

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 9 月 17 日(17.09.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/137385 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057122
- (22) 国際出願日: 2015 年 3 月 11 日(11.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-049420 2014 年 3 月 12 日(12.03.2014) JP
- (71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 今村 圭佑(IMAMURA Keisuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 富田 直輝(TOMITA Naoki); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目 1 2 番 1 0 号 武田薬品工業株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 吉輝(ITO Yoshiteru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小野 宏司(ONO Koji); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 前▲崎▼ 博信(MAEZAKI Hironobu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 新居 紀之(NII Noriyuki); 〒2510012

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

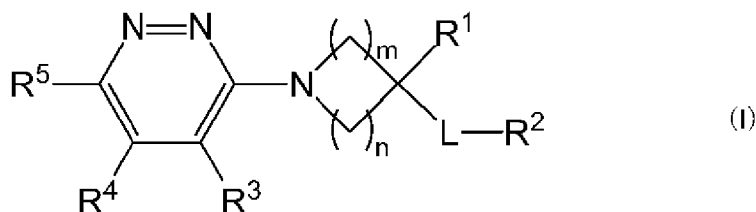
- (74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PYRIDAZINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピリダジン化合物



(57) Abstract: The present provides a pyridazine compound having an inhibiting effect on Stearoyl-CoA desaturase (SCD) (in particular, SCD1). The present provides a compound represented by formula (1) (where each symbol is as defined as in the Specification) or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、SCD (特に、SCD1) 阻害作用を有するピリダジン化合物を提供する。本発明は、式 (1) [式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩を提供する。



WO 2015/137385 A1

明 細 書

発明の名称：ピリダジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ステアロイルCoAデサチュラーゼ（Stearoyl-CoA desaturase；以下、SCDと略す場合がある）、とりわけSCDのサブタイプであるSCD1に対する阻害作用を有する新規な化合物またはその塩に関する。さらに本発明は、該化合物またはその塩を含有してなる、癌等を含むSCD1関連疾患の予防または治療のための医薬に関する。

[0002] [発明の背景]

小胞体に局在する酵素のひとつであるSCDは一価不飽和脂肪酸合成の律速酵素であり、飽和脂肪酸の $\Delta 9 - \Delta 10$ の位置に二重結合を導入する。SCDはパルミチン酸およびステアリン酸に対する選択性を有し、これらをパルミトレイン酸およびオレイン酸へと変換する。一価不飽和脂肪酸の多彩な機能から、SCD活性の変動は細胞の癌化または癌細胞の増殖等に関与する様々な代謝またはシグナル経路に影響を及ぼす可能性が考えられる。

SCD遺伝子は、ラットで2種類（SCD1、SCD2）（GenBank ACCESSION NO.:NM_139192; GenBank ACCESSION NO.:NM_031841）、マウスで4種類（SCD1、2、3および4）（GenBank ACCESSION NO.:NM_009127; GenBank ACCESSION NO.:NM_009128; GenBank ACCESSION NO.:NM_024450; GenBank ACCESSION NO.:NM_183216）がクローニングされている。

ヒトにおいては2種類（SCD1およびSCD5）の遺伝子がクローニングされており（GenBank ACCESSION NO.:NM_005063; GenBank ACCESSION NO.:NM_001037582）、ヒトSCD1とマウスSCD1とのアミノ酸配列の相同性は85%と高い。一方、SCD5は、脳および膵臓で発現し、神経細胞の増殖および分化の制御に関与することが示唆されている。

[0003] ヒト膀胱癌細胞におけるノックダウン実験から、SCD1のノックダウンにより細胞増殖が阻害され、アポトーシスを誘導することが見出されている。また、SCD1ノックダウンによる細胞増殖の阻害は、脂肪酸不飽和化に

依存した様式で行われることが見出されている。したがって、SCD1阻害薬が癌の治療または予防のために有用となる可能性が示唆されている（特許文献10）。

[0004] 特許文献9には、SCD阻害作用を有する化合物として、ピリダジン化合物が開示されている。

[0005] 特許文献3、4、8、10および11ならびに非特許文献1および非特許文献2には、SCD1阻害作用を有する化合物として、ピリダジン化合物が開示されている。特許文献3、4および10には、当該文献で開示された化合物が癌抑制作用を有することが示唆されている。

[0006] 特許文献1、2、5、6および7には、薬理活性を有するピリダジン化合物が開示されている。特許文献1には、当該文献で開示された化合物がHedgehog/Smo (Smoothened) シグナリングの阻害を通じて癌抑制作用を有することが示唆されている。特許文献5には、当該文献で開示された化合物がサルコイドーシス (sarcoidosis) を含むサイトカイン介在疾患の抑制作用を有することが示唆されている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：国際公開WO2010/007120号パンフレット
特許文献2：米国特許US5001125号明細書
特許文献3：国際公開WO2008/062276号パンフレット
特許文献4：国際公開WO2006/034338号パンフレット
特許文献5：国際公開WO01/42241号パンフレット
特許文献6：国際公開WO00/23444号パンフレット
特許文献7：欧州特許出願公開EP320032号明細書
特許文献8：国際公開WO2007/009236号パンフレット
特許文献9：国際公開WO2008/096746号パンフレット
特許文献10：国際公開WO2013/056148号パンフレット
特許文献11：国際公開WO2013/134546号パンフレット

非特許文献

[0008] 非特許文献1: Liu et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(13), pp 3086-3100

非特許文献2: Isabel et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(1), 1 January 2011, Pages 479-483

発明の概要

発明が解決しようとする課題

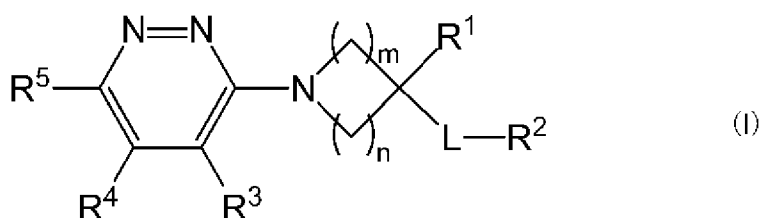
[0009] 本発明の目的は、優れたSCD1阻害作用を有し、医薬品として十分満足できる化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らが上記背景に鑑み鋭意研究を行ったところ、下記の式で表される化合物が選択的にSCD1を阻害する活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下のとおりである。

[0011] [1] 式:

[化1]



[式中、

R^1 は、 R^6 、CNまたは OR^7 を示し；

R^2 は、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R^3 および R^4 は、一方は水素原子を示し、他方は水素原子または置換基を示し；

R⁵は、置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R⁶は、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基または置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基を示し；

R⁷は、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

Lは、結合手または主鎖の原子数が1ないし3の鎖状リンカーを示し；

m、nは、同一または異なって1または2を示す。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、「化合物（I）」と略記する場合がある）。

[2] R¹が、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3] R²が、

(1) ハロゲン原子、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

、

(3) C₂₋₆アルキニル基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、および

(5) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいスルファニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基である、上記[1]または[2]記載の化合物またはその塩。

[4] R³およびR⁴が、ともに水素原子である、上記[1]ないし[3]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] R⁵が、

(1) C₁₋₆アルキル基、

(2) ヒドロキシーC₁₋₆アルキル基、

(3) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル基、

(4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、および

(6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素 5 員芳香族複素環基である、上記 [1] ないし [4] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[6] L が、結合手である、上記 [1] ないし [5] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] m、n が、ともに 2 である、上記 [1] ないし [6] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[8] R^1 が、CN、 R^6 または OR^7 であり；

R^2 が、

(1) ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

、

(3) C_{2-6} アルキニル基、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(5) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいスルファニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり；

R^3 および R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、および

(6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素5員芳香族複素環基であり；

R^6 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(2) C_{2-6} アルキニル基であり；

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基であり；

L が、結合手または、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1ないし3個の原子から形成された主鎖を有する鎖状リンカーであり；

m 、 n が、同一または異なって1または2である、

上記[1]に記載の化合物またはその塩。

[9] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール、またはその塩。

[10] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール、またはその塩。

[11] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール、またはその塩。

[12] 上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[13] SCD1阻害薬である、上記[12]記載の医薬。

[14] 癌の予防または治療剤である、上記[12]または[13]記載の医薬。

[15] 哺乳動物に対し、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるSCD1の阻害方法。

[16] 哺乳動物に対し、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。

[17] 癌の予防・治療に使用するための、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[18] 癌の予防・治療剤を製造するための、上記[1]ないし[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0012] 本発明化合物または医薬は、SCD1を高い選択性で特異的に阻害する作用を有する。したがって、本発明化合物または医薬は、SCD1阻害剤として使用することができ、SCD1により影響される可能性のある疾患、例えば、癌の予防剤または治療剤として有用である。

[0013] (発明の詳細な説明)

以下、本発明化合物、これらの製造方法および用途について詳細に説明する。

[0014] 以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、

例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、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、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル、ビスシクロ[3, 2, 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、

シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0015] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチル

チオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0016] 本明細書中、「モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、 N -エチル- N -メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0017] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバ

モイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

[0018] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオ

キシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(14) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

(30) C_{6-14} アリールオキシーカルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

- (31) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリールカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、

- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ）、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、
- (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ）、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、
- (59) C_{2-6} アルキニル基、
- (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
- (62) C_{6-14} アリール基。

[0019] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」（「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に

窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii) 7 ないし 10 員複素架橋環基が挙げられる。

[0020] 本明細書中、「芳香族複素環基」（「5 ないし 14 員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0021] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3 ないし 14 員非芳香族複素環基

」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員(好ましくは4ないし10員)の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2, 3-b]チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式(好ましくは2または3環式)非芳香族複素環基が挙

げられる。

[0022] 本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0023] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-1}

4 アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

[0024] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モ

ノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ-C₇₋₁₆アラルキルカルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₁₋₆アルキルカルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₆₋₁₄アリールカルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

[0025] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基およびモノーまたはジ-C₇₋₁₆アラルキルカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、モノーまたはジ-C₂₋₆アルケニルカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ-C₃₋₁₀シクロアルキルカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジ-C₆₋₁₄アリールカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ-C₇₋₁₆

アラルキルーカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルーカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルーカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基、C₆₋₁₄アリールーカルボニル基、C₇₋₁₆アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基およびモノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチルーN-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₂₋₆アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₃₋₁₀シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルーチオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルーチオカルバモイル基（例、ベンゾ

イルチオカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基(例、ピリジルチオカルバモイル)が挙げられる。

[0027] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基(例、ジアリルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基(例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基(例、フェニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基(例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基(例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基(例、ベンゾイルスルファモイル)、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基(例、ピリジルスルファモイル)が挙げられる。

[0028] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよ

い、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2ーブテニルオキシ、2ーペンテニルオキシ、3ーヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルーカルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

[0029] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2−ブテニルチオ、2−ペンテニルチオ、3−ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキルーカルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリールーカルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

[0030] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ− C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert−ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、−CH₂−、−(CH₂)₂−、−(CH₂)₃−、−(CH₂)₄−、−(CH₂)₅−、−(CH₂)₆−、−CH(CH₃)−、−C(CH₃)₂−、−CH(C₂H₅)−、−

CH (C₃H₇) -, -CH (CH (CH₃)₂) -, - (CH (CH₃))₂ -,
 -, -CH₂-CH (CH₃) -, -CH (CH₃) -CH₂-, -CH₂-CH₂-
 -C (CH₃)₂-, -C (CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C
 H₂-C (CH₃)₂-, -C (CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-が挙げられ
 る。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニレン基」としては、例えば、-CH=CH-
 -, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C (CH₃)₂-CH
 =CH-, -CH=CH-C (CH₃)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-
 -, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH
 =CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-
 CH₂-CH₂-CH=CH-が挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニレン基」としては、例えば、-C≡C-, -
 CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C (CH₃)₂-C≡C-, -C≡
 C-C (CH₃)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH₂-C≡C
 -, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH₂-C
 H₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C≡C-が挙げられる。

[0031] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環
 、C₃₋₁₀シクロアルカン、C₃₋₁₀シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、
 ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパ
 ン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シ
 クロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペ
 ン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シ
 クロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以
 外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ

原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0032] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0033] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非

芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0034] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」の例としては、さらに、下記の置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

