMS( RT)：7.19分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：355.2を与えた。

## 【0232】

20

30

40

## 【化101】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.46 (dd, 2H); 7.23 (dd, 2H); 7.02 (dd, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.17 (dd, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.41-3.24 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

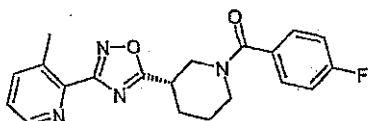
## 【0233】

10

## 実施例40

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化102】



20

## 【0234】

40(A). (S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、3-メチル-ピリジン-2-カルボニトリルから開始して製造した。(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99:1))の後に純粋な形態として得た。

収率：47% (無色油)；LCMS(RT)：7.8分(方法C)；MS(ES+)は、m/z：344.99を与えた。

## 【0235】

40(B). 3-メチル-2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジン・ヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS(RT)：3.4分(方法A)；MS(ES+)は、m/z：245.10を与えた。

## 【0236】

40(C). (4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、3-メチル-2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH：NH<sub>4</sub>OH(98:2:0.2))の後に、純粋な形態として得た。

30

40

50

収率: 90% (茶色油);  $[\eta]_D^{20} = +84.84^\circ$  ( $c = 0.94$ 、MeOH); LCMS  
S (RT): 6.47分 (方法E); MS (ES+) は、m/z: 367.2を与えた。

【0237】

【化103】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.57 (dd, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.48 (m, 3H); 7.23 (dd, 2H); 4.22 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.31 (ddd, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.27 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

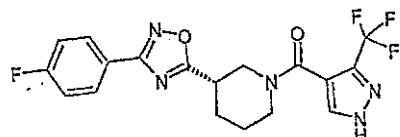
10

【0238】

実施例41

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタノン

【化104】



20

【0239】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)として用いて製造した。

収率: 23% (白色固体);  $[\eta]_D^{20} = +90.80^\circ$  ( $c = 0.7$ 、CHCl<sub>3</sub>); LCMS  
S (RT): 7.29分 (方法E); MS (ES+) は、m/z: 410.2を与えた。

【0240】

【化105】

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.96 (s br, 1H); 7.34 (dd, 2H); 4.24 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.38-3.20 (m, 2H); 2.97 (s br, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

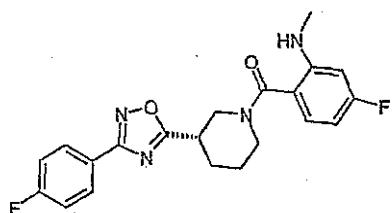
40

【0241】

実施例42

(4-フルオロ-2-メチルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化 1 0 6 】



10

【 0 2 4 2 】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチルアミノ-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率：定量（薄茶色油）； $[ ]_D^{20} = +69.74^\circ$  (c = 0.83, MeOH); LCM  
S(RT): 8.04分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 399.1を与えた。

【化 1 0 7 】

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.06 (dd, 1H); 6.41-6.31 (m, 2H); 5.38 (s br, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.72 (d, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

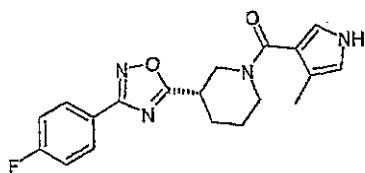
【 0 2 4 3 】

### 実施例 4 3

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペリジン-1-イル}-(4-メチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン

30

【化 1 0 8 】



40

【 0 2 4 4 】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率: 9 % (白色粉末);  $m/p = 167.5 \sim 168.9$ ; LCMS( RT ): 7.01 分 (方法 E); MS (ES+) は、 $m/z: 355.2$  を与えた。

〔 0 2 4 5 〕

## 【化109】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.39 (s br, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.34 (dd, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.52 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.35-3.20 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.02 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

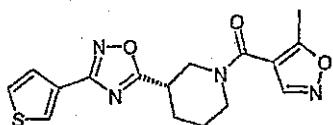
## 【0246】

10

## 実施例44

(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化110】



20

## 【0247】

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-(3-チオフェン-3-イル- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド(実施例38(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-チオフェン-2-イル- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM : MeOH (98 : 2))の後に純粋な化合物として得た。

収率：55% (白色粘性固体)；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +90.73° (c = 0.9, MeOH) LC MS (RT) : 6.4分(方法E)；MS (ES+)は、m/z : 345.1を与えた。

## 【0248】

30

## 【化111】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.59 (s br, 1H); 8.19 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.44-3.31 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

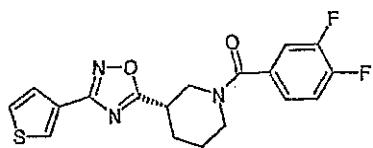
40

## 【0249】

## 実施例45

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化112】



## 【0250】

10

当該化合物を、実施例33(C)に記載された方法に従って、(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド(実施例38(B)に記載される様に製造される)及び3,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チオフェン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH (98:2:0.2))の後に、純粋な化合物として得た。

収率: 64%(淡黄色粉末); mp = 92~97; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +73.82°(c = 0.91, MeOH); LCMS(RT): 7.13分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 376.1を与えた。

## 【0251】

## 【化113】

20

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.19 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.52-7.42 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.41 (ddd, 1H); 3.31 (ddd, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

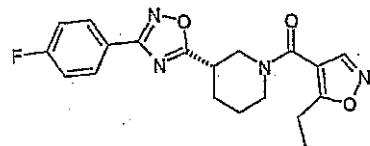
30

## 【0252】

## 実施例46

(5-エチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

## 【化114】



40

## 【0253】

当該化合物を、実施例8に記載された方法に従って、5-エチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

(5-エチル-イソオキサゾール-4-イル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド}-メタノン

50

[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、フラッショナルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：AcOEt：エタン(1/1))の後に純粋な化合物として得た。

収率：58%(無色油)； $[\eta]_D^{20} = +94.5^\circ$ (c = 0.99, MeOH)；LCMS(RT)：7.05分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：371.2を与えた。

【化115】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.58(s, 1H); 8.04(dd, 2H); 7.37(dd, 2H); 4.22(m, 1H); 3.77(m, 1H); 3.63(dd, 1H); 3.47-3.30(m, 2H); 2.85(q, 2H); 2.26(m, 1H); 2.00(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.66(m, 1H); 1.20(t, 3H).

10

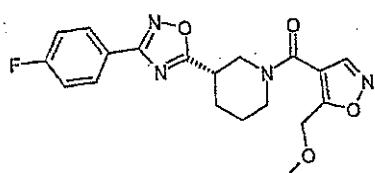
【0254】

実施例47

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メトキシメチル-イソキサゾール-4-イル)-メタノン

【化116】

20



【0255】

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、5-メトキシメチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メトキシメチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノンを、フラッショナルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：AcOEt：ヘキサン(2:1))の後に純粋な化合物として得た。

収率：55%(無色油)； $[\eta]_D^{20} = +92.55^\circ$ (c = 1.11, MeOH)；LCMS(RT)：6.79分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：387.1を与えた。

【0256】

【化117】

40

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.68(s, 1H); 8.04(dd, 2H); 7.37(dd, 2H); 4.61(s, 2H); 4.23(m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.61(dd, 1H); 3.46-3.26(m, 2H); 3.32(s, 3H); 2.26(m, 1H); 1.99(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.66(m, 1H).

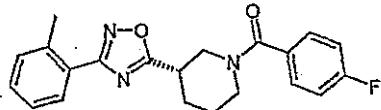
【0257】

実施例48

50

(4-フルオロ-フェニル)-[(5)-3-(3-0-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化 1 1 8 】



【 0 2 5 8 】

4,8(ア)、(S)-3-(3-0-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例 3 3 ( A )に記載される方法に従って、2-メチル-ベンゾニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-0-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH 9.9.5: 0.5)の後に純粋な化合物として得た。

収率：67%（無色油）；LCMS(RET)：10.8分（方法C）；MS(ES+)は、m/z：365.99を与えた。

【 0 2 5 9 】

4 8 ( B ) . ( S ) - 3 - ( 3 - 0 - トリル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例 3 3 (B) に記載される方法に従って、(S)-3-(3-0-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから開始して製造した。

### 收率：定量

：244.10を与えた。  
【0260】

4 8 (C). (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-o-トリル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ペペリジン-1-イル]-メタノン  
当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-o-トリル-[

1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。  
(4-フルオロ-フェニル)-[(5)-3-(3-0-トリル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリ

カゲル、溶出剤： D C M : M e O H ( 9 9 . 5 : 0 . 5 ) の後に、純粋な化合物として得た。  
収率： 9 0 % (茶色油)；  $[\alpha]_D^{20} = + 9 1 . 1 9 ^\circ$  (c = 1 . 0 1, M e O H)； L C M S ( P . T .) : 7 . 8 . 6 分 (方法 E)； M S ( E S + ) は  $m / z : 3 6 6 . 2$  を示した。

[ 0 3 6 1 ]

102011

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.85 (d, 1H); 7.49-7.30 (m, 5H); 7.21 (dd, 2H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.34 (ddd, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

[ 0 2 6 2 ]

10

20

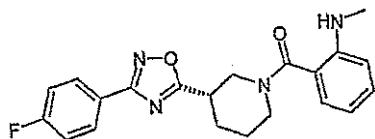
20

40

50

## 実施例 4 9

{ (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチルアミノ-フェニル)-メタノン  
【化120】



10

## 【0263】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-メチルアミノ-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率：66% (黄色油)；LCMS(RT)：7.39分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：381.2を与えた。

## 【0264】

## 【化121】

20

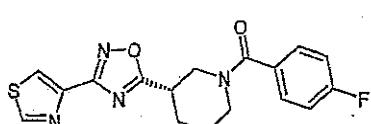
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.23 (ddd, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.61 (dt, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.42 (ddd, 1H); 3.28 (ddd, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

## 【0265】

## 実施例 5 0

30

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン  
【化122】



40

## 【0266】

50(A). (S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、チアゾール-4-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッショクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤DCM:MeOH 9:1)の後に純粋な形態として得た。

収率：64% (黄色固体)；LCMS(RT)：7.7(方法C)；MS(ES+)は、m/z：337.07を与えた。

50

## 【0267】

50(B). (S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンジヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS(RT)：1.7分(方法C)；MS(ES+)は、m/z：237.13を与えた。

## 【0268】

50(C). (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン・ジヒドロクロリドから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH(99:1))の後に純粋な化合物として得た。

収率：65%(白色固体)；mp = 118~120；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +109.10°(c = 0.9、MeOH)；LCMS(RT)：5.97分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：359.2を与えた。

## 【0269】

## 【化123】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 9.26(d, 1H); 8.34(d, 1H); 7.48(dd, 2H); 7.24(dd, 2H); 4.23(m, 1H); 3.75(m, 1H); 3.56(dd, 1H); 3.43(dd, 1H); 3.30(dd, 1H); 2.27(m, 1H); 1.99(m, 1H); 1.81(m, 1H); 1.65(m, 1H).

10

20

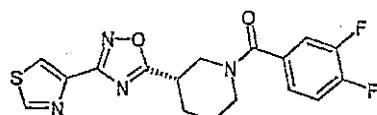
30

## 【0270】

## 実施例51

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化124】



40

## 【0271】

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド(実施例50(B)に記載される様に製造される)及び3,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-チアゾール-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH(99:1))の後に純粋な形態として得た。

50

収率：60%（白色固体）；mp = 107~109； $[\eta]_{D}^{20} = +103.24^{\circ}$  (c = 0.9, MeOH)；LCMS (RT) : 6.13分(方法E)；MS (ES+)は、m/z : 377.2を与えた。

【0272】

【化125】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.26 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 7.52-7.40 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.44 (ddd, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

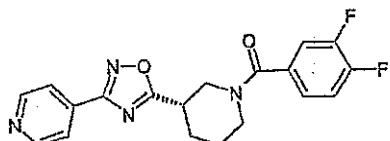
10

【0273】

実施例52

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化126】



20

【0274】

52(A). (S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、イソニコチノニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、ジエチルエーテルでトリチュエーションした後に純粋な化合物として得た。

収率：72%（無色油）；LCMS (RT) : 12分(方法C)；MS (ES+)は、m/z : 331.37を与えた。

【0275】

52(B). 4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量（白色固体）；LCMS (RT) : 0.71分(方法A)；MS (ES+)は、m/z : 231.06を与えた。

【0276】

52(C). (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロロリド及び3,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサ

30

40

50

ジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、ジメチルエーテルでトリチュエーションしたのちに純粋な化合物として得た。

収率：46% (白色固体)；mp = 102 ~ 106； $[\eta]_D^{20} = +94.62^\circ$  (c = 0.99, MeOH)；LCMS (RT) : 5.88分 (方法E)；MS (ES+) は、m/z : 371.1を与えた。

【0277】

【化127】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.80 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.33 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

10

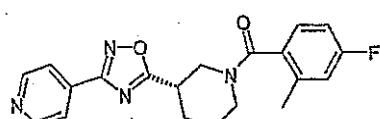
【0278】

実施例53

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化128】

20



【0279】

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を選択された酸として用い、そして4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド(実施例52(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH (99:1))の後に、純粋な化合物として得た。

収率：44% (無色油)； $[\eta]_D^{20} = +66.4^\circ$  (c = 0.91, MeOH)；LCMS (RT) : 5.4分 (方法E)；MS (ES+) は、m/z : 367.2を与えた。

【0280】

【化129】

30

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.81 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.12-6.96 (m, 2H); 4.29 (m br, 1H); 3.94 (m br, 1H); 3.63 (m br, 1H); 3.43 (m br, 1H); 3.25 (m br, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

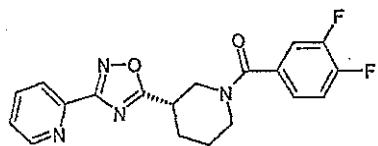
【0281】

実施例54

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

50

## 【化130】



## 【0282】

10

54(A). (S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、ピリジン-2-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、ジエチルエーテルでトリチュレーションしたのちに純粋な化合物として得た。

収率：57%（無色油）；LCMS( RT )：6.87分（方法C）；MS( ES+ )は、m/z : 331.2を与えた。

## 【0283】

20

54(B). 2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量（白色固体）；LCMS( RT )：1.5分（方法A）；MS( ES+ )は、m/z : 231.11を与えた。

## 【0284】

30

54(C). (3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド及び3,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、ジエチルエーテルでトリチュレーションしたのちに純粋な化合物として得た。

収率：92%（白色固体）；mp = 135 ~ 137；[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +98.91°(c = 1.24, MeOH)；LCMS( RT )：6.63分（方法E）；MS( ES+ )は、m/z : 371.1を与えた。

## 【0285】

40

## 【化131】

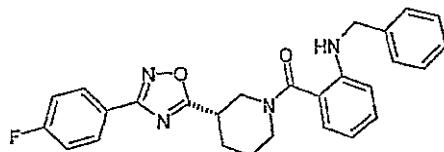
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.76 (m, 1H); 8.06-7.95 (m, 2H); 7.58 (ddd, 1H); 7.54-7.41 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.34 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

## 【0286】

## 実施例55

50

(2-ベンジルアミノ-フェニル)-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン  
【化132】



10

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、2-ベンジルアミノ-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)実施例3(B))を用いて製造した。

収率: 68%(黄色油);  $[\alpha]_D^{20} = +74.48^\circ$  (c = 0.89, MeOH); LCMS(RT): 8.66分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 457.2を与えた。

【0287】

【化133】

20

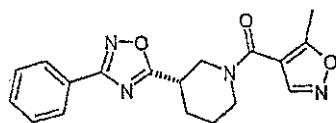
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.03(m, 2H); 7.36(dd, 2H); 7.32-7.17(m, 5H); 7.13(dd, 1H); 7.05(dd, 1H); 6.60(m, 2H); 4.32(s, 2H); 4.25(m, 1H); 3.78(m, 1H); 3.58(dd, 1H); 3.43(dd, 1H); 3.27(dd, 1H); 2.25(m, 1H); 1.98(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.65(m, 1H).

【0288】

実施例56

(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン 30

【化134】



40

【0289】

56(A). (S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を実施例33(A)に記載される方法に従って、ベンゾニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得て、当該化合物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

収率: 85%(無色油); LCMS(RT): 10.4分(方法C); MS(ES+)は、m/z: 330.1を与えた。

50

## 【0290】

56(B). (S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS( RT)：2.8分(方法D)；MS(ES+)は、m/z：230.1を与えた。

## 【0291】

56(C). (5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリドから開始して製造した。(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(98.5:1.5))の後に純粋な化合物として得た。

収率：定量(黄色油)； $[\alpha]_{D}^{20} = +79.7^{\circ}$  (c = 0.91, MeOH)；LCMS( RT)：6.93分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：339.1を与えた。

## 【0292】

## 【化135】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 8.59(s, 1H); 7.99(m, 2H); 7.57(m, 3H); 4.23(m, 1H); 3.77(m, 1H); 3.62(dd, 1H); 3.48-3.32(m, 2H); 2.45(s, 3H); 2.26(m, 1H); 2.01(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.65(m, 1H).