(63) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、メトキシベン

ジルオキシ)。

[0035] 本明細書中、「リンカー」とは、2個の原子団を連結するために当該2個の原子団の間に介在する原子団を示す。リンカーは、例えば、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される原子から形成された主鎖を有する。主鎖を形成する原子は、互いに単結合、二重結合または三重結合で結合していてもよい。リンカーとしては、例えば、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=NH)-$ および $-CH=N-$ （これらは、さらに1ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい）、ならびにこれらの組合せが連結することにより形成された基が挙げられる。

[0036] 本明細書中、「主鎖の原子数が1ないし3の鎖状リンカー」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=NH)-$ もしくは $-CH=N-$ （これらは、さらに1ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい）が単独で、またはこれらの組合せが連結することにより形成された鎖状リンカーであって、主鎖の原子数が1ないし3である鎖状リンカーが挙げられる。

[0037] 式(1)における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L 、 m および n の好ましい例を以下に示す。

R^1 は、 CN 、 R^6 または OR^7 である。

R^1 は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、より好ましくは、ハロゲン化された C_{1-6} アルキル基（特に、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル）である。

[0038] R^2 で表される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、 C_{6-14} アリール基（特に、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル））が好ましい。

R^2 は、好ましくは、

1. (1) ハロゲン原子（特に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原

子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル、*tert*-ブチル)、

(3) C_{2-6} アルキニル基 (特に、エチニル)、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (特に、メトキシ)、

(5) 1 ないし 5 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていてもよいスルファニル基、

(6) ニトロ基、

(7) アミノ基、

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル) で置換されていてもよいスルホニル基、および

(9) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個 (特に、1 ないし 2 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (特に、フェニル、ナフチル (例えば、1-ナフチル、2-ナフチル)) または、

2. 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、塩素原子) で置換されていてもよい 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基 (特に、チエニル (例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジン (例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)) である。

R^2 は、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (特に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル、*tert*-ブチル)、

(3) C_{2-6} アルキニル基 (特に、エチニル)、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (特に、フッ素原子) で置換されていて

もよい C_{1-6} アルコキシ基（特に、メトキシ）、および

（５）１ないし５個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよいスルファニル基

から選ばれる１ないし３個（特に、１ないし２個）の置換基で置換されていて
もよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル、１－ナフチル）である。

R^2 は、さらに好ましくは、

（１）１ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）、および

（２）１ないし５個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよいスルファニル基

から選ばれる１ないし３個（特に、１個）の置換基で置換されていて
 C_{6-14} アリール基（特に、フェニル、ナフチル（例えば、１－ナフチル、２
－ナフチル））である。

[0039] R^3 および R^4 は、好ましくは、水素原子である。

[0040] R^5 で表される「置換されていてよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、含窒素５員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル）、チアゾリル（例えば、１，３－チアゾリル））が好ましく、なかでも、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（特に、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（特に、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）、またはトリアゾリル（特に、１，２，３－トリアゾリル）がより好ましく、とりわけオキサジアゾリル（特に、１，３，４－オキサジアゾリル、）またはチアジアゾリル（特に、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）が好ましい。

R^5 は、好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル)
 - (2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、ヒドロキシメチル)、
 - (3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル-カルボニルオキシ-メチル)、
 - (4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、フェニル-カルボニルオキシ-メチル)、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、4-メトキシ-ベンジルオキシ-メチル)、および
 - (6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、メトキシメチル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素 5 員芳香族複素環基 (特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル (好ましくは、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル (好ましくは、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)、トリアゾリル (好ましくは、1, 2, 3-トリアゾリル)、チアゾリル (好ましくは、1, 3-チアゾリル)) である。

R^5 は、より好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル)
- (2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、ヒドロキシメチル)、および
- (3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル-カルボニルオキシ-メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 個) の置換基で置換されていてもよい含窒素 5 員芳香族複素環基 (特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル (好ましくは、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル (好ましくは、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)、トリアゾリル (好ましくは、1, 2, 3-トリアゾリル)) である。

R^5 は、さらに好ましくは、

ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、ヒドロキシメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）の置換基で置換されているもよい含窒素 5 員芳香族複素環基（特に、オキサジアゾリル（好ましくは、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル））である。

R^5 としては、とりわけ、1 個のヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、ヒドロキシメチル）で置換された含窒素 5 員芳香族複素環基（特に、オキサジアゾリル（好ましくは、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル））が好ましい。

[0041] R^6 は、好ましくは

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）、または

(2) C_{2-6} アルキニル基（特に、エチニル）である。

R^6 は、さらに好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）である。

[0042] R^7 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）である。

[0043] L は、好ましくは、結合手または、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 ないし 3 個の原子から形成された主鎖を有する鎖状リンカー（特に、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-C\equiv C-$ ）である。

L は、より好ましくは、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ または $-CH_2O-$ であり、さらに好ましくは、結合手である。 L が結合手である化合物 (I) は、体内動態が優れ、*in vivo*において優れた効果を有する。

[0044] m は、好ましくは 2 である。

n は、好ましくは 2 である。

m および n が、ともに 2 であることが好ましい。

[0045] 化合物 (1) の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

化合物 (A-1)：

R^1 が、 R^6 、CN または OR^7 であり；

R^2 が、

1. (1) ハロゲン原子（特に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、tert-ブチル）、

(3) C_{2-6} アルキニル基（特に、エチニル）、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（特に、メトキシ）、

(5) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいスルファニル基、

(6) ニトロ基、

(7) アミノ基、

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）で置換されていてもよいスルホニル基、および

(9) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（特に、1 ないし 2 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル））または、

2. 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよい 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基（特に、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル））であり；

R^3 および R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、

- (1) C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）
 - (2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、ヒドロキシメチル）、
 - (3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、メチル-カルボニルオキシ-メチル）、
 - (4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、フェニル-カルボニルオキシ-メチル）、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、4-メトキシ-ベンジルオキシ-メチル）、および
 - (6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、メトキシメチル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素5員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 3-トリアゾリル）、チアゾリル（例えば、1, 3-チアゾリル））であり；

R^6 が、

- (1) 1ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）、または
- (2) C_{2-6} アルキニル基（特に、エチニル）であり；

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）であり；

Lが、結合手または、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1ないし3個の原子から形成された主鎖を有する鎖状リンカー（好ましくは、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2O-$ または $-C\equiv C-$ ）であり；

m、nが、同一または異なって1または2である化合物（I）。

[0046] 化合物（A）：

R^1 が、CN、 R^6 または OR^7 であり；

R^2 が、

(1) ハロゲン原子（特に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子） 、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、tert-ブチル） 、

(3) C_{2-6} アルキニル基（特に、エチニル） 、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルコキシ基（特に、メトキシ） 、 および

(5) 1 ないし 5 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよいスルファニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個（特に、1 ないし 2 個）の置換基で置換されてい
てもよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフ
チル、2-ナフチル））であり；

R^3 および R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、

(1) C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）

(2) ヒドロキシー C_{1-6} アルキル基（特に、ヒドロキシメチル） 、

(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、メチル
-カルボニルオキシ-メチル） 、

(4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、フェ
ニル-カルボニルオキシ-メチル） 、

(5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に
、4-メトキシ-ベンジルオキシ-メチル） 、 および

(6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、メトキシメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい含窒素 5 員芳香
族複素環基（特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（例えば
、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル） 、 チア
ジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジア
ゾリル） 、 トリアゾリル（例えば、1, 2, 3-トリアゾリル） 、 チアゾリ

ル（例えば、1, 3-チアゾリル））であり；

R^6 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）、または

(2) C_{2-6} アルキニル基（特に、エチニル）であり；

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基（特に、メチル、エチル）であり；

Lが、結合手または、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1ないし3個の原子から形成された主鎖を有する鎖状リンカー（好ましくは、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ または $-CH_2O-$ ）であり；

m、nが、同一または異なって1または2である化合物（I）。

[0047] 化合物（B）：

R^5 が、

(1) C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）

(2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、ヒドロキシメチル）、および

(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、メチル-カルボニルオキシ-メチル）

から選ばれる1ないし3個（特に、1個）の置換基で置換されていてもよい含窒素5員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 3-トリアゾリル））であり；

Lが、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ または $-CH_2O-$ であり；

m、nが、同一または異なって1または2（特に、m、nが2）である、化合物（A）。

[0048] 化合物（C）：

R^2 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて

もよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）、および

（2） 1 ないし 5 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよいスルファニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個（特に、1 個）の置換基で置換されていてよい
 C_{6-14} アリール基（特に、フェニル）であり；

R^5 が、

ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基（特に、ヒドロキシメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）の置換基で置換されていても
よい含窒素 5 員芳香族複素環基（特に、オキサジアゾリル（例えば、1, 3
, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジ
アゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル））であり；

R^6 が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されてい
てもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）であり；

L が、結合手であり；

m および n が、2 である、化合物（A）。

[0049] 化合物（D）：

R^1 が、ハロゲン化された C_{1-6} アルキル基（特に、ジフルオロメチル、ト
リフルオロメチル、トリフルオロエチル）であり；

R^2 が、

（1）ハロゲン原子（特に、塩素原子）、

（2） 1 ないし 3 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチル）、および

（3） 1 ないし 5 個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていて
もよいスルファニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個（特に、1 ないし 2 個）の置換基で置換されてい
てもよい C_{6-14} アリール基（特に、フェニル）であり；

R^3 および R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、

- (1) C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル)
- (2) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、ヒドロキシメチル)、
- (3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、メチル-カルボニルオキシ-メチル)、
- (4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、フェニル-カルボニルオキシ-メチル)、および
- (5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基 (特に、4-メトキシ-ベンジルオキシ-メチル)、
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素5員芳香族複素環基 (特に、オキサジアゾリル (例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル (例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)) であり；
- Lが、結合手、-O-、-CH₂-または-CH₂O-であり、
- m、nのうち、一方が2であり、他方が1または2である化合物 (I)。

[0050] 化合物 (I) における塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸との塩が挙げられる。

[0051] 本発明化合物の製造方法について以下に説明する。

[0052] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0053] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0054] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0055] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0056] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0057] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～

150℃である。

[0058] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

[0059] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0060] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0061] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0062] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

[0063] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0064] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tieze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII (John Wiley & Sons Inc)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版)；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0065] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリル

エーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；*t*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；環状 1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；環状 1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；*O*-メチルオキシムなどのオキシム型保護基；*N*, *N*-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；*N*, *N*-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；*N*-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0066] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素

化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（D I B A L E H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素－炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム－カーボンやL i n d l a r触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0067] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m－クロロ過安息香酸（M C P B A）、過酸化水素、t－ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（P C C）、ニクロム酸ピリジニウム（P D C）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N－ブロモスクシンイミド（N B S）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化ゼレン；2，3－ジクロロ－5，6－ジシアノ－1，4－ベンゾキノン（D D Q）などが挙げられる。

[0068] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（A I B N）などのアゾ化合物；4－4’－アゾビス－4－シアノペンタン酸（A C P A）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1，1，2，2－テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

[0069] 各工程において、W i t t i g反応を行う場合、使用されるW i t t i g

試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

[0070] 各工程において、H o r n e r - E m m o n s 反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

[0071] 各工程において、F r i e d e l - C r a f t s 反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と、酸クロリドあるいはアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）が挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

[0072] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が用いられる。

[0073] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1, 4-付加反応（M i c h a e l 付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

[0074] 各工程において、G r i g n a r d 反応を行う場合、G r i g n a r d 試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。G r i g n a r d 試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

[0075] 各工程において、K n o e v e n a g e l 縮合反応を行う場合、試薬とし

ては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

[0076] 各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

[0077] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

[0078] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

[0079] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

[0080] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化さ

れたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSCD) などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート (DMT-MM) などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール (CDI) などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド (DPPA)；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩 (BOP試薬)；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム (向山試薬)；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0081] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム (I)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (I)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、塩化1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I)、酢酸パラジウム (I) などのパラジウム化合物；テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などのニッケル化合物；塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (III) などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅 (I) などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

[0082] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤

としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(Lowesson試薬)などの1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

[0083] 各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

[0084] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

[0085] 各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、ブロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ(イソプロピル)ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