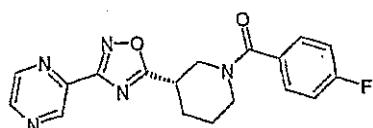
30

## 【0293】

## 実施例57

(4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化136】



40

## 【0294】

57(A). (S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、ピラジン-2-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。当該化合物をさらに精製することなく、次のステップに用いた。

50

収率：4.4% (無色油)；LCMS (RT)：4.2分 (方法A)；MS (ES+) は、m/z : 332.00 を与えた。

【0295】

57(B). 2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピラジンジヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量 (白色固体)；LCMS (RT)：1.1分 (方法A)；MS (ES+) は、m/z : 232.1 を与えた。

【0296】

57(C). 4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピラジンジヒドロクロリドから開始して製造した。

4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM : MeOH (99 : 1))の後に純粋な化合物として得た。

収率：9.9% (無色油)； $[\eta]_D^{20} = +94.59^\circ$  (c = 0.86, MeOH)；LCM S (RT)：6.34分 (方法E)；MS (ES+) は、m/z : 354.1 を与えた。

【0297】

【化137】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.21 (d, 1H); 8.84 (m, 2H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.24 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.28 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

10

20

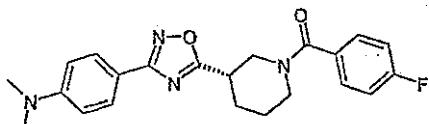
30

【0298】

実施例58

{(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン

【化138】



40

【0299】

58(A). (S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、4-ジメチルアミノ-ベンゾニトリルから開始して製造した。

(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、さらに精製することなく次の

50

ステップで用いた。

収率：12%（無色油）；LCMS（RT）：5.5分（方法A）；MS（ES+）は、m/z：373.03を与えた。

【0300】

58(B).ジメチル-[4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-アミンジヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量（白色固体）；LCMS（RT）：2.3分（方法A）；MS（ES+）は、m/z：273.13を与えた。 10

【0301】

58(C). (4-フルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピラジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、ジメチル-[4-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-アミンジヒドロクロリドから開始して製造した。

{(S)-3-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH 99：1）の後に、純粋な化合物として得た。 20

収率：89%（黄色粉末）；mp = 147~153；[ $\lambda$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +31.27°（c = 0.54、MeOH）；LCMS（RT）：7.06分（方法E）；MS（ES+）は、m/z：395.1を与えた。

【0302】

【化139】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.79 (d, 2H); 7.47 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.20 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.40-3.24 (m, 2H); 3.00 (s, 6H); 2.24 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)

30

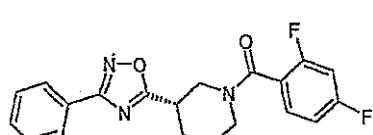
【0303】

実施例59

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【化140】

40



【0304】

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン・ヒドロクロリド（実施例56(B)に

50

記載される様に製造される)及び2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率: 44% (無色油);  $[\alpha]_D^{20} = +74.43^\circ$  ( $c = 0.8$ 、MeOH); LCMS (RT): 7.63分(方法E); MS (ES+)は、m/z: 370.1を与えた。

【0305】

【化141】

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.98 (m, 2H); 7.57 (m, 3H); 7.45 (m, 1H); 7.24 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 4.21 (m br, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.48-3.22 (m, 2H); 3.25 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

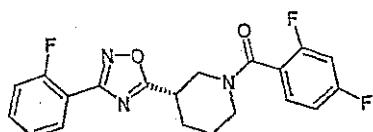
【0306】

実施例60

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

20

【化142】



30

【0307】

60(A). (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載された方法に従って、2-フルオロ-ベンゾニトリルから開始して製造した。

(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得て、更に精製することなく次のステップで用いた。

収率: 83% (無色油); LCMS (RT): 8.6分(方法C); MS (ES+)は、m/z: 348.04を与えた。

【0308】

60(B). (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率: 定量(MF)(白色固体); LCMS (RT): 2.71分(方法); MS (ES+)は、m/z: 248.04を与えた。

【0309】

60(C)(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1

40

50

, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン

当該化合物を、実施例 3-3 (C) に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド及び 2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率：52%（黄色油）； $[ ]_D^{20} = +91.56^\circ$ （ $c = 0.56$ 、MeOH）；LCM  
S( RT)：7.48分（方法E）；MS(ES+)は、 $m/z$ ：388.1を与えた。

[ 0 3 1 0 ]

【化 1 4 3 】

10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 343 K), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 3H); 7.24 (ddd, 1H); 7.13 (ddd, 1H); 4.24 (m br, 2H); 3.61 (dd, 1H); 3.47-3.22 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

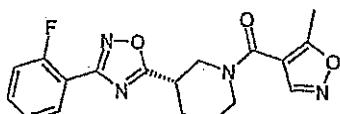
( 0 3 1 1 )

20

### 実施例 6.1

{ (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【化 1 4 4】



30

[ 0 3 1 2 ]

当該化合物を、実施例 3 (C) に記載される方法に従って、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例 60 (B) に記載されるように製造される)から開始して製造した。

{ (S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：石油エーテル：AcOEt(6:4))の後に純粋な化合物として得た。

收率 : 9.4% (黄色油) ;  $[\alpha]_D^{20} = +84.76^\circ$  (c = 0.87, MeOH) ; LCM  
S(RT) : 6.81分(方法E) ; MS(ES+)は、m/z : 357.1を与えた。

[ 0 3 1 3 ]

40

## 【化145】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 343K), δ (ppm): 8.54 (s, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.45 (ddd, 1H); 3.38 (ddd, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

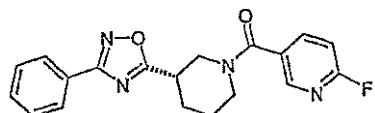
## 【0314】

## 実施例62

10

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化146】



20

## 【0315】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、6-フルオロ-ニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド(実施例56(B)に記載される様に製造される))から開始して製造した。

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM：MeOH(99:1))の後に純粋な化合物として得た。

収率：37%(白色粉末)；LCMS( RT)：7.00分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：353.1を与えた。

## 【0316】

## 【化147】

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.32 (m, 1H); 8.07-7.94 (m, 3H); 7.63-7.52 (m, 3H); 7.23 (ddd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.46 (ddd, 1H); 3.37 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.69 (m, 1H).

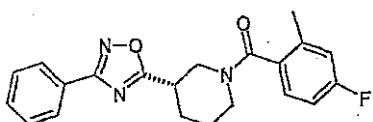
40

## 【0317】

## 実施例63

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化148】



## 【0318】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を選択された酸として用いて、そして(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジンヒドロクロリド(実施例56(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-[(S)-3-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィーの後に純粋な化合物として得た(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH(99:1))。

収率: 22%(無色油);  $[\alpha]_D^{20} = +67.99^\circ$  (c = 0.45, MeOH); LCMS(RT): 7.91分(方法E); MS(ES+)は、m/z: 366.2を与えた。

## 【0319】

## 【化149】

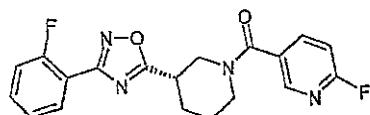
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 7.99(m, 2H); 7.63-7.51(m, 3H); 7.21(m, 1H); 7.12-6.97(m, 2H); 4.30(m br, 1H); 3.99(m br, 1H); 3.62(m, 1H); 3.39(m, 1H); 3.26(m, 1H); 2.25(m, 1H); 2.22(s, 3H); 2.00(m, 1H); 1.79(m, 1H); 1.60(m, 1H).

## 【0320】

## 実施例64

{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

## 【化150】



## 【0321】

当該化合物を、実施例3(C)に記載される方法に従って、6-フルオロ-ニコチン酸を選択された酸として用い、(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例60(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

## 【0322】

{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: DCM: MeOH(99:1))の後に純粋な化合物として得た。

10

20

30

40

50

収率：54% (白色粉末)； $[\eta]_D^{20} = +83.62^\circ$  (c = 0.48, MeOH)；LCMS (RT) : 6.97分 (方法E)；MS (ES+) は、m/z : 371.1を与えた。

【0323】

【化151】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.31 (m, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.97 (ddd, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.40 (ddd, 2H); 7.21 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.36 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68 (m, 1H)。

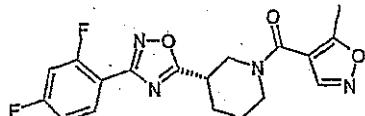
10

【0324】

実施例65

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

【化152】



20

【0325】

65(A). (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

当該化合物を、実施例33(A)に記載される方法に従って、2,4-ジフルオロ-ベンゾニトリルから開始して製造した。

(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤：DCM : MeOH (99 : 1))による精製の後に純粋な化合物として得た。

収率：90% (無色油)；LCMS (RT) : 10.2分 (方法A)；MS (ES+) は、m/z : 366.1を与えた。

【0326】

65(B). (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率：定量(白色固体)；LCMS (RT) : 4.62分 (方法A)；MS (ES+) は、m/z : 266.1を与えた。

【0327】

65(C). {(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸を選択された酸として用いて製造し、そして(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリドから開

40

50

始した。{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率：定量(薄茶色油)； $[\eta]_D^{20} = +85.55^\circ$  (c = 1.08, MeOH)；LCM  
S(RT)：7.12分(方法E)；MS(ES+)は、m/z：375.1を与えた。

【0328】

【化153】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.40 (ddd, 1H); 7.27 (ddd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.77 (ddd, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

10

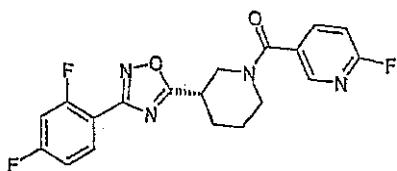
【0329】

実施例66

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノン

【化154】

20



【0330】

30

当該化合物を、実施例8に記載される方法に従って、6-フルオロ-ニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例65(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率：75% (無色油)； $[\eta]_D^{20} = +90.04^\circ$  (c = 0.65, MeOH)；LCM  
S(RT)：6.75分

(方法E)；MS(ES+)は、m/z：389.1を与えた。

40

【0331】

【化155】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.31 (m, 1H); 8.09-7.98 (m, 2H); 7.41 (ddd, 1H); 7.31-7.19 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.36 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

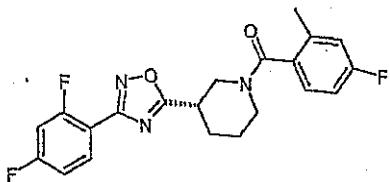
50

## 【0332】

## 実施例 6 7

{ (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノン

## 【化156】



10

## 【0333】

当該化合物を、実施例 8 に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を選択された酸として用い、そして (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例 6 5 (B) に記載される様に製造される)から開始して製造した。

{ (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノンを、調製的 HPLC の後に純粋な化合物として得た。

収率：40% (無色油)； $[\alpha]_D^{20} = +53.76^\circ$  (c = 0.4, MeOH)；LCMS (RT) : 7.82 分(方法 E)；MS (ES+) は、m/z : 402.2 を与えた。

## 【化157】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.03 (m, 1H); 7.39-7.17 (m, 3H); 7.09-6.96 (m, 2H); 4.13 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

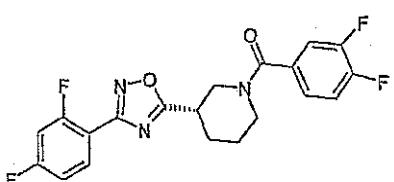
30

## 【0334】

## 実施例 6 8

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{ (S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル} -メタノン

## 【化158】



40

## 【0335】

当該化合物を、実施例 3 3 (C) に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド

50

(実施例 6 5 (B) に記載される様に製造される)及び 3,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、調製的 HPLC の後に純粋な化合物として得た。

収率: 53% (黄色油);  $[\eta]_D^{20} = +79.11^\circ$  (c = 0.65, MeOH); LCM S (RT): 7.36 分 (方法 E); MS (ES+) は、m/z: 406.1 を与えた。

【0336】

【化159】

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.03 (ddd, 1H); 7.52-7.36 (m, 3H); 7.28 (m, 2H); 4.19 (m br, 1H); 3.72 (m br, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.33 (ddd, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

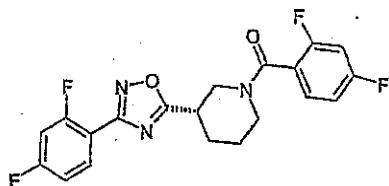
【0337】

実施例 6 9

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

20

【化160】



30

【0338】

当該化合物を、実施例 3 3 (C) に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド (実施例 6 5 (B) に記載される様に製造される)及び 2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、調製的 HPLC の後に純粋な化合物として得た。

収率: 43% (黄色油);  $[\eta]_D^{20} = +92.31^\circ$  (c = 0.65, MeOH); LCM S (RT): 7.32 分 (方法 E); MS (ES+) は、m/z: 406.1 を与えた。

40

【0339】

## 【化161】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.03 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.13 (ddd, 1H); 4.31 (m br, 1H); 3.86 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

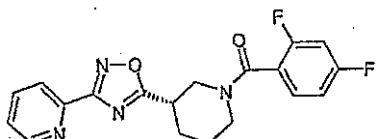
## 【0340】

10

## 実施例70

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

## 【化162】



20

## 【0341】

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、2-((S)-5-ピペリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンジヒドロクロリド(実施例54(B)に記載される様に製造される)及び2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[(S)-3-(3-ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノンを、ジエチルエーテルでトリチュエーションした後に純粋な化合物として得た。

収率：55% (白色固体)；[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +92.08° (c = 0.93, MeOH)；LCMS(RT)：6.19分(方法E)；MS(ES+)は、m/z: 371.1を与えた。

30

## 【0342】

## 【化163】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.76 (m, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.24 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 4.37 (m br, 1H); 3.79 (m br, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

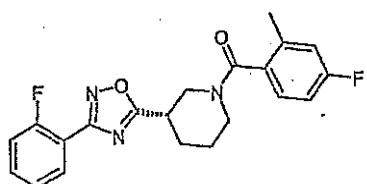
40

## 【0343】

## 実施例71

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化 1 6 4】



10

〔 0 3 4 4 〕

当該化合物を、実施例 8 に記載される方法に従って、4-フルオロ-2-メチル-安息香酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例 60(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率：26%（無色油）； $[\alpha]_D^{20} = +61.32^\circ$ （c = 0.63、MeOH）；LCM  
S(RT)：7.69分（方法E）；MS(ES+)は、m/z：384.1を与えた。

【 0 3 4 5 】

【化 1 6 5 】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 4.31 (m br, 1H); 4.01 (m br, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

20

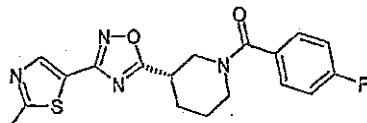
【 0 3 4 6 】

30

## 実施例 7-2

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化 1 6 6 】



40

[ 0 3 4 7 ]

72 (A). (S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-ピペリジン-1-カルボン酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル

当該化合物を、実施例 3 3 (A) に記載される方法に従って、2-メチル-チアゾール-5-カルボニトリルから開始して製造した。

(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、フラッシュクロマトグラフィーによる精製後に純粋な化合物として得た(シリカゲル 漬出剤D.C.M : MeOH (9:8

50

: 2)).

収率: 35% (無色油); LCMS (RT): 4.7分 (方法A); MS (ES+) は m/z: 350.98 を与えた。

【0348】

72(B). (S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド

当該化合物を、実施例33(B)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから開始して製造した。

収率: 定量 (白色固体); LCMS (RT): 2分 (方法A); MS (ES+) は、m/z: 251.02 を与えた。 10

【0349】

72(C). {(S)-3-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-メタノン

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド及び4-フルオロ口塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(4-フルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、エチルエーテルでトリチュレーションした後に純粋な化合物として得た。 20

収率: 67% (白色粉末);  $[\eta]_D^{20} = +8.65^\circ$  (c = 0.97, MeOH); LCMS (T.R.): 7.12分 (方法E); MS (ES+) は、m/z: 375.1, MeOH); LCMS (RT): 6.09分 (方法E); MS (ES+) は、m/z: 375.1 を与えた。

【0350】

【化167】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.29 (ddd, 1H); 2.75 (s, 3H); 2.24 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

30

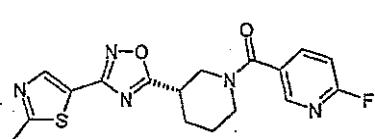
【0351】

実施例73

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化168】

40



【0352】

当該化合物は、実施例8に記載される方法に従って、6-フルオロ-ニコチン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例72(B)に記載される様

50

に製造される)から開始して製造した。

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、調製的HPLCの後に純粋な化合物として得た。

収率: 67% (白色粉末);  $[\alpha]_D^{20} = +7.47^\circ$  (c = 0.99, MeOH); LCMS (RT): 5.67分 (方法E); MS (ES+)は、m/z: 374.2を与えた。

【0353】

【化169】

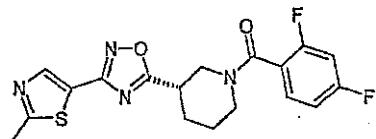
<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.32 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.04 (ddd, 1H); 7.23 (dd, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.49-3.31 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

【0354】

実施例74

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノン

【化170】



【0355】

当該化合物を、実施例33(C)に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例72(B)に記載される様に製造される)及び2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(2,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、エチルエーテルでのトリチュエーションの後に純粋な化合物として得た。 収率: 54% (白色粉末);  $[\alpha]_D^{20} = +3.75^\circ$  (c = 0.90, MeOH); LCMS (RT): 7.34分 (方法E); MS (ES+)は、m/z: 391.1を与えた。

【化171】

<sup>30</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.11 (s, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.23-7.07 (m, 2H); 4.17 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.44-3.25 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