[0086] 各工程において、スルホンエステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

- [0087] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、*t*-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生する *t*-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。
- [0088] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。
- [0089] 各工程において、アルコール類のアルキル化反応を行う場合、アルキル化剤としては、置換されてもよいハロゲン化アルキル（例：ヨードメタン）または置換されてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を脱離基として有する置換されてもよいアルキルまたは、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基を有する置換されてもよいアルキル等が挙げられる。また、用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。
- [0090] 各工程において、フッ素化反応を行う場合、使用されるフッ素化剤としては、DAST（ジエチルアミノサルファートリフルオリド）、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド等が挙げられる。
- [0091] 各工程において、イミド化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、酸無水物（例、無水酢酸）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロライド-*n*-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1, 1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試

薬) ; 塩化チオニル ; クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル ; O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU) ; 硫酸 ; あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 、N-ヒドロキシコハク酸イミド (HOSu) 、ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0092] 以下に、化合物 (I) の製造方法について、反応式を含め、より具体的に説明する。

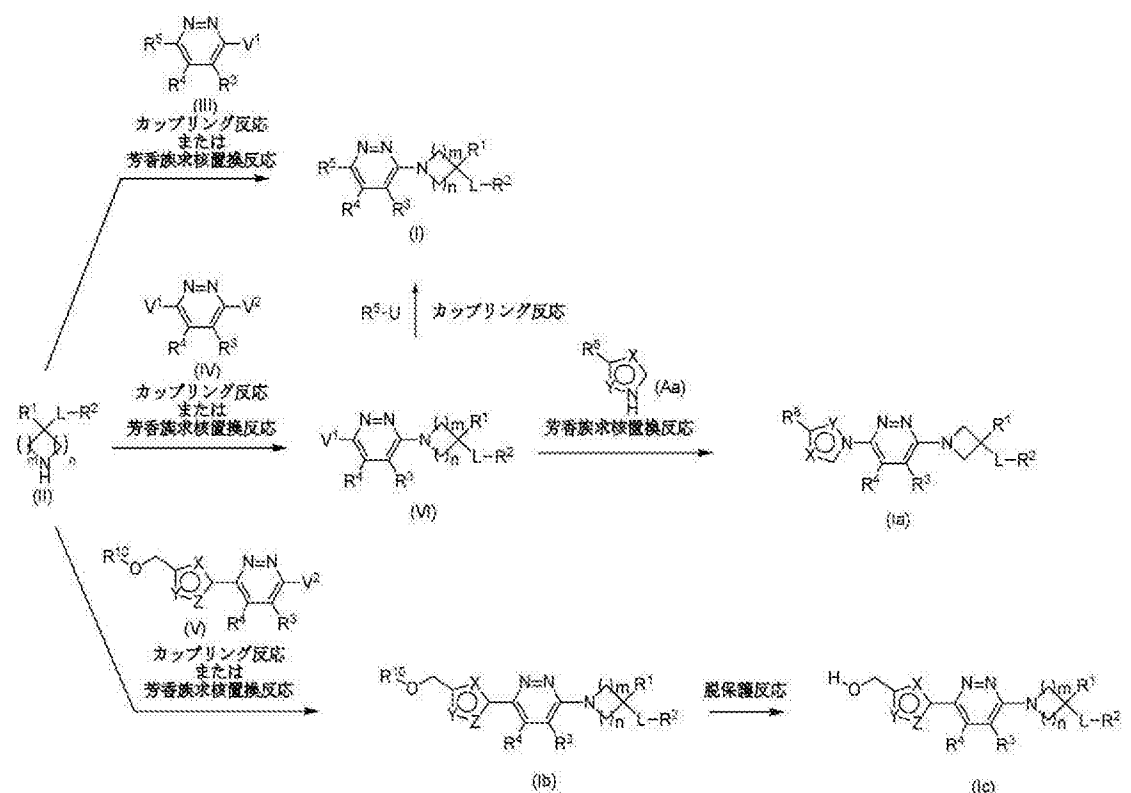
以下の反応式中の各記号は、特に記載のない限り、前記と同意義を示す。

また、以下の各種製造方法において用いられる原料化合物は、特に記載のない限り、自体公知の方法により製造することができる。

[0093] [製造法 A-1]

化合物 (I) 、および化合物 (I) に含まれる化合物 (Ia) 、(Ib) および (Ic) は化合物 (I) より以下の方法で製造することができる。

[化2]



[0094] 式中、X、YおよびZは、独立して、C^{R9}、N、OまたはSを示し（ただし、X、YおよびZの少なくとも一つ以上はNである）；

R⁸およびR⁹は、独立して、水素原子または置換基を示し；

R¹⁰は、アルコールなどの水酸基の保護基を示す。

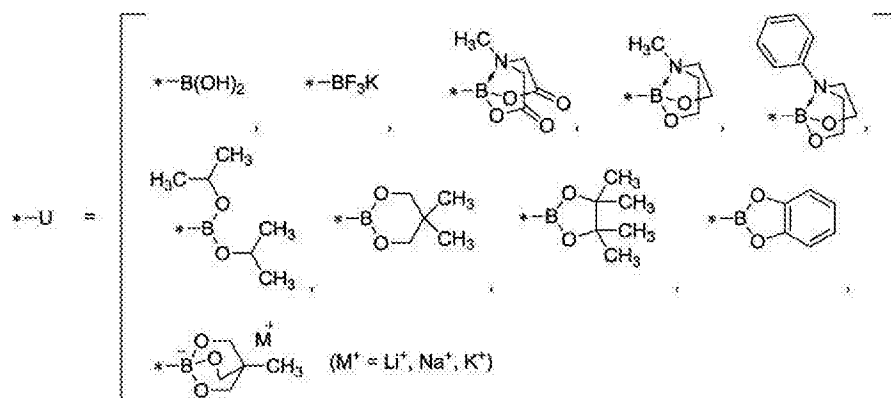
[0095] 式中、V¹およびV²は脱離基を示し、例えば、水素、アルカリ金属（例、リチウム、ナトリウム）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、C₆₋₁₄アリールオキシ基（例、フェノキシ）、置換されていてもよいアシルーオキシ基（例、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシ）、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシスルホニルオキシ基（例、メトキシスルホニルオキシ）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルーオキシ基〔例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（トリフラート）〕、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルーオキシ基〔例、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル）、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ）およびニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基が挙げられ、具体例としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ〕が挙げられる。

[0096] 各工程において、カップリング反応を行う場合、配位子を反応系中に加えてもよく、これらの配位子としては、例えば、ホスフィン配位子〔例、トリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフ

エニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン]、アミン配位子(N, N'-ジメチルエチレンジアミン、trans-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、trans-N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン、1, 10-フェナントロリン、4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントロリン等)、ジケトン配位子(2-アセチルシクロヘキサノン、2-イソブチリルヘキサノン、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン等)、サリチルアルドキシム、プロリンが挙げられる。

[0097] 式中、R⁵-Uはボロン酸誘導体およびスタニル誘導体を示し、Uとしてはボリル基（例、

[化3]



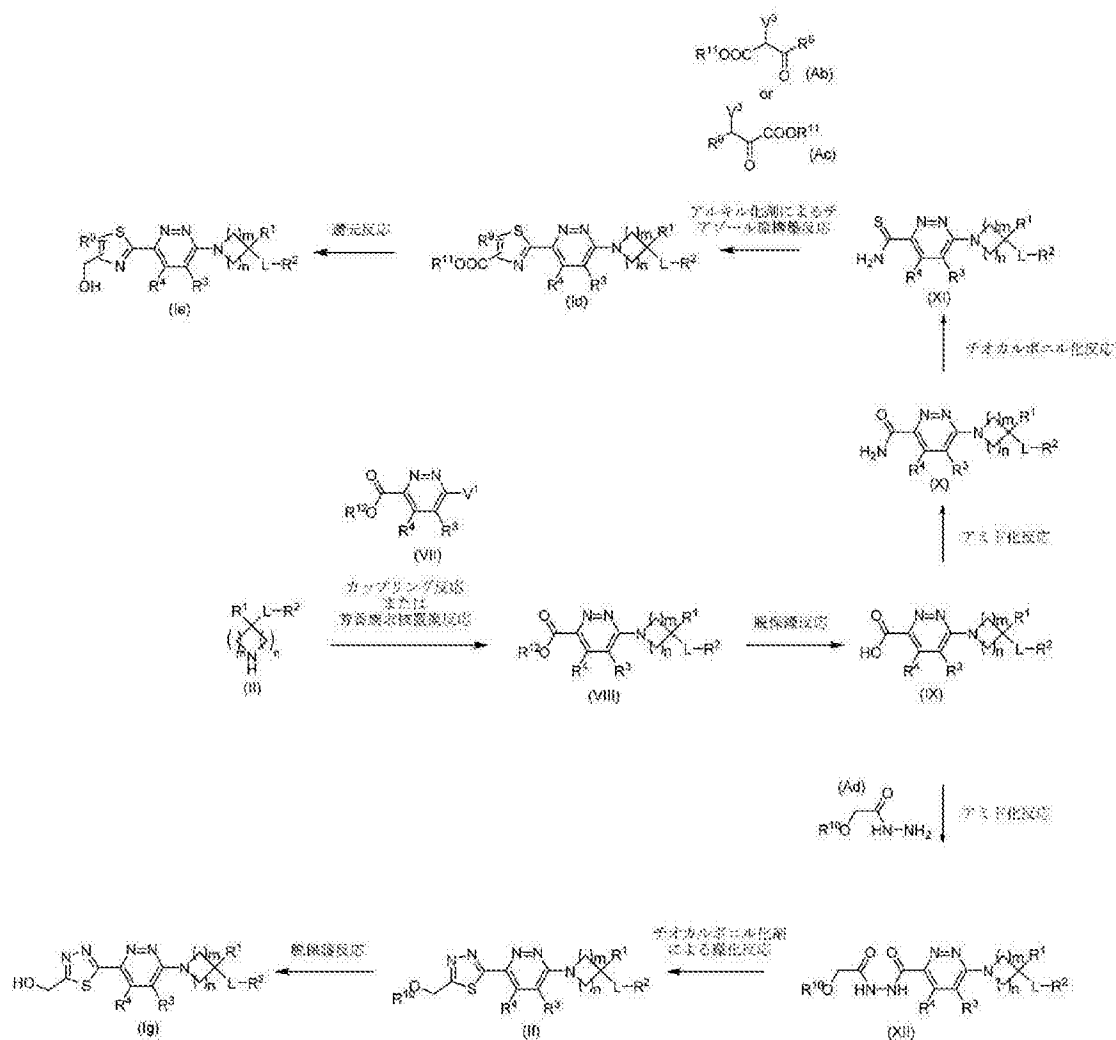
）、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスタニル基（例、トリブチルスタニ

ル)、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルスタニル基等が挙げられる。

[0098] [製造法A-2]

化合物(1)のうち、化合物(1d)、(1e)、(1f)および(1g)は化合物(11)より以下の方法で製造することができる。

[化4]



[0099] 式中、 R^{11} および R^{12} はカルボキシル基の保護基を示す。

[0100] 式中、V³は脱離基を示し、該脱離基としてはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられる。

[0101] 化合物 (1) のうち、化合物 (1 d) は、化合物 (X 1) と化合物 (A b) または化合物 (A c) との、チアゾール環構築反応によって製造することができる。本反応は、自体公知の方法〔例えば、WO2010/14280

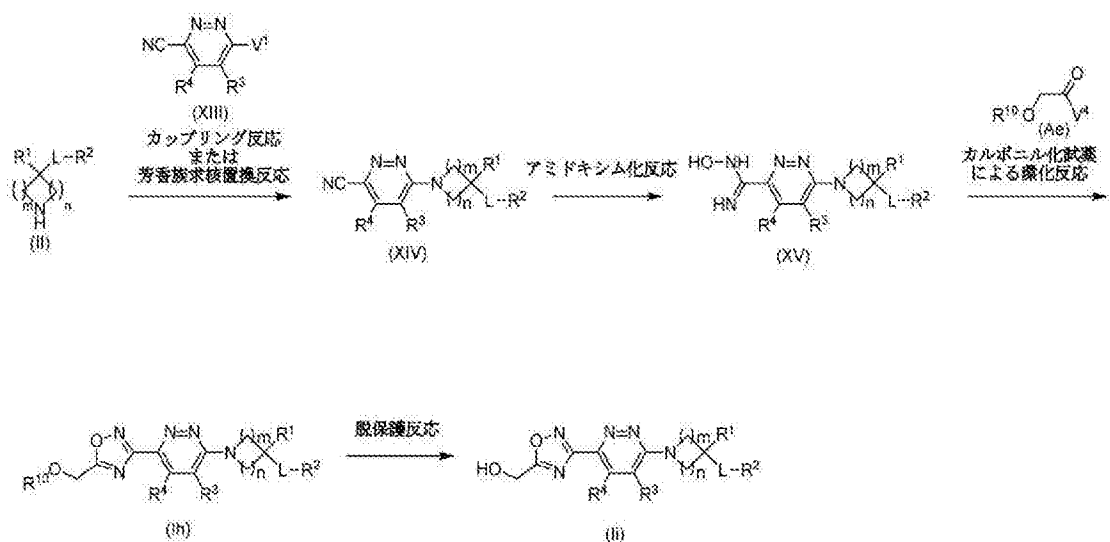
1号、WO2011/066803号、WO2007/115315号、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (20), 6373-6376 (2012)、Journal of Medicinal Chemistry, 50 (4), 685-695 (2007)、WO2007/115315号、WO 2009/123316号、WO 2012/122368号、Journal of Medicinal Chemistry, 27 (12), 1559-65 (1984)、Journal of Organic Chemistry, 75 (10), 3507-3510 (2010)] またはこれらに準ずる方法に従って、適切に行うことができる。