【0356】

実施例75

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,

10

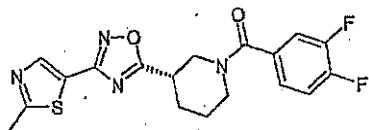
20

30

40

50

, 2, 4 ] オキサジアゾール- 5 - イル ] - ピペリジン- 1 - イル } - メタノン  
【化 172】



## 【0357】

10

当該化合物は、実施例 33 (C) に記載される方法に従って、(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例 72 (B) に記載される様に製造される)及び 3,4-ジフルオロ口塩化ベンゾイルから開始して製造した。

(3,4-ジフルオロ-フェニル)-{(S)-3-[3-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-メタノンを、エチルエーテルでトリチュエーションした後に純粋な化合物として得た。

収率：43% (白色粉末)；LCMS (RT)：7.63 分 (方法 E)；MS (ES+) は、m/z : 391.1 を与えた。

## 【0358】

20

## 【化 173】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.48-3.26 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.21 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

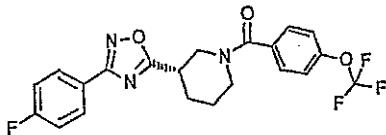
## 【0359】

30

## 実施例 7 6

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン

## 【化 174】



## 【0360】

40

当該化合物を、実施例 3 (C) に記載される方法に従って、4-トリフルオロメトキシ安息香酸を選択された酸として用い、そして (S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例 3 (B) に記載される様に製造される)を用いて製造した。

収率：90% (黄色粘性固体)；[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +99.85° (c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>)；LCMS (RT)：7.77 分 (方法 E)；MS (ES+) は、m/z : 435.9 を与えた。

## 【0361】

## 【化175】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.41 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.36-3.19 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

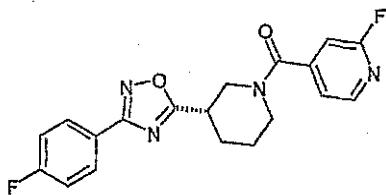
## 【0362】

## 実施例77

10

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

## 【化176】



20

## 【0363】

当該化合物は、実施例8に記載される方法に従って、2-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノンを、フラッシュカラム  
クロマトグラフィー(シリカゲル、溶出剤: AcOH : ヘキサン(1:1))の後に純粋な  
化合物として得た。

収率: 76%(白色粉末); [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +98.0°(c = 0.96, MeOH); mp = 93-95°C; LCMS (RT): 2.96分(方法F); MS (ES+)は、m/z: 371.1を与えた。

## 【0364】

## 【化177】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 353K), δ (ppm): 8.33 (d, 1H); 8.05 (dd, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.16 (m, 1H); 4.16 (m br, 1H); 3.67 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.89-1.61 (m, 2H).

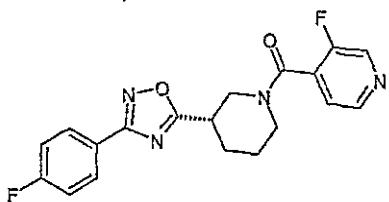
40

## 【0365】

## 実施例78

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-  
ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノン

## 【化178】



10

## 【0366】

当該化合物は、実施例8に記載される方法に従って、3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸を選択された酸として用い、そして(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジンヒドロクロリド(実施例3(B)に記載される様に製造される)から開始して製造した。

{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-メタノンを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出勾配: DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH (99.5: 0.5: 0.05) ~ DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH (99: 1: 0.1))の後に、純粋な化合物として得た。

収率: 57%(無色レジン); [ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +83.8°(c = 0.9, MeOH); LCMS(RT): min(方法); MS(ES+)は、m/z: を与えた。

## 【0367】

## 【化179】

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K), δ (ppm): 8.62(m, 1H); 8.52(dd, 1H); 8.04(dd, 2H); 7.43(dd, 1H); 7.36(dd, 2H); 4.62-3.29(m br, 2H); 3.66(dd, 1H); 3.45(m, 2H); 2.27(m, 1H); 2.04(m, 1H); 1.84(m, 1H); 1.68(m, 1H).

30

## 【0368】

薬効薬理:

本発明に提供される化合物は、mGluR<sub>5</sub>の正のアロステリック調節因子である。そのようなものとして、これらの化合物はオルソステリック・グルタミン酸認識部位に結合しないようであり、そしてそれ自身によりmGluR<sub>5</sub>を活性化することはない。その代わりに、グルタミン酸又はmGluR<sub>5</sub>アゴニストの濃度に対するmGluR<sub>5</sub>の応答は、式Iの化合物が存在する場合に増加する。式Iの化合物は、当該受容体の機能を高める能力によって、mGluR<sub>5</sub>でその効果を有すると予期されている。

40

## 【0369】

実施例Aラット培養皮質星状細胞でのmGluR<sub>5</sub>アッセイ

増殖因子(塩基性線維芽細胞成長因子、上皮成長因子)への暴露下で、ラット培養星状細胞は、I-Gq群が結合されたmGluR転写産物、つまりmGluR<sub>5</sub>、を発現するが、mGluR1のスプライスバリエントを発現せず、そして結果として、mGluR5受容体の機能的発現である(Millerら、(1995) J. Neurosci. 15:6103-9)。mGluR5受容体を選択的アゴニストCHPGで刺激すること、及び特定のアンタゴニストとしてMPEPを用いてグルタミン酸誘導性のホスホイノシチド(PI)加水分解の完全な阻害し、そし

50

てそれに続く細胞内カルシウムの動態化を阻害することにより、この標本におけるmG1uR5受容体の固有の発現が確認される。

この標本は、本発明の化合物が、グルタミン酸により誘導されるCa<sup>2+</sup>動態化を増加させるが、グルタミン酸の不存在下で適用された場合には有意な活性を全く示すことがないという性質を評価するために構築され、そして用いられた。

### 【0370】

#### 皮質星状細胞の初代培養：

グリアの初代培養を、16～19日齢のスプログ-ドーリーの胎児の大脳皮質から、McCarthy及びde Vellis(1980)J. Cell Biol. 85:890-902並びにMillerら、(1995)J. Neurosci. 15(9):6103-9により記載される方法を改変して用いて調製した。大脳皮質を細かく切り、次に5.36 mM・KCl、0.44 mM・NaHCO<sub>3</sub>、4.17 mM・KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、137 mM・NaCl、0.34 mM・NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1 g/Lグルコースを含む滅菌緩衝液中でトリチュエーションすることによりばらばらにした。25 mM・HEPES及び22.7 mM・NaHCO<sub>3</sub>で緩衝化され、そして4.5 g/Lグルコース、1 mMピルビン酸、及び15%胎児ウシ血清(FBS、Invitrogen、Basel、Switzerland)、ペニシリン及びストレプトマイシンを添加したダルベッコ変形イーグル培地(D-MEM G1u1t aMAX(登録商標)I、Invitrogen、Basel、Switzerland)を入れたポリ-D-リジンでプレコートされたT175フラスコ(BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Embodegem, Belgium)中に得られた細胞ホモジエネートを蒔き、そして5%CO<sub>2</sub>で37

にてインキュベートした。次の継代のために、FBS添加量を10%に低減した。12日後、細胞をトリプシン処理して、培養緩衝液中に1ウェルあたり20000細胞の密度で、ポリ-D-リジンでプレコートされた384ウェルプレートに蒔いた。

### 【0371】

#### ラット大脳星状細胞を用いたCa<sup>2+</sup>動態化アッセイ：

1日インキュベートした後に、142 mM・NaCl、6 mM・KCl、1 mM・Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、1 mM・CaCl<sub>2</sub>、20 mM・HEPES、1 g/Lグルコース、0.125 mMスルフィンピラゾンを含むアッセイ緩衝液(pH 7.4)で細胞を洗浄した。4 μM・フルオ-4(TefLabs, Austin, TX)を60分間取込ませた後に、細胞を50 μlのPBS緩衝液で3回洗浄し、そして45 μlのアッセイ緩衝液中に懸濁した。次に、細胞内カルシウム・フラックスの評価のために、プレートをフルオロメトリック・イメージング・プレート・リーダー(FLIPR、Molecular Devices, Sunnyvale, CA)に移した。基準となる蛍光を10秒間モニターしたのちに、アッセイ緩衝液中に希釈された(15 μlの4倍希釈液)本発明の代表的な化合物10 μMを含む溶液を、300 nMのグルタミン酸の存在下又は不存在下で細胞プレートに加えた。これらの実験条件下で、この濃度は、グルタミン酸の最大応答の20%未満を誘導し、そして本発明の化合物の正のアロステリック調節性質を検出するために使用された濃度であった。アッセイ溶液中の最終DMSO濃度は0.3%であった。各実験において、次に蛍光を時間の関数として3分間モニターし、そしてMicrosoft(登録商標)Excel及びGraphPadPrismを用いてデータを分析した。各データポイントを2回計測した。

### 【0372】

図1の結果は、300 nMのグルタミン酸の存在下又は不存在下で、皮質mG1uR5発現細胞の初代培養における10 μMの実施例29の化合物の効果を示す。データを、30 μMのグルタミン酸を細胞に適用して観測される最大応答に対する割合として示した。各棒グラフは、重複するデータの平均とS.E.Mであり、そして3個の独立した実験を表す。

### 【0373】

実施例Aに示される結果により、本発明に記載される化合物が、それ自身ではmG1uR5に効果を有さないということが示された。その代わり、化合物がグルタミン酸などのmG1uR5アゴニストと一緒に加えられる場合、同じ濃度のアゴニストのみの効果に比べて、計測された効果が有意に増強される。このデータにより、本発明の化合物が、天然

10

20

30

40

50

標本において、mGluR5受容体の正のアロステリック調節因子であるということが示される。

【0374】

実施例B

H E K 発現ラットmGluR5でのmGluR5アッセイ

細胞培養

ラットmGluR5受容体を安定的に発現するH E K - 2 9 3 細胞の正の機能的発現を、蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、CA)を用いて、グルタミン酸又は既知の選択的mGluR5アゴニスト及びアンタゴニストに応答した細胞内Ca<sup>2+</sup>の変化を計測することによって測定した。H E K 2 9 3 細胞におけるラットmGluR5のRT-PCR産物をシーケンスし、そしてラットmGluR5GenBank参照配列(NM\_017012)と100%同一であるということを調べた。rmGluR5を発現するH E K - 2 9 3 細胞を、DMEM、透析胎児ウシ血清(10%)、Glutamax(2 mM)、ペニシリン(100ユニット/ml)、ストレプトマイシン(100 µg/ml)、ジェネティシン(100 µg/ml)及びハイグロマイシン-B(40 µg/ml)を含む培地中で37/5%CO<sub>2</sub>で維持した。

【0375】

蛍光細胞に基づくCa<sup>2+</sup>動態化アッセイ

1日インキュベートした後に、細胞を142 mM・NaCl、6 mM・KCl、1 mM・Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、1 mM・CaCl<sub>2</sub>、20 mM・HEPES、1 g/Lグルコース、0.125 mMのスルフィンピラゾンを含むアッセイ緩衝液(pH 7.4)で洗浄した。4 µM・フルオ-4(TefLabs, Austin, TX)を60分間取込ませた後、細胞を50 µlのPBS緩衝液で3回洗浄し、そして45 µlのアッセイ緩衝液中に再懸濁した。次に細胞内カルシウムフラックスを評価するために、プレートを蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR、Molecular Devices, Sunnyvale, CA)に移した。基準の蛍光を10秒間モニターした後に、アッセイ緩衝液(15 µlの4×希釈液)に希釈された本発明の代表的な化合物を、濃度を増加させて細胞に加えた(0.01~60 µM)。アッセイ中の最終DMSO濃度は0.3%であった。各実験において、時間の関数として3分間蛍光をモニターし、そしてデータを、Microsoft Excel及びGraph Pad Prismを用いて分析した。各データポイントを2回計測した。

【0376】

これらの実験条件下において、当該H E K - ラットmGluR5細胞系列は、グルタミン酸又はmGluR5アゴニストの共投与を必要とすることなく正のアロステリック調節因子を直接検出できる。こうして、公開されている正の参考アロステリック調節因子であるDFB、CPPHA、及びCDPPBであって、添加グルタミン酸の不存在下ではラット皮質星状細胞培養物において不活性である調節因子(Liuら、(2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhangら、(2005); J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219)は、当該システムにおいてラットmGluR5受容体を活性化する。

【0377】

本発明の代表的な化合物の濃度-応答曲線が、Prism Graph Padソフトウェア(Graph Pad Inc, SanDiego, USA)を用いて生成される。当該曲線を4個のパラメーターのロジスティック方程式:

$$(Y = \text{下端} + (\text{上端} - \text{下端}) / 1 + 10^{((\text{Log } EC_{50} - X) * \text{傾き (Hill Slope)})})$$

に近似させて、EC<sub>50</sub>値を決定した。

以下の表1は、選択された分子についての少なくとも3回の独立した実験から得た平均EC<sub>50</sub>値を表す。

【0378】

10

20

30

40

【表2】

表1:

実施例	Ca <sup>2+</sup> 動態化*	実施例	Ca <sup>2+</sup> 動態化*
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+
19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++
38	+++	77	+++
39	++		

\*表の説明

+ : EC<sub>50</sub> > 10 μM++ : 1 μM < EC<sub>50</sub> < 10 μM+++ : EC<sub>50</sub> < 1 μM

10

20

30

40

【0379】

## 実施例 C

## m G 1 u R 5 結合アッセイ

本発明の化合物の活性を、ラットの全脳及びトリチウム化された 2-メチル-6-(フェニ

50

ルエチニル)-ピリジン([<sup>3</sup>H]-MPEP)をリガンドとして用いた放射性リガンド結合技術に従い、そしてGaspariniら、(2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:407-409 and in Andersonら、(2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303 (3) 1044-1051に記載される方法に類似する方法に従って試験した。

【0380】

膜調製品：

200～300 gのスプログ-ドーリーラット(Charles River Laboratories, L'Arbres le, France)の脳から大脳皮質を切り出した。ポリトロン破壊機(Kinematica AG, Luzern, Switzerland)を用いて、10体積(vol/wt)の氷冷50 mM・Hepes-NaOH(pH 7.4)中で組織をホモジエナイスし、そして30分間40000 gで遠心した(4)。上清を捨て、そして10体積の50 mM・HEPES-NaOH中に再懸濁することによりペレットを2回洗浄した。次に膜を遠心により集め、洗浄し、次に10体積の20 mM・HEPES-NaOH、pH 7.4中に最後に懸濁した。タンパク質濃度を、ウシ血清アルブミンを標準として用いて、プラッドフォード法(Bio-Rad タンパク質アッセイ、Reinach, Switzerland)により測定した。

【0381】

[<sup>3</sup>H]-MPEP結合実験：

膜を融解させ、そして20 mM・HEPES-NaOH、3 mM・MgCl<sub>2</sub>、3 mM・CaCl<sub>2</sub>、100 mM・NaClを含む結合緩衝液(pH 7.4)中に懸濁した。3 nM [<sup>3</sup>H]-MPEP(39 Ci/mmol、Tocris, Cookson Ltd, U.K.)、50 µgの膜、及び0.003 nM～30 µMの濃度範囲の化合物を含む合計体積300 µlの反応液を1時間4でインキュベートすることにより競合実験を行った。非特異的結合を30 µM・MPEPを用いて定義した。4×400 µlの氷冷緩衝液、細胞回収器(Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)を用いてグラスファイバーフィルターブレート(Unifilter 96 ウェルG F / B フィルター・プレート、Perkin Elmer, Schwerzenbach, Switzerland)上で急速ろ過をすることにより反応を終結させた。96 ウェルプレートリーダー(TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)を用いて液体シンチレーションスペクトロメーターにより放射活性を測定した。

【0382】

データ分析

Prism GraphPad プログラム(Graph Pad Software Inc, San Diego, USA)を用いて阻害曲線を作成した。非線形回帰分析を用いて、8点の濃度応答曲線から得たデータからIC<sub>50</sub>を測定した。2回行われた選択された分子の少なくとも3回の独立実験から得たIC<sub>50</sub>の平均を計算した。

【0383】

本出願の化合物は、100 µM未満の範囲でIC<sub>50</sub>値を有する。実施例29の化合物は、30 µM未満のIC<sub>50</sub>値を有する。

【0384】

実施例A、B、及びCに示される結果は、本発明に記載される化合物が、ラットmG1uR5受容体の正のアロステリック調節因子であるということを示す。これらの化合物が、天然の系において活性であり、そしてグルタミン酸結合部位から離れて結合すると知られているmG1uR5アロステリック調節因子[<sup>3</sup>H]-MPEPの、mG1uR5受容体の膜貫通ドメインへの結合を阻害できる(Malherbeら(2003)Mol. Pharmacol. 64 (4) : 823-32)。

【0385】

こうして、本発明に提供される正のアロステリック調節因子は、mG1uR5受容体におけるグルタミン酸又はmG1uR5アゴニストの有効性を増加させることが予期される。その結果、これらの正のアロステリック調節因子は、本明細書に治療されると記載されているグルタミン酸の機能不全に関連する様々な神経病及び精神障害、並びにこのような正のアロステリック調節因子により治療することができるほかの疾患の治療に有用である