[0102] 化合物 (I) のうち、化合物 (If) は、化合物 (XII) のチオカルボニル化剤による環化反応により製造することができる。この際、用いられるチオカルボニル化剤としては、前述のチオカルボニル化剤として例示したものが挙げられる。

[0103] [製造法 A-3]

化合物 (I) のうち、化合物 (Ih) および (Ii) は化合物 (II) より以下の方法で製造することができる。

[化5]



[0104] 式中、V⁴は脱離基を示し、該脱離基としてはハロゲン原子（例、塩素原子

、臭素原子）等が挙げられる。

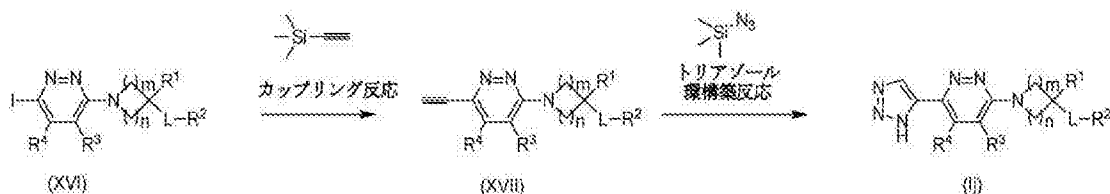
[0105] 化合物（X V）は、化合物（X I V）のアミドキシム化反応により製造することができる。アミドキシム化試薬としてはヒドロキシアルアミン等が挙げられる。この際、塩基等を加えて、該反応を行うこともできる。

[0106] 化合物（I）のうち、化合物（I h）は、化合物（X V）とカルボニル化試薬による環化反応により製造することができる。カルボニル化試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。この際、塩基等を加えて、該反応を行うこともできる。

[0107] [製造法 A - 4]

化合物（I）のうち、化合物（I j）は化合物（X V I）より以下の方法で製造することができる。

[化6]



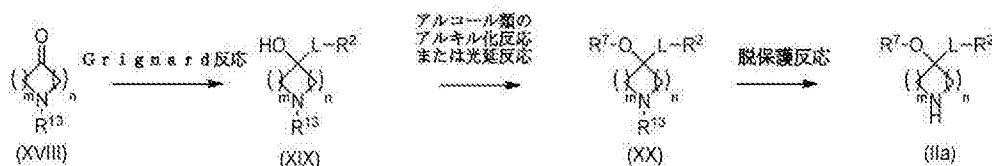
[0108] 化合物（I）のうち、化合物（I j）は、化合物（X V I I）とトリメチルシリルアジドとのトリアゾール環構築反応により、製造することができる。この際、用いられる試薬としてヨウ化銅（I）などの銅化合物などが挙げられる。また、塩基等を加えて、該反応を行うこともできる。

[0109] 以下に、化合物（I I）の製造法を説明する。

[0110] [製造法 B - 1]

化合物（I I）のうち、化合物（I I a）は化合物（X V I I I）より以下の方法で製造することができる。

[化7]

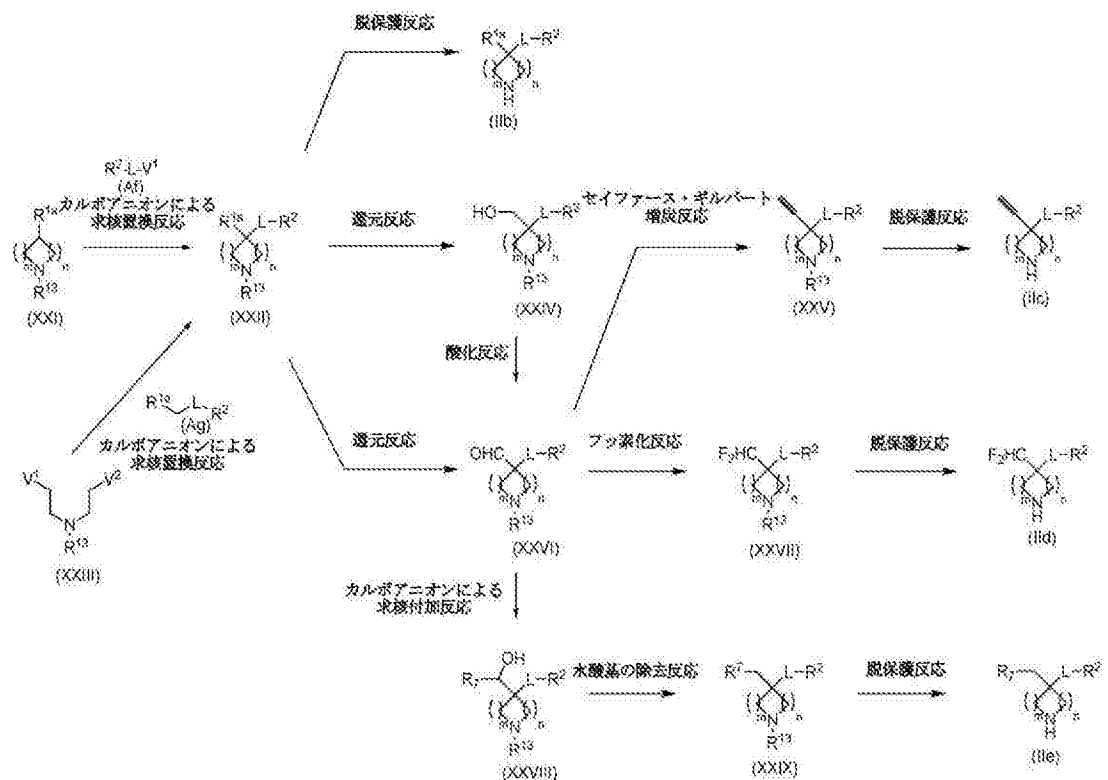


[0111] 式中、 R^{13} はアミン類の保護基を示す。アミン類の保護基としては、例えば、アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基として先に述べられた保護基が挙げられる。

[0112] [製造法B-2]

化合物(11)のうち、化合物(11b)、(11c)、(11d)および(11e)は化合物(XXI)または(XXIII)より以下の方法で製造することができる。

[化8]



[0113] 式中、 R^{12} はシアノ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示す。

[0114] 化合物(XXV)は、塩基存在下、化合物(XXVI)の、セイファース・ギルバート増炭反応により製造することができる。この際、使用される試薬としては、ジアゾメチルホスホン酸ジメチル、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート等が挙げられる。

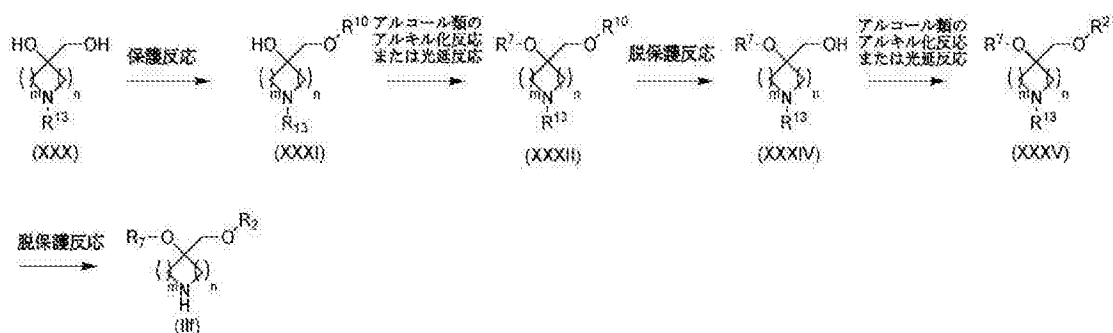
[0115] 化合物(XXIX)は、化合物(XXVIIII)の、水酸基の除去反応により製造することができる。本反応は、自体公知の方法〔例えば、T e t r

ahedron Letters, 29 (47), 6125-6 (1988)、Journal of Organic Chemistry, 66 (22), 7500-7504 (2001)、Tetrahedron: Asymmetry, 20 (19), 2205-2210 (2009)、Heterocycles, 39 (2), 801-9 (1994)、Synlett, (3), 431-434 (2002)] またはこれらに準ずる方法に従って、適切に行うことができる。

[0116] [製造法 B-3]

化合物 (IIf) は化合物 (XXX) より以下の方法で製造することができる。

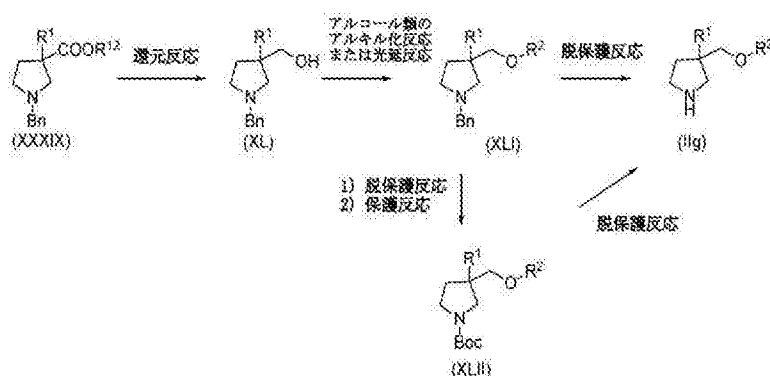
[化9]



[0117] [製造法 B-4]

化合物 (II) のうち、化合物 (IIg) は化合物 (XXXIX) より以下の方法で製造することができる。

[化10]



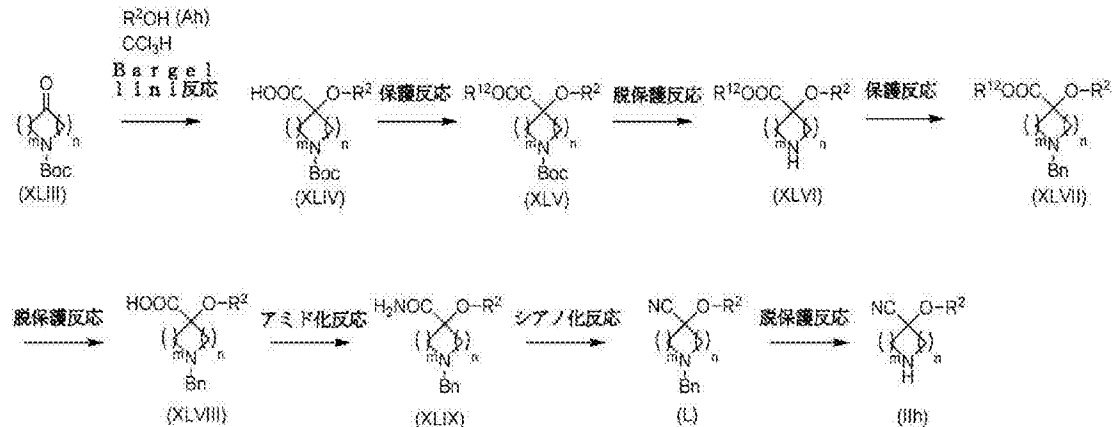
[0118] 式中、Bnはベンジル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示

す。

[0119] [製造法B-5]

化合物(11)のうち、化合物(11h)は化合物(XLIII)より以下の方法で製造することができる。

[化11]