10

20

30

40

50

ことが予期される。

【0386】

実施例D

統合失調症のアンフェタミンモデル

アンフェタミン誘導性の運動歩行(locomotor ambulation)の増加は周知であり、そして統合失調症の正の症状のモデルとして広く使用されている。アンフェタミンが運動行動を増加させ、そして人において精神病状態を誘導できるという証拠に当該モデルは基づいている(Yuiら、(2000)Ann. N.Y. Acad. Sci. 914: 1-12)。さらに、アンフェタミン誘導性の運動活性の増加が、統合失調症の治療に有効である抗精神病薬により阻害されるということが周知である(Arnt (1995) Eur. J. Pharmacol. 283:55-62)。これらの結果により、アンフェタミンにより誘導される運動活性が、統合失調症の治療に有用である化合物をスクリーニングするための有用なモデルであるということが示される。

10

【0387】

対象:

本実験は、Addex Pharmaceuticalsの動物飼育と使用の方針、並びにスイス国の運営する動物飼育と使用の法律及び指針に従って行われた。デリバリーの際に7週齢である雄のC57BL/6jマウス(20~30g)を、使用前に12時間の明暗サイクルで温度及び湿度が制御された設備で少なくとも7日間集団で飼育した。マウスは、運動活性実験の間を除いて、水及び食料を自由に摂取させた。

20

【0388】

運動(歩行)活性の評価:

マウスにおけるアンフェタミン誘導性の運動活性化についての化合物の効果を試験した。マウスの運動活性を、40cmの高さの壁を有する35cm×35cmの白色プラスチックボックス内で試験した。運動(歩行)活性は、マウスの歩行移動を記録するビデオ追跡システム(VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France)によりモニターした。マウスを試験前に当該装置に慣れさせた。試験の日に、試験化合物(10、30、及び50mg/kg i.p.(腹腔内))又はビヒクルを硫酸アンフェタミン(3.0mg/kg s.c.)の注射の30分前に投与した。アンフェタミン又は生理食塩水ビヒクルを注射した後にすぐにマウスを運動ボックス内に入れ、そして移動距離(cm)で定義されるその運動活性を60分間計測した。

30

【0389】

化合物の投与:

試験化合物を5%DMSO/20%Tween80/75%生理食塩水ビヒクル中に溶解し、そして10ml/kgの体積で投与した。化合物-ビヒクル処理されたマウスは、添加化合物の不存在下で等量のビヒクル溶液を腹腔内投与された。硫酸D-アンフェタミン(Amino AG, Neuenhof, Switzerland)を生理食塩水に溶解し、そして3.0mg/kgの用量を10ml/kgの体積で皮下投与された。D-アンフェタミン-ビヒクル処理されたマウスは、皮下注射された生理食塩水ビヒクルと等しい体積を注射された。

30

【0390】

統計分析:

GraphPad Prism統計ソフトウェア(GraphPad, San Diego, CA, USA)を用いて統計分析を行った。1Way分散分析(ANOVA)を行い、次に必要に応じて事後ボンフェローニ補正多重比較を行って分析した。有意レベルをp<0.05とした。

40

【0391】

マウスにおけるアンフェタミン誘導性の運動活性についての化合物の効果

代表的な化合物を用いたこのような実験から得たデータを図2に示す。

図2は、30mg/kgの用量で腹腔内投与された本発明の代表的な化合物が、60分の運動活性試験の最初の30分の間アンフェタミンにより誘導される運動活性の増加を有意に低減することを示す(p<0.01, f=5.385, df=(3, 28)、1群あたりn=8)。事後比較により、50mg/kgの用量の試験化合物の有意な効果が明らかにさ

50

れる(  $p < 0.05$  )。

【 0 3 9 2 】

i n v i v o データの要約

上で示されるデータにより、代表的な実施例 5 の化合物が、統合失調症の広く認められた動物モデルあるアンフェタミンの高い運動活性効果を有意に低減することが示される。これらの結果は、統合失調症及び関連する障害の治療において式 I の化合物の潜在能力を支持する。

【 0 3 9 3 】

本発明の化合物は、mG1uR5受容体のアロステリック調節因子であり、これらは、医薬品、特に中枢神経系障害、並びに当該受容体により調節されるほかの障害の予防又は治療用の医薬品の製造に有用である。

10

【 0 3 9 4 】

本発明の化合物は、単独で、又は上で記載された病気の治療に有効である他の医薬品と組み合わせて投与することができる。

【 0 3 9 5 】

製剤例

本発明の製剤のための一般的処方例は以下のとおりである：

1) 錠剤

実施例 1 の化合物	5 ~ 50 mg	20
リン酸二カルシウム	20 mg	
ラクトース	30 mg	
タルク	10 mg	
ステアリン酸マグネシウム	5 mg	
ジャガイモでんぶん	200 mg にする	

【 0 3 9 6 】

この例では、実施例 1 の化合物は、同じ量の実施例 1 ~ 78 に記載されるいずれかの化合物と置き換えることができる。

【 0 3 9 7 】

2) 懸濁液

1 mlあたり、1 ~ 5 mg の実施例に記載される化合物、50 mg のカルボキシメチルセルロース・ナトリウム、1 mg の安息香酸ナトリウム、500 mg のソルビトール、1 ml にする量の水を含むように、水性懸濁液を経口投与用に製造できる。

30

【 0 3 9 8 】

3) 注射液

10 体積 % プロピレングリコール及び水に本発明の活性成分を 1.5 重量 % を攪拌することにより非経口組成物を調製する。

【 0 3 9 9 】

4) 軟膏

実施例 1 の化合物	5 ~ 1000 mg	40
ステアリルアルコール	3 g	
ラノリン	5 g	
白色ワセリン	15 g	
水	100 g にする	

【 0 4 0 0 】

この実施例では、化合物 1 は、同じ量の実施例 1 ~ 78 に記載されるいずれかの化合物に置換することができる。

【 0 4 0 1 】

少しの変更によって、本発明の範囲から外れるとみなされるべきではない。こうして記載された発明が、当業者により多くの方法を用いて変更されうるということが明らかであろう。

50

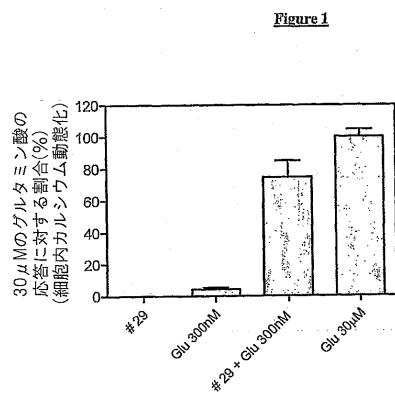
## 【図面の簡単な説明】

## 【0402】

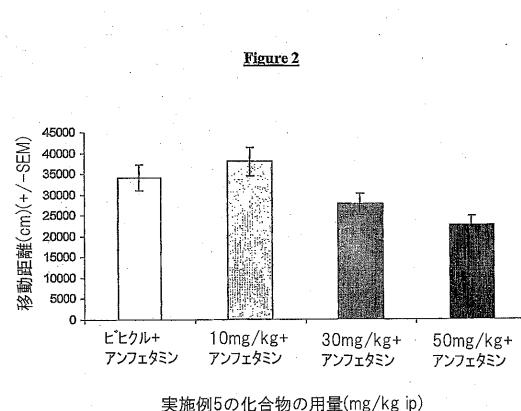
【図1】図1は、300mMのグルタミン酸の不存在下又は存在下におけるmGluR5発現細胞の初代培養における本発明の実施例29に記載の化合物10 $\mu$ Mの効果を示す。

【図2】図2は、30及び50mg/kgの用量で本発明の代表的な化合物5を腹腔内投与することが、アンフェタミンにより誘導される自発運動の増加を有意に低下させたことを示す。

【図1】



【図2】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2006/001674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D413/04 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/4245 A61P25/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/002559 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; CHAN, WAI, NGOR; JOHNS, AMANDA; JOHNSON, CHR) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application page 1 example 65	1,6-19
X	WO 00/20390 A (GEORGETOWN UNIVERSITY) 13 April 2000 (2000-04-13) page 1 example 30 figure 10 claim 1	1,6-19 -/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

5 October 2006

10/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001674

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23 January 2001 (2001-01-23), XP002401647 retrieved from STN Database accession no. RN - 316182-88-4 abstract -----	1-4
X	DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23 January 2001 (2001-01-23), XP002402787 retrieved from STN Database accession no. RN - 316182-51-1 abstract -----	1-4
X	DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23 January 2001 (2001-01-23), XP002402788 retrieved from STN Database accession no. RN - 316182-40-8 abstract -----	1-4
X	DATABASE ZREGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; 23 January 2001 (2001-01-23), XP002402789 retrieved from STN Database accession no. RN - 316182-52-2 abstract -----	1-4
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002401648 retrieved from STN ON: CGX-3053089; CGX-3054056; CGX-3053595; CGX-3052391 CAS RN: 859473-48-6; 85642-66-3; 859349-85-2; 859343-11-6 & "COMGENEX PRODUCT LIST" 15 April 2005 (2005-04-15), COMGENEX INTERNATIONAL INC, PRINCETON CORPORATE PLAZA IV, 11 DEER PARK DRIVE, STE 210, MONMOUTH, NJ, 08852, USA -----	1-4
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002401649 retrieved from STN ON: ASN 06935691 CAS RN: 865850-92-6 -/-	1-4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2006/001674