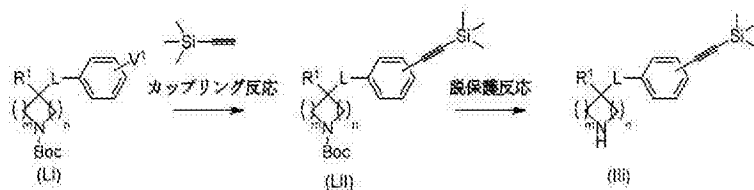
[0120] 化合物(XLIV)は、化合物(XLIII)の、Bargellini 反応により製造することができる。本反応は、自体公知の方法〔例えば、Tetrahedron Letters, 50(21), 2497-2500(2009)、WO2013/010453号〕またはこれらに準ずる方法に従って、適切に行うことができる。

[0121] 化合物(L)は、化合物(XLIX)の、シアノ化反応により製造することができる。本反応は、自体公知の方法〔例えば、WO2013/010453号、WO2006/0084808号、WO2000/076514号、Journal of Medicinal Chemistry, 46(25), 5512-5532(2003)〕またはこれらに準ずる方法に従って、適切に行うことができる。

[0122] [製造法B-6]

化合物(11)のうち、化合物(11i)は化合物(LI)より以下の方法で製造することができる。

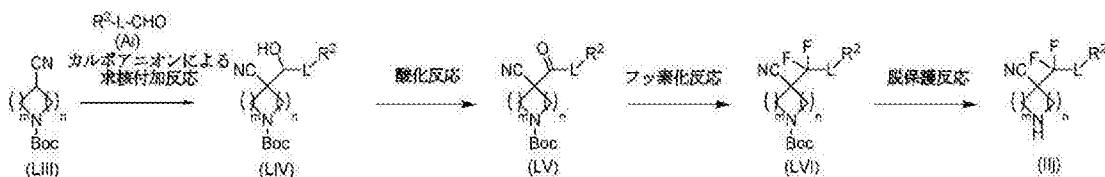
[化12]



[0123] [製造法 B-7]

化合物 (I i) のうち、化合物 (I i j) は化合物 (L i i i) より以下の方法で製造することができる。

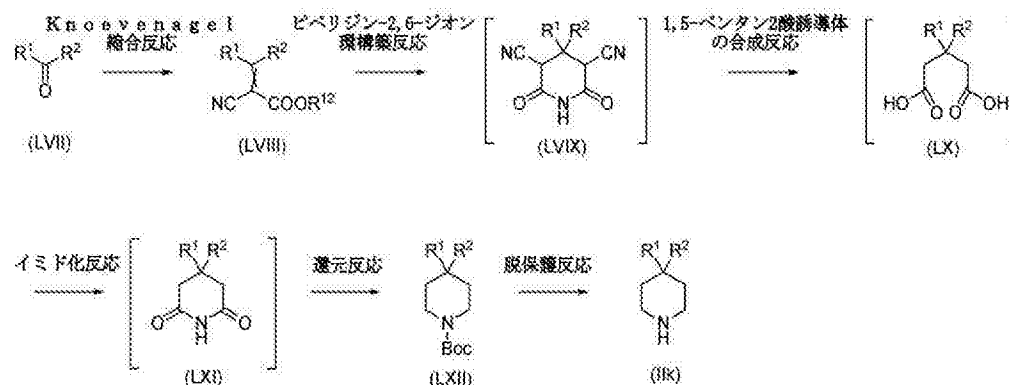
[化13]



[0124] [製造法 B-8]

化合物 (I i) のうち、化合物 (I i k) は化合物 (L V i i) より以下の方法で製造することができる。

[化14]



[0125] 化合物 (L V i X) は、化合物 (L V i i i) と 2-シアノアセトアミドとの、ピペリジン-2, 6-ジオン環構築反応により製造することができる。この際、使用される試薬としては、有機酸塩類 (例、酢酸ナトリウム) が挙げられる。

[0126] 化合物 (L X) は、化合物 (L V i X) の、1, 5-ペンタン2-酸誘導体の合成反応により製造することができる。本反応は、自体公知の方法 [例え

ば、WO2010/130424号、WO2007/0123591号、WO2008/099019号、Journal of Organic Chemistry, 47 (8), 1445-51 (1982)、Journal of the American Pharmaceutical Association (1912-1977), 39, 451-4 (1950)、Journal of the American Chemical Society, 115 (1), 77-81 (1993)、Journal of the American Chemical Society, 80, 3915-23 (1958)、Journal of Organic Chemistry, 52 (24), 5480-2 (1987)、Organic Syntheses, 39, 54-5 (1959)、Organic Syntheses, 36, 28-30 (1956)] またはこれらに準ずる方法に従って、適切に行うことができる。

[0127] 化合物 (I) に、自体公知の手段を適用してさらに置換基変換、すなわち置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

置換基変換の方法としては公知の一般的方法が用いられるが、例えば、エステルの加水分解によるカルボキシ基への変換、カルボキシ基のアミド化によるカルバモイル基への変換、カルボキシ基の還元によるヒドロキシメチル基への変換、カルボニル基の還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニル基の還元的アミノ化、カルボニル基のオキシム化、アミノ基のアシル化、アミノ基のウレア化、アミノ基のスルホニル化、アミノ基のアルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換またはアミノ化、ヒドロキシ基のアルキル化、ヒドロキシ基の置換またはアミノ化が挙げられる。

この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性部位が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性部位に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造する

こともできる。

例えば、原料化合物や中間体が、置換基としてアミノ基、カルボキシル基または水酸基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0128] 化合物(1)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(1)に包含される。例えば、化合物(1)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(1)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶)によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0129] 化合物(1)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(1)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

また、化合物(1)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質(例、構造、融点、融解熱、吸湿性、安定性)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物(1)は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物(1)に包含される。

同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等で標識された化合物も、化合物(1)に包含される。同位元素で標識または置換された化合物(1)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography: PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0130] 化合物(1)はプロドラッグであってもよい。

化合物(1)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃

酸等による反応により化合物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物をいう。

[0131] 化合物（１）のプロドラッグとしては、例えば、

（１）化合物（１）のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（１）のアミノが、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化、エトキシカルボニル化、*tert*-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等）；

（２）化合物（１）のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）のヒドロキシが、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；

（３）化合物（１）のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシが、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；

が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

[0132] また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0133] 化合物（１）またはそのプロドラッグ（本明細書中、これらをまとめて「

本発明化合物」と略記することがある)は、SCD (特に、SCD 1) 阻害活性を有し、癌の予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤として有用である。

本発明化合物は、SCD 1 に対する選択的な阻害活性を示し、かつ、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態 (例、吸収性、分布、代謝、排泄)、溶解性 (例、水溶性)、他の医薬品との相互作用 (例、薬物代謝酵素阻害作用)、安全性 (例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性、中枢毒性)、安定性 (例、化学的安定性、酵素に対する安定性) の点でも優れているので、医薬として有用である。

本発明化合物は、SCD 1 以外のSCDファミリーのサブタイプに対する阻害活性が低いことから、正常細胞への毒性が軽減された、癌の予防・治療剤として有用である。

従って、本発明化合物は、哺乳動物 (例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト) に対して、過剰 (異常) なSCD 1 作用を阻害するために用いることができる。

本発明化合物は、SCD 1 により影響される可能性のある疾患 (本明細書中、「SCD 1 関連疾患」と略記することがある)、例えば、癌 [例、大腸癌 (例、結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍)、肺癌 (例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫)、中皮腫、膵臓癌 (例、膵管癌、膵内分泌腫瘍)、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌 (例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌 (例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌)、卵巣癌 (例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、精巣腫瘍、前立腺癌 (例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌、去勢療法抵抗性前立腺癌)、肝臓癌 (例、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌 (例、甲状腺髄様癌)、腎臓癌 (例、腎細胞癌 (例、淡明細胞型腎細胞癌)、腎盂と尿管の移行上皮癌)、子宮癌 (例、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫)、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍 (例、髄芽細胞

腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫）、網膜芽細胞腫、皮膚癌（例、基底細胞腫、悪性黒色腫）、肉腫（例、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部肉腫、紡錘細胞肉腫）、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例、多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患）、原発不明癌」の予防剤または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤、前癌病変（例、骨髄異型性症候群）の治療剤等の医薬として用いられる。

[0134] 本発明化合物は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、医薬として、哺乳動物（好ましくは、ヒト）に経口的または非経口的に投与することができる。

以下、本発明化合物を含有してなる医薬（「本発明の医薬」と略記する場合がある）について詳述する。本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、バッカル錠、口腔内速崩錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）等の経口剤が挙げられる。また、本発明の医薬の剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、経皮剤（例、イオントフォレシス経皮剤）、坐剤、軟膏剤、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤も挙げられる。また、本発明の医薬は、速放性製剤、徐放性製剤（徐放性マイクロカプセルを含む）などの放出制御製剤であってもよい。

[0135] 本発明の医薬は、製剤技術分野で一般的に用いられている公知の製造方法（例、日本薬局方に記載の方法）により製造することができる。また、本発明の医薬には、必要に応じて、製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等の添加剤を適宜、適量含有させることができる。

前記した薬理学的に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。

[0136] 例えば、錠剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を用いて製造することができ、丸剤及び顆粒剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤を用いて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤は賦形剤等を、シロップ剤は甘味剤等を、乳剤または懸濁剤は懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を用いて製造することができる。

[0137] 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

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

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウムが挙げられる。

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

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

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

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

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

[0138] 例えば、本発明の医薬が錠剤である場合、該錠剤は、自体公知の方法に従い、本発明化合物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウム）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴ

ム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000）を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン）が用いられる。

[0139] 前記注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、腹腔内注射剤、点滴注射剤等が含まれる。

[0140] かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム）等が挙げられる。該水性液は適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート 80、HCO-50）を含んでもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられる。該油性液は適当な溶解補助剤を含んでもよい。該溶解補助剤としては、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等が挙げられる。また、該注射剤には緩衝剤（例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール）、保存剤（例、ベンジルアルコール、フェノール）等を配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

- [0141] 本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし約100重量%、好ましくは約2ないし約85重量%、さらに好ましくは約5ないし約70重量%である。
- [0142] 本発明の医薬中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし約99.9重量%、好ましくは約10ないし約90重量%である。
- [0143] 本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。本発明化合物の1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌の治療目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は、本発明化合物として約1ないし約1000mg、好ましくは約3ないし約300mg、さらに好ましくは約10ないし約200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。
- [0144] 本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例、注射剤）の形で投与する。本発明化合物の1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、通常体重1kgあたり約0.01ないし約100mg、好ましくは約0.01ないし約50mg、より好ましくは約0.01ないし約20mgの本発明化合物を静脈注射により投与することが好ましい。
- [0145] 本発明化合物は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。
- [0146] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン

、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、酢酸リュープロレリン）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、エンザルタミド）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド、デュタステリド）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロン）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール）、甲状腺ホルモン、およびそれらのDDS（Drug Delivery System）製剤が用いられる。

[0147] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤が用いられる。

[0148] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそれらのDDS製剤が用いられる。

- [0149] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそれらのDDS製剤が用いられる。
- [0150] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンおよびそれらのDDS製剤（例、ドキソルビシン内包PEGリポソーム）が用いられる。
- [0151] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンレルビンおよびそれらのDDS製剤が用いられる。
- [0152] 「免疫療法剤」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体（

例、イピリムマブ、トレメリムマブ)、抗PD-1抗体(例、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)、抗PD-L1抗体が用いられる。

[0153] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、 $TGF\alpha$]、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2]、(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10]、(4)その他の細胞増殖因子[例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、NGF(nerve growth factor)、PDGF(platelet-derived growth factor)、 $TGF\beta$ (transforming growth factor β)、HGF(hepatocyte growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチン]が用いられる。

[0154] 「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ヘレグリン受容体(例、HER3)、インシュリン受容体、IGF受容体-1、IGF受容体-2、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、VEGF受容体、アンジオポエチン受容体(例、Tie2)、PDGF受容体等が用いられる。

[0155] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、E

G F 阻害剤、T G F α 阻害剤、ハーレギュリン阻害剤、インシュリン阻害剤、I G F 阻害剤、F G F 阻害剤、K G F 阻害剤、C S F 阻害剤、E P O 阻害剤、I L - 2 阻害剤、N G F 阻害剤、P D G F 阻害剤、T G F β 阻害剤、H G F 阻害剤、V E G F 阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、E G F 受容体阻害剤、H E R 2 阻害剤、H E R 4 阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、I G F - 1 受容体阻害剤、I G F - 2 受容体阻害剤、F G F 受容体 - 1 阻害剤、F G F 受容体 - 2 阻害剤、F G F 受容体 - 3 阻害剤、F G F 受容体 - 4 阻害剤、V E G F 受容体阻害剤、T i e - 2 阻害剤、P D G F 受容体阻害剤、A b l 阻害剤、R a f 阻害剤、F L T 3 阻害剤、c - K i t 阻害剤、S r c 阻害剤、P K C 阻害剤、S m o 阻害剤、A L K 阻害剤、R O R 1 阻害剤、T r k 阻害剤、R e t 阻害剤、m T O R 阻害剤、A u r o r a 阻害剤、P L K 阻害剤、M E K (M E K 1 / 2) 阻害剤、M E T 阻害剤、C D K 阻害剤、A k t 阻害剤、E R K 阻害剤、P I 3 K 阻害剤等が用いられる。より具体的には、抗 V E G F 抗体 (例、B e v a c i z u m a b、R a m u c u r u m a b)、抗 H E R 2 抗体 (例、T r a s t u z u m a b、P e r t u z u m a b)、抗 E G F R 抗体 (例、C e t u x i m a b、P a n i t u m u m a b、M a t u z u m a b、N i m o t u z u m a b)、抗 H G F 抗体、I m a t i n i b、E r l o t i n i b、G e f i t i n i b、S o r a f e n i b、S u n i t i n i b、D a s a t i n i b、L a p a t i n i b、V a t a l a n i b、I b r u t i n i b、B o s u t i n i b、C a b o z a n t i n i b、C r i z o t i n i b、A l e c t i n i b、V i s m o d e g i b、C e d i r a n i b、T i v a n t i n i b、Q u i z a r t i n i b、D o v i t i n i b、A x i t i n i b、M o t e s a n i b、N i l o t i n i b、6 - [4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル] - N - [1 (R) - フェニルエチル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (A E E - 7 8 8)、V a n d e t a n i b、T e m s i r o l i m u s、E v e r o l i m u s、E n z a s t a u r i n、T o z a s e r t i b、リン酸 2 - [N - [3 - [4 - [5 - [N -

(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチル エステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩 (ON-1910Na)、Volasertib、Selumetinib、Trametinib、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、Bosutinib、Regorafenib、Afatinib、Idelalisib、Ceritinib、Dabrafenib等が用いられる。

- [0156] 上記の薬物の他に、L-アスパラギナーゼ、L-アルギナーゼ、アルギニンデイミナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼⅠ阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカン、indotecan、Indimitecan)、トポイソメラーゼⅡ阻害薬 (例、ソブゾキサソ)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類)、他の血管新生阻害薬 (例、フマギリン、さめ抽出物、COX-2阻害薬)、 α -ブロッカー (例、塩酸タムスロシン)、ビスホスホン酸 (例、パミドロネート、ゾレドロネート)、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、5アザシチジン、デシタビン、プロテアソーム阻害薬 (例、ボルテゾミブ、カルフィゾミブ、イクサゾミブ)、NEDD8阻害薬 (例、Pevonedistat)、UAE阻害薬、PARP阻害薬 (例、Olaparib、Niraparib、Veliparib)、抗CD20抗体 (例、Rituximab、Obinutuzumab)、抗CCR4抗体 (例、Mogamulizumab)等の抗腫瘍性抗体、抗体薬物複合体 (例、トラスツマブ エムタンシン、ブレ

ンキシマブ ベドチン) 等も併用薬物として用いることができる。

[0157] 本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、(1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、(2) 患者の症状(軽症、重症等)に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、(3) 治療期間を長く設定することができる、(4) 治療効果の持続を図ることができる、(5) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0158] 以下、本発明化合物と併用薬物を併用する場合を「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分ないし3日以内、好ましくは10分ないし1日以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に本発明化合物を投与すればよい。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分ないし1日以内、好ましくは10分ないし6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与すればよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0159] 本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製

剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）が挙げられる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬物を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

[0160] さらに、本発明化合物または本発明の併用剤は、非薬剤療法と併用することができる。具体的には、本発明化合物または本発明の併用剤は、例えば、（１）手術、（２）アンジオテンシンⅡ等を用いる昇圧化学療法、（３）遺伝子療法、（４）温熱療法、（５）凍結療法、（６）レーザー焼灼法、（７）放射線療法の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

[0161] 例えば、本発明化合物または本発明の併用剤を前記手術等の前または後に、あるいはこれら２、３種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期（Disease-Free Survival）の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られる。

[0162] また、本発明化合物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔（i）各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等のβ-ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系）の投与、（ii）栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、（iii）疼痛緩和のためのモルヒネ投与、（iv）悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および（v）癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

[0163] 本発明は、更に以下の実施例、製剤例および試験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例

- [0164] 以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °Cないし約 35 °Cを示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。
- [0165] シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲル、Diolと記載した場合は、3-（2,3-ジヒドロキシプロポキシ）プロピルシラン結合シリカゲル、DiNHと記載した場合は、N-(2-アミノエチル)-3-アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。
- [0166] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。
- mp: 融点
- MS : マススペクトル
- $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$: 分子イオンピーク
- M : モル濃度
- N : 規定
- $CDCl_3$: 重クロロホルム
- $DMSO-d_6$: 重ジメチルスルホキシド
- 1H NMR: プロトン核磁気共鳴
- LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計
- ESI : Electrospray Ionization、エレクトロスプレーイオン化
- APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化
- THF : テトラヒドロフラン
- DME : 1,2-ジメトキシエタン
- DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
- DMA : N,N-ジメチルアセトアミド
- HATU : 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニ

ウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

CDI : 1,1'-カルボニルジイミダゾール

Py : ピリジン

IPE : ジイソプロピルエーテル

DIPEA : N,N'-ジイソプロピルエチルアミン

IPA : イソプロパノール

KHMDS : カリウム ビス(トリメチルシリル)アミド

DIPA : ジイソプロピルアミン

NMO : N-メチルモルホリン N-オキシド

TBAF : テトラブチル

アンモニウムフルオリド

pTsCl : 塩化パラトルエンスルホニル

TFA : トリフルオロ酢酸

DIAD : アゾジカルボン酸

ジイソプロピル

CPME : シクロペンチルメチルエーテル

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

TLC : 薄層クロマトグラフィー

IBX : 2-ヨードキシ安息香酸

TBAI : テトラブチルアンモニウムヨージド

DIBAL : ジイソブチルアルミニウム ヒドリド

AIBN : 2,2'-(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(2-メチルプロパンニトリル)

[0167] ^1H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピーク

が観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

旋光度 ($[\alpha]_D$) における試料濃度 (c) の単位はg/100 mLである。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

[0168] 実施例1

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

A) tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

マグネシウム (2.74 g), ヨウ素 (0.955 g) およびジエチルエーテル (50 mL) の混合液に2-クロロベンジル クロリド (14.75 mL) のジエチルエーテル (50 mL) 溶液を室温にて加え、その混合物を40°Cで1時間攪拌した。反応液に、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (15 g) のジエチルエーテル (100 mL) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (19.22 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.48-1.56 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.97 (2 H, s), 3.01-3.18 (2H, m), 3.77-4.02 (2H, m), 7.09-7.24 (2 H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m).

[0169] B) tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキ

シラート(3.5 g) およびヨードメタン(1.337 mL) のDMA (30 mL) 溶液に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(0.516 g) を室温にて加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(3.16 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36–1.58 (11H, m), 1.65–1.81 (2H, m), 2.87–3.06 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.71–3.97 (2H, m), 7.08–7.28 (3H, m), 7.31–7.40 (1H, m).

[0170] C) 4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン 塩酸塩

tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボキシラート(3.0 g), 塩化水素(4N 酢酸エチル溶液, 10 mL) および酢酸エチル(20 mL) の混合物を室温にて終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(2.1 g) を得た。

MS, found: 239.9.

[0171] D) (5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン 塩酸塩(218 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(250 mg), DIPEA (0.687 mL) およびIPA (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、180°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(280 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60–1.75 (2H, m), 1.87–2.00 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.26–3.39 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.25–4.46 (2H, m), 5.54 (2H, s), 6.82–6.96 (1H, m), 7.11–7.25 (3H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.41–7.49 (2H, m), 7.54–7.64 (1H, m), 7.88–7.96 (1H, m), 8.07–8.15 (2H, m).

[0172] 実施例2

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(280 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 2 mL) およびTHF(10 mL) の混合物を室温にて1時間攪拌した。0℃にて反応混合物を酢酸(0.247 mL)/水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(190 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.00 (2H, s), 3.11-3.27 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.29-4.46 (2H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 5.69-5.82 (1H, m), 7.18-7.53 (5H, m), 7.87-8.04 (1H, m).

[0173] 実施例16

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(5.1 g) の脱水THF(200 mL) 溶液にKHMDS (1N THF溶液, 48.5 mL) を0℃にて加えた。その混合物を0℃にて1時間攪拌した。1-(ブromoメチル)-2-クロロベンゼン(5.48 g) を反応液に加えた。窒素雰囲気下、0℃にて2時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.5 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.58-1.73 (2H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.96-4.33 (2H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m).

[0174] B) 4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2.3 g), 塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液, 1.717 mL) および酢酸エチル (50 mL) の混合物を 50°C にて終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物 (1.85 g) を得た。

MS, found: 234.9.

[0175] C) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (193 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (150 mg), DIPEA (0.247 mL) および DMA (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°C で 1 時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (69 mg) を得た。

窒素雰囲気下、得られた (5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (60 mg), 水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 500 μ L), メタノール (5 mL) および THF (10 mL) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (15 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.77-1.92 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 3.03-3.24 (4H, m), 4.59-4.77 (4H, m), 5.71-5.83 (1H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 7.98-8.09 (1H, m).

[0176] 実施例17

4-(3-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(4.17 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 N ヘキサン溶液, 17.83 mL) を0℃で加えた。0℃で30分攪拌したのち、tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(5 g) の脱水THF(50 mL) 溶液を反応液に加えた。窒素雰囲気下、混合物を0℃で1時間攪拌した。1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン(5.37 g) を-78℃にて反応液に加えた。窒素雰囲気下、反応液を室温まで徐々に昇温しながら、終夜攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に室温で分け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(7.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.57 (11H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.91-3.08 (2H, m), 3.94-4.35 (2H, m), 7.13-7.37 (4H, m).

[0177] B) 4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(7.0 g), 塩化水素(4N 酢酸エチル溶液, 20 mL) および酢酸エチル(100 mL) の混合物を50℃にて終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(5.55 g) を得た。

MS, found: 234.9.

[0178] C) (5-(6-(4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(193 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(150 mg), DIPEA(0.247 mL) およびDMA(3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化させ標題化合物(190 mg)を得た。

[0179] D) 4-(3-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(180 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1.1 mL), メタノール(5 mL) およびTHF (10 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物(100 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.83 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 3.00 (2H, s), 3.08-3.26 (2H, m), 4.55-4.76 (4H, m), 5.68-5.87 (1H, m), 7.20-7.58 (5H, m), 7.94-8.13 (1H, m).

[0180] 実施例19

4-(4-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(141 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(110 mg), DIPEA(500 μL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却したのち析出物を濾取し、標題化合物(150 mg)を得た。

[0181] B) 4-(4-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル

)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (150 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびTHF (10 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物(15 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.66-1.82 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.98 (2H, s), 3.08-3.22 (2H, m), 4.56-4.75 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.31-7.38 (2H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 7.96-8.12 (1H, m).

[0182] 実施例22

4-(4-フルオロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(137 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(150 mg), DIPEA(0.412 mL) およびIPA(5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。析出物をIPAを用いて結晶化し、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(182 mg)を得た。

窒素雰囲気下、得られた(5-(6-(4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(182 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびTHF (10 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.20 (2H, m), 2.27-2.39 (2H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 4.61-4.69 (2H, m), 4.74-4.91 (2H, m), 5.73-5.82 (1H, m), 7.22-7.37 (2H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 7.59-7.72 (2H, m), 8.00-8.1

3 (1H, m).