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& "INTERCHIM INTERMEDIATES" 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHIM , 211 BIS AV J.F. KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, 03103, FRANCE	
X	WO 01/54507 A (AKKADIX CORPORATION; CHALQUEST, RICHARD, R) 2 August 2001 (2001-08-02) figures 1-61,63,64,84-86,108,121,126,141,151,154,1 55 figures 167,175,19,206,210,211,224 claim 1	1-4,6
X	WO 01/02375 A (AXYS PHARMACEUTICALS, INC; DENER, JEFFREY, MARK; LY, CUONG, QUOC) 11 January 2001 (2001-01-11) Standards 4,6,9,11,12	1-4,6
X	WO 2004/014881 A (ASTRA ZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; ST) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1,16,19-27	1-19
X	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; STE) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1,9,12-20	1-19
A	WO 98/17652 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMB) 30 April 1998 (1998-04-30) example 7 page 60 claims 10-13	1-19
A	WO 02/068417 A (NPS PHARMACEUTICALS, INC; SLASSI, ABDELMALIK; VAN WAGENEN, BRADFORD; S) 6 September 2002 (2002-09-06) examples B101-B126,B143 claims 1,7-14	1-19
A	WO 01/12627 A (NPS PHARMACEUTICALS, INC; VAN WAGENEN, BRADFORD, C; STORMANN, THOMAS,) 22 February 2001 (2001-02-22) claims 17,25-30	1-19
P,X	WO 2005/044797 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA; BESSIS, ANNE-SOPHIE; BONNET, BEATRICE; LE PO) 19 May 2005 (2005-05-19) cited in the application claims 1-32	1-19
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2006/001674

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/080386 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; ARORA, JALAJ; EDWARDS, LOUIS) 1 September 2005 (2005-09-01) claims 1-38	1,6-19
P, X	WO 2006/036015 A (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION; SANOFI-AVENTIS; WATANABE, KAZUTOSHI; FU) 6 April 2006 (2006-04-06) pages 113-114; compounds 359-364 claims 18-21	1,2,6-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2006/001674

## Box 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 7-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 1-4, 6-19 (all partially) 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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2006/001674

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210****Continuation of Box II.1**

Although claims 7-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

**Continuation of Box II.2**

Claims Nos.: 1-4,6-19 (all partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-19.

The search of the claims was restricted to the pharmaceutical use of the compounds of formula I-A according claim 2.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2006/001674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03002559	A 09-01-2003	EP 1406897 A2		14-04-2004
		JP 2005501026 T		13-01-2005
		US 2004215014 A1		28-10-2004
WO 0020390	A 13-04-2000	AU 769260 B2		22-01-2004
		AU 6421799 A		26-04-2000
		CA 2346537 A1		13-04-2000
		EP 1119553 A1		01-08-2001
		JP 2002526528 T		20-08-2002
WO 0154507	A 02-08-2001	AU 2977901 A		07-08-2001
		AU 3120201 A		07-08-2001
		AU 3304401 A		07-08-2001
		AU 3307801 A		07-08-2001
		AU 3307901 A		07-08-2001
		AU 3308901 A		07-08-2001
		AU 3462401 A		07-08-2001
		WO 0154506 A1		02-08-2001
		WO 0154503 A1		02-08-2001
		WO 0154508 A1		02-08-2001
		WO 0154504 A1		02-08-2001
		WO 0154505 A1		02-08-2001
		WO 0154498 A1		02-08-2001
WO 0102375	A 11-01-2001	AU 5891600 A		22-01-2001
WO 2004014881	A 19-02-2004	AU 2003259068 A1		25-02-2004
		BR 0313265 A		05-07-2005
		CA 2494987 A1		19-02-2004
		EP 1529045 A2		11-05-2005
		JP 2006503009 T		26-01-2006
		MX PA05001594 A		20-09-2005
WO 2004014902	A 19-02-2004	AU 2003264018 A1		25-02-2004
		CA 2495179 A1		19-02-2004
		EP 1581525 A2		05-10-2005
		JP 2006502134 T		19-01-2006
		MX PA05001590 A		23-05-2005
WO 9817652	A 30-04-1998	AT 315034 T		15-02-2006
		AU 737552 B2		23-08-2001
		AU 4867697 A		15-05-1998
		BG 103251 A		29-02-2000
		BR 9714354 A		11-04-2000
		CA 2268954 A1		30-04-1998
		CN 1233245 A		27-10-1999
		CZ 9901380 A3		17-11-1999
		DE 19643037 A1		23-04-1998
		EE 9900147 A		15-12-1999
		EP 0934288 A1		11-08-1999
		ES 2256880 T3		16-07-2006
		HK 1020956 A1		04-10-2002
		HR 970553 A2		31-08-1998
		HU 0001652 A2		29-01-2001
		ID 18613 A		23-04-1998
		JP 2000505089 T		25-04-2000
		JP 3333523 B2		15-10-2002
		KR 2000049253 A		25-07-2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2006/001674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9817652	A	NO 991815 A NZ 335598 A PL 332432 A1 RU 2182905 C2 SK 49999 A3 TR 9900848 T2 TW 413678 B US 6277872 B1 ZA 9709220 A	16-04-1999 29-06-2001 13-09-1999 27-05-2002 08-11-1999 21-06-1999 01-12-2000 21-08-2001 20-04-1998
WO 02068417	A 06-09-2002	BR 0207390 A CA 2438991 A1 CN 1649865 A EP 1379525 A2 JP 2004536037 T JP 2006182789 A MX PA03007513 A NO 20033711 A ZA 200306493 A	13-10-2004 06-09-2002 03-08-2005 14-01-2004 02-12-2004 13-07-2006 30-07-2004 17-10-2003 22-11-2004
WO 0112627	A 22-02-2001	AT 307129 T AU 780191 B2 AU 6782400 A BG 106493 A BR 0013427 A CA 2381975 A1 CN 1379775 A CZ 20020599 A3 DE 60023318 T2 DK 1210344 T3 EE 200200079 A EP 1210344 A1 ES 2250177 T3 HK 1047929 A1 HU 0202757 A2 JP 3790472 B2 JP 2003507378 T JP 2006143746 A MX PA02001764 A NO 20020823 A NZ 517221 A PL 353825 A1 SK 2512002 A3 ZA 200201358 A	15-11-2005 03-03-2005 13-03-2001 31-01-2003 30-07-2002 22-02-2001 13-11-2002 12-06-2002 20-07-2006 06-03-2006 16-06-2003 05-06-2002 16-04-2006 13-01-2006 28-12-2002 28-06-2006 25-02-2003 08-06-2006 19-03-2004 17-04-2002 30-01-2004 01-12-2003 02-07-2002 19-05-2003
WO 2005044797	A 19-05-2005	AU 2004287642 A1 CA 2544748 A1 EP 1685105 A1	19-05-2005 19-05-2005 02-08-2006
WO 2005080386	A 01-09-2005	AR 047966 A1 AU 2005214378 A1 CA 2555272 A1	15-03-2006 01-09-2005 01-09-2005
WO 2006036015	A 06-04-2006	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
G 0 1 N 33/50	(2006.01)	G 0 1 N 33/50 Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(72) 発明者 ブガダ, ピエルジュリアーノ

イタリア国, イ- 2 0 0 2 1 バランツァーテ(ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスポンサビリタ リミテ

(72) 発明者 ガグリアルディ, ステファニア

イタリア国, イ- 2 0 0 2 1 バランツァーテ(ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスponsaビリタ リミテ

(72) 発明者 ル ポール, エマニュエル

スイス国, セアッシュ- 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレット, シュマン デ オール, 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

(72) 発明者 ムテル, バンサン

スイス国, セアッシュ- 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレット, シュマン デ オール, 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

(72) 発明者 パロンビ, ジョバンニ

イタリア国, イ- 2 0 0 2 1 バランツァーテ(ミラン), ピア ツァンベレッティ 2 5, ニケム リサーチ ソチエタ レスponsaビリタ リミテ

(72) 発明者 ロシェル, ジャン- フィリップ

スイス国, セアッシュ- 1 2 2 8 ジュネーブ, プラレット, シュマン デ オール, 1 2, アデックス ファーマ ソシエテ アノニム

F ターム(参考) 2G045 AA40

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 CC58 CC67 CC75 CC78

CC82 CC92 CC95 DD03 DD10 DD11 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC85 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09

GA10 MA01 MA04 MA16 MA23 MA28 MA35 MA52 MA63 MA66  
NA14 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA70 ZC41