[0183] 実施例23

(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-メチレンピロリジン-1-カルボキシラート (4.0 g), NM0 (5.11 g), 四酸化オスミウム (7% 固定化触媒, 2.378 g), アセトニトリル (25 mL), アセトン (25 mL) および水 (25 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。固体を濾過により取り除いたのちその濾液を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (4.89 g) を得た。窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (4.74 g), トリイソプロピルシリルクロリド (4.67 mL), イミダゾール (4.46 g) および脱水DMF (50 mL) の混合物を 70°C で終夜撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.60 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03-1.11 (21H, m), 1.46 (9H, s), 1.79-1.98 (2H, m), 2.65-2.82 (1H, m), 3.22-3.59 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m).

[0184] B) tert-ブチル 3-メトキシ-3-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (2.25 g) およびヨードメタン (0.750 mL) の脱水DMF (50 mL) 溶液に 60% (w/w) 油性水素化ナトリウム (0.361 g) を 0°C で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネ

シウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.3 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00–1.16 (21H, m), 1.46 (9H, s), 1.87–2.11 (2H, m), 3.28–3.60 (7H, m), 3.68–3.85 (2H, m).

[0185] C) tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-メトキシ-3-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(2.3 g), TBAF(1N THF溶液, 11.87 mL) および脱水THF(30 mL)の混合物を50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.289 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.69–2.20 (3H, m), 3.12–3.88 (9H, m).

[0186] D) tert-ブチル 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート(1.29 g), 2,5-ジクロロフェノール(1.091 g), トリフェニルホスフィン(2.194 g)のトルエン(20 mL)溶液にビス(2-メトキシエチル)アゾジカルボキシラート(1.959 g)を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(760 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.97–2.26 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.42–3.76 (4H, m), 3.99–4.19 (2H, m), 6.88–6.96 (2H, m), 7.26–7.33 (1H, m).

[0187] E) 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン

窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メト

キシピロリジン-1-カルボキシラート(760 mg), 塩化水素(4N 酢酸エチル溶液, 2 mL) および酢酸エチル(20 mL) の混合物を50℃で終夜撹拌した。反応液を水酸化ナトリウム(1N 水溶液)に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(320 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 277.8.

[0188] F) (5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン(131 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(150 mg), DIPEA(0.412 mL) およびIPA(5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。析出物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(175 mg)を得た。

窒素雰囲気下、得られた(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(175 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 1 mL), THF (5 mL) およびメタノール(5 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(85 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11-2.44 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.53-4.14 (4H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 4.56-4.73 (2H, m), 5.72-5.83 (1H, m), 6.98-7.14 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.95-8.09 (1H, m).

[0189] 実施例24

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(8.15 g)の脱水THF(200 mL)溶液にDIBAL(1.5 N トルエン溶液, 40.6 mL)を-78℃で加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌したのち0℃で1時間攪拌した。DIBAL(1.5 M トルエン溶液, 20 mL)を0℃で追加した。窒素雰囲気下、混合物を0℃で終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシラート(1.20 g)を得た。tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシラート(340 mg)のトルエン溶液(10 mL)にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.557 mL)を0℃で加えた。窒素雰囲気下、混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液を0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(190 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.35 (2H, m), 1.41-1.46 (9H, m), 1.67-1.88 (2H, m), 3.01 (2H, s), 3.45-3.58 (4H, m), 5.49-6.02 (1H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.34-7.43 (1H, m).

[0190] B) 4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(190 mg), 塩化水素(4N 酢酸エチル溶液, 5 mL)および酢酸エチル(5 mL)の混合物を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標題化合物(156 mg)を得た。

MS, found: 259.9.

[0191] C) (5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩 (139 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (130 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(65 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 540.1.

[0192] D) (5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(250 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 2 mL), メタノール(5 mL)およびTHF (5 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を塩化水素(1N水溶液, 3 mL)で中和した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ標題化合物(100 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56-1.71 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 3.07 (2H, s), 3.72-3.88 (2H, m), 3.90-4.04 (2H, m), 4.60-4.68 (2H, m), 5.76 (1H, s), 6.03-6.50 (1H, m), 7.20-7.49 (5H, m), 7.93-8.02 (1H, m).

[0193] 実施例25

4-(2-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン

-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (97 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA(0.275 mL) およびIPA(5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。析出物をIPAから結晶化させ、標題化合物 (120 mg) を得た。

[0194] B) 4-(2-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (182 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびT HF (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04-2.25 (2H, m), 2.57-2.75 (2H, m), 3.34-3.50 (2H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 4.75-4.90 (2H, m), 5.71-5.88 (1H, m), 7.41-7.67 (5H, m), 8.01-8.14 (1H, m).

[0195] 実施例26

4-(3-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(3-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(97 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA(0.275 mL) およびIPA(5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。析出物をIPAから結晶化させ、標題化合物 (140 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07–2.24 (2H, m), 2.28–2.41 (2H, m), 3.26–3.44 (2H, m), 4.66–4.95 (2H, m), 5.63 (2H, s), 7.37–7.81 (8H, m), 7.98–8.16 (3H, m).

[0196] B) 4-(3-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(3-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (182 mg), 水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 1 mL), メタノール (5 mL) および THF (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物 (120 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09–2.25 (2H, m), 2.28–2.39 (2H, m), 3.27–3.41 (2 H, m), 4.57–4.70 (2H, m), 4.76–4.89 (2H, m), 5.66–5.89 (1H, m), 7.44–7.62 (4H, m), 7.64–7.70 (1H, m), 8.00–8.14 (1H, m).

[0197] 実施例27

4-(4-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (97 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA (0.275 mL) および IPA (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°C で1時間攪拌した。析出物を IPA から結晶化させ、標題化合物 (145 mg) を得た。

[0198] B) 4-(4-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル

)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (182 mg), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびT HF (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.22 (2H, m), 2.25-2.38 (2H, m), 3.22-3.46 (2H, m), 4.59-4.69 (2H, m), 4.74-4.88 (2H, m), 5.71-5.85 (1H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.00-8.12 (1H, m).

[0199] 実施例33

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

A) (5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボヒドラジド(1.0 g) のPy(20 mL) 溶液に2-アセトキシアセチル クロリド(0.699 mL) を0°Cにて加えた。室温にて30分攪拌したのち、反応混合物にpTsCl(1.299 g) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(230 mg)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.9.

[0200] B) (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

(5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(200 mg) の塩化ホスホリル(3.53 mL) 溶液を1時間還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマ

トグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(180 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 254.8.

[0201] C) (5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート (100 mg), DIPEA(300 μ L) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却したのち析出物を濾取し、標題化合物(135 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.74-1.91 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.06-3.22 (4H, m), 4.58-4.73 (2H, m), 5.42 (2H, s), 7.30-7.43 (2H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m).

[0202] 実施例34

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン(120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート (100 mg), DIPEA(300 μ L) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却したのち析出物を濾取し、標題化合物(71 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.50-1.71 (2H, m), 1.76-1.96 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.66-4.02 (4H, m), 5.41 (2H, s), 6.04-6.53 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.94-8.01 (1H, m).

[0203] 実施例35

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル

)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(130 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1 mL), THF(4 mL) およびメタノール(4 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEに懸濁させ、その不溶物を濾取することにより標題化合物(90 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74-1.92 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 3.04-3.20 (4H, m), 4.57-4.68 (2H, m), 4.70-4.79 (2H, m), 5.96-6.05 (1H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 7.46-7.55 (3H, m), 8.00-8.07 (1H, m).

[0204] 実施例36

(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート (65 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 500 μL), THF(4 mL) およびメタノール (4 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を塩化水素(1N水溶液)に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEに懸濁させ、その不溶物を濾取することにより標題化合物(40 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52-1.70 (2H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 3.06 (2H, s), 3.72-3.84 (2H, m), 3.87-4.02 (2H, m), 4.68-4.78 (2H, m), 5.95-6.03 (1H, m), 6.07-6.49 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.93-8.01 (1H, m).

[0205] 実施例37

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-シアノ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾア

ート

4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA(300 μ L) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、析出物を濾取し、標題化合物(130 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 535.1.

[0206] B) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(130 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびTHF (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0°Cで加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(80 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.15-2.44 (4H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 4.65 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.76 - 4.96 (2 H, m), 5.78(1 H, t, J = 6.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.66 - 7.83 (2H, m), 7.88 - 8.00 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0207] 実施例38

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸

塩(120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), DIPEA(300 μ L) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、析出物を濾取し、標題化合物(150 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 535.1.

[0208] B) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(150 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1 mL), メタノール(5 mL) およびTHF (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0°Cで加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(110 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10-2.43 (4H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 4.65 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.77-4.94 (2H, m), 5.79 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.56(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.85 (4 H, s), 8.08 (1 H, d, J = 9.7 Hz).

[0209] 実施例39

3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル

A) 1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-カルボニトリル

エチル 1-ベンジル-3-シアノピロリジン-3-カルボキシラート(1.9 g) のメタノール(30 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.78 g) を30分間かけて少量ずつ加えた。加え終わったあと、窒素雰囲気下、混合物を室温で3時間攪拌した。酢酸水を0°Cにて加え反応を停止したのち、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン)

で精製し、標題化合物(1.39 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 217.0.

[0210] B) 1-ベンジル-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル

1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-カルボニトリル(1.05 g), 2,5-ジクロロフェノール(1.583 g) およびトリフェニルホスフィン(3.82 g) のトルエン(50 mL) 溶液にDIAD(1.9M トルエン溶液, 7.67 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.62 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 362.9.

[0211] C) tert-ブチル 3-シアノ-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

1-ベンジル-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル(1.62 g) のアセトニトリル(25 mL) 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル(0.732 mL) を室温にて加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノール(25 mL) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、目的の反応中間体を得た。窒素雰囲気下、得られた反応中間体, 二炭酸ジ-tert-ブチル(1.957 g), DIPEA(3.91 mL) および脱水DMF(25.00 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.22-2.57 (2H, m), 3.50-3.72 (3H, m), 3.79-3.99 (1H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m).

[0212] D) 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル 塩

酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-シアノ-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(1.05 g), 塩化水素(4N 酢酸エチル溶液, 4 mL) および酢酸エチル(20 mL) の混合物を50℃で週末攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(740 mg)を得た。

MS, found: 272.8.

- [0213] E) (5-(6-(3-シアノ-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル 塩酸塩(82 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(70 mg), DIPEA(0.192 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取し、標題化合物(50 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 551.1.

- [0214] F) 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(3-シアノ-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(50 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.091 mL), メタノール(4 mL) およびTHF (4 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.45-2.53 (1H, m), 2.58-2.73 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.16-4.27 (1H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 5.66-5.84 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4

Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.5 Hz).

[0215] 実施例40

(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) 1-ベンジル-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン

(1-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)メタノール(5.0 g), 2,5-ジクロロフェノール(3.77 g) およびトリフェニルホスフィン(5.56 g) のトルエン(50 mL) 溶液にDIAD(1.9N トルエン溶液, 11.17 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(3.0 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 405.7.

[0216] B) tert-ブチル 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

1-ベンジル-3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン(3.0 g) のアセトニトリル(25 mL) 溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル(1.211 mL) を室温にて加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノール(25 mL) を加えた。窒素雰囲気下、混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、目的の反応中間体を得た。窒素雰囲気下、得られた反応中間体、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.24 g), DIPEA(6.46 mL) および脱水DMF(25.00 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(3.0 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (9H, s), 2.06–2.35 (2H, m), 3.42–3.63 (4H, m), 4.22–4.39 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0217] C) 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.0 g), 塩化水素 (4N CPME 溶液, 20 mL) および CPME (25 mL) の混合物を 50°C で週末撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物 (2.1 g) を得た。

MS, found: 315.9.

[0218] D) (5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン 塩酸塩 (106 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (80 mg), DIPEA (0.220 mL) および IPA (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°C で1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取し、標題化合物 (130 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 595.9.

[0219] E) (5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (130 mg), 水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 0.219 mL), メタノール (4 mL) および THF (4 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。混合物に塩化水素 (1N 水溶液) を 0°C で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

のち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(30 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.35–2.58 (2H, m), 3.69–4.14 (4H, m), 4.44 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.77 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.5 Hz).

[0220] 実施例42

4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1,4-ジカルボキシラート

水酸化ナトリウム(8.87 g), 2-クロロ-5-フルオロフェノール(6.5 g) およびtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(26.5 g) の脱水THF(296 mL) 溶液にクロロホルム(17.74 mL) を0°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で週末攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水に室温で空け、ジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで洗浄したのち、塩化水素(1N水溶液) に0°Cで空け酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボン酸は更なる精製をすることなく次の反応に使用した。

塩化チオニル(6.47 mL) のメタノール(300 mL) 溶液に先ほどの反応で得られた1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボン酸(16.58 g) のメタノール(50 mL) 溶液を0°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水に0°Cで空け、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を水酸化ナトリウム(1N 水溶液) に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮することで目的の中間体を得た。得られた中間体およびDIPEA(38.6 mL) の脱水DMF(300 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (19.36 g) を室温で加えた。窒素雰囲気下、

混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(11.5 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.97–2.12 (2H, m), 2.14–2.27 (2H, m), 3.03–3.32 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.85–4.01 (2H, m), 6.34–6.45 (1H, m), 6.62–6.75 (1H, m), 7.30–7.38 (1H, m).

[0221] B) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボン酸

1-tert-ブチル 4-メチル 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1.05 g) および水酸化リチウム(4N 水溶液, 2.5 mL) のTHF(10 mL) – メタノール(5 mL) 溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和したのち酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮することで標題化合物(1.01 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.01–2.16 (2H, m), 2.19–2.30 (2H, m), 3.01–3.31 (2H, m), 3.86–4.04 (2H, m), 6.51–6.61 (1H, m), 6.64–6.74 (1H, m), 7.29–7.40 (1H, m), 8.50–9.52 (1H, m).

[0222] C) tert-ブチル 4-カルバモイル-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボン酸(1.05 g) およびHOBt(1.822 g)のTHF(10 mL) 溶液にEDC(2.387 mL)を室温で加えた。室温で1時間攪拌したのち、アンモニア水(28重量%, 3 mL)を反応混合物に加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を室温で水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(900 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.05–2.24 (4H, m), 2.99–3.19 (2H, m), 3.83–4.06 (2H, m), 5.50–5.75 (1H, m), 6.24–6.43 (1H, m), 6.59–6.82 (2H, m), 7.30–7.43 (1H, m).

[0223] D) tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-カルバモイル-4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (900 mg) およびトリエチルアミン (1.342 mL) の THF (10 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (1.007 mL) を 0°C で加えた。窒素雰囲気下、混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (840 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.06–2.29 (4H, m), 3.31–3.49 (2H, m), 3.74–3.96 (2H, m), 6.79–6.91 (1H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.35–7.44 (1H, m).

[0224] E) 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (830 mg) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液, 0.585 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を 50°C で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、標題化合物 (650 mg) を得た。

MS, found: 254.9.

[0225] F) 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート (100 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジ

アゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(110 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取しIPAで洗浄することで(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(150 mg) を得た。

水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.280 mL) を(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(150 mg) のメタノール(10 mL) - THF (10 mL) 溶液に加えた。混合物に塩化水素(1N水溶液) を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(80 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25-2.38 (2H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 3.73-3.89 (2H, m), 4.09-4.26 (2H, m), 4.60-4.72 (2H, m), 5.74-5.84 (1H, m), 7.12-7.23 (1H, m), 7.43-7.59 (2H, m), 7.62-7.73 (1H, m), 8.02-8.13 (1H, m).

[0226] 実施例43

(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(100 mg), 4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(130 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち析出物を濾取し、IPAで洗浄することにより標題化合物(160 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.15 (3H, s), 2.23-2.37 (2H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.07-4.24 (2H, m), 5.43 (2H, s), 7.10-7.22 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 9.6 Hz).

[0227] 実施例44

4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル
(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート (90 mg) のメタノール (10 mL) -THF (10 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 0.190 mL) を室温で加えた。混合物に塩化水素 (1N 水溶液) を室温で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物 (70 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.21-2.37 (2H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.07-4.24 (2H, m), 4.71-4.78 (2H, m), 5.97-6.04 (1H, m), 7.11-7.22 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 8.02-8.12 (1H, m).

[0228] 実施例 45

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (200 mg)、3-クロロ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン (173 mg)、DIPEA (0.664 mL) の NMP (3 mL) の混合溶液をマイクロ波照射下 150 °C で 60 分加熱した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (58.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79-1.94 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 4.38-4.51 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.21-7.34 (3H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.4 Hz), 8.25 (1H, s).

[0229] 実施例46

4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-シアノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバマート (5.08 g) と 2-(3,4-ジクロロフェニル)アセトニトリル (3.00 g) の無水DMF (50 mL) 溶液に 60% (w/w) 油性水素化ナトリウム (1.935 g) を 0°C で加え、窒素雰囲気下 70°C で終夜撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.41 g) を得た。

MS, found: 254.9.

[0230] B) 4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル 4-シアノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (3.41 g) と酢酸エチル (15 mL) の混合物に塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液, 12 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し標題化合物 (2.75 g) を得た。

MS, found: 254.8.

[0231] C) (5-(6-(4-シアノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (110 mg)、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg)、DIPEA (0.275 mL) および IPA (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150°C で 1 時間撹拌した。反応混合物に IPA を加え、生じた結晶を濾取し、標題化合物 (148 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 535.0.

[0232] D) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサ

ジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-シアノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (148 mg)、THF (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合物に水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 0.276 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、アセトン/酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をアセトン/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (64.4 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.03–2.35 (5H, m), 3.57 (2H, t, $J = 12.3$ Hz), 4.74–4.95 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.3 Hz), 7.49–7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

[0233] 実施例49

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(1-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(1-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.53 g), 塩化水素 (4N CPME 溶液, 8 mL) および酢酸エチル (30 mL) を 50°C で終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物 (1.95 g) を得た。

MS, found: 236.9.

[0234] B) (5-(6-(4-シアノ-4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), 4-(1-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (110 mg), DIPEA (0.5 mL) および IPA (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°C で 1 時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取し、IPA で洗浄し標題化合物 (160 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.11–2.34 (2H, m), 2.67–2.91 (2H, m), 3.4

6-3.66 (2H, m), 4.77-4.96 (2H, m), 5.62 (2H, s), 7.48-7.80 (8H, m), 7.95-8.17 (5H, m), 8.51-8.61 (1H, m).

[0235] C) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(1-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-シアノ-4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(160 mg) のTHF(4 mL)-メタノール(4 mL) 溶液に水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.310 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で30分攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液) を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(100 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10-2.36 (2H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 3.45-3.66 (2H, m), 4.59-4.71 (2H, m), 4.79-4.94 (2H, m), 5.71-5.88 (1H, m), 7.45-7.78 (5H, m), 7.94-8.18 (3H, m), 8.51-8.61 (1H, m).

[0236] 実施例52

4-(4-ブロモフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1.98 g) の酢酸エチル(50 mL) 溶液に塩化水素(4N CPME溶液, 8 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(1.30 g) を得た。

MS, found: 264.8.

[0237] B) (5-(6-(4-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(120 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波

照射下、150℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、析出物を濾取し、IPAで洗浄し、標題化合物(160 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 546.9.

[0238] C) 4-(4-ブロモフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(160 mg)のTHF(10 mL)-メタノール(10 mL)溶液に水酸化ナトリウム(1N水溶液, 0.293 mL)を室温に加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で30分攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(100 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06-2.21 (2H, m), 2.24-2.37 (2H, m), 3.23-3.41 (2H, m), 4.65 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.74-4.91 (2H, m), 5.78 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 8.01-8.12 (1H, m).

[0239] 実施例53

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.58 g)の酢酸エチル(50 mL)溶液に塩化水素(4N CPME溶液, 8 mL)を室温に加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(1.290 g)を得た。

MS, found: 312.8.

[0240] B) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(120 mg), (5-

(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物ト(180 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 593.1.

[0241] C) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-シアノ-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(180 mg) のTHF(10 mL)-メタノール(10 mL) 溶液に水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.304 mL) を室温に加えた。室温で30分攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液) を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(80 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04-2.21 (2H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 3.24-3.42 (2H, m), 4.65 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.74-4.88 (2H, m), 5.78 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 8.01-8.12 (1H, m).

[0242] 実施例54

4-(4-エチニルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(1.25 g), トリメチルシリルアセチレン(0.709 mL), ヨウ化銅(I)(0.130 g), ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)(0.240 g), トリエチルアミン(10 mL) の脱水DMF(10 mL) 溶液を70℃で終夜攪拌した。混合物を室温で水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および

飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.30 g)を得た。実験項修正、ノート修正

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.21-0.28 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 3.00-3.36 (2H, m), 4.05-4.53 (2H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.46-7.56 (2H, m).

[0243] B) 4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.30 g)の酢酸エチル(50 mL)溶液に塩化水素(4N CPME溶液, 8 mL)を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50°Cで終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(1.02 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.23 (9H, s), 2.27-2.49 (4H, m), 2.97-3.21 (2H, m), 3.40-3.59 (2H, m), 7.46-7.65 (4H, m), 9.19-9.74 (2H, m).

[0244] C) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート

4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.5 mL)およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(170 mg)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563.2.

[0245] D) 4-(4-エチニルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(170 mg, 0.30 mmol), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液

, 0.302 mL), THF (10 mL) およびメタノール (10 mL) の混合物を室温で30分攪拌した。混合物に塩化水素 (1N水溶液) を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物 (101 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07-2.21 (2H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 4.26 (1H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.74-4.88 (2H, m), 5.73-5.81 (1H, m), 7.49-7.66 (5H, m), 8.02-8.11 (1H, m).

[0246] 実施例55

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.95 g), 塩化水素 (4N CPME溶液, 1.991 mL) および酢酸エチル (20 mL) の混合物を50℃で終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物 (2.11 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32-2.47 (4H, m), 2.99-3.19 (2H, m), 3.42-3.59 (2 H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 9.28 (2H, brs)

[0247] B) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (120 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA (0.5 mL) およびIPA (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、

析出物を濾取、IPAで洗浄し標題化合物(170 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 551.1.

[0248] C) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(170 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.309 mL), THF (10 mL) およびメタノール(10 mL) の混合物を室温で30分攪拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(110 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.08-2.23 (2H, m), 2.29-2.41 (2H, m), 3.26-3.44 (2H, m), 4.60-4.69 (2H, m), 4.76-4.91 (2H, m), 5.72-5.82 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.70-7.79 (2H, m), 8.03-8.11 (1H, m).

[0249] 実施例57

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバマート(1.1 g) および4-(ペンタフルオロチオ)フェニルアセトニトリル(834 mg) の脱水DMF(300 mL) 溶液に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(0.411 g) を0℃で加えた。窒素雰囲気下、混合物を70℃で終夜攪拌した。反応液を室温で飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫

酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(293 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 1.84–2.18 (4H, m), 3.01–3.40 (2H, m), 4.11–4.57 (2H, m), 7.53–7.64 (2H, m), 7.78–7.87 (2H, m).

[0250] B) 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(293 mg), 塩化水素(4N CPME溶液, 0.5 mL) および酢酸エチル(5 mL)の混合物を50℃で終夜攪拌した。室温に冷却後、析出物を濾取し、標題化合物(220 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.26–2.47 (4H, m), 3.01–3.21 (2H, m), 3.45–3.62 (2H, m), 7.72–7.82 (2H, m), 8.03–8.13 (2H, m), 8.87–9.16 (2H, m).

[0251] C) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート

4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(96 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(70 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し標題化合物(84 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.11–2.41 (4H, m), 3.23–3.45 (2H, m), 4.74–4.96 (2H, m), 5.62 (2H, s), 7.47–7.64 (3H, m), 7.68–7.76 (1H, m), 7.79–7.89 (2H, m), 7.95–8.15 (5H, m).

[0252] D) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェ

ニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(84 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.142 mL), THF(10 mL) およびメタノール(10 mL) の混合物を室温で30分撹拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(62 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.14-2.28 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 4.78-4.92 (2H, m), 5.73-5.83 (1H, m), 7.51-7.61 (1H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 7.97-8.12 (3H, m).

[0253] 実施例58

1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 6-クロロ-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(3.44 g)と塩化チオニル(35 mL)の懸濁液にDMF(0.317 mL)を室温で加え、80℃で1時間撹拌した。撹拌後の反応混合物をトルエンで希釈し、減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF(40 mL)で希釈し、ピリジン(3.30 mL)および2-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド(4.30 g)のTHF(40 mL)溶液を0℃で加え、乾燥雰囲気下で室温にて終夜撹拌した。終夜撹拌後の反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、THF-酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をIPEで洗浄し、標題化合物(4.99 g)を得た。

MS, found: 372.9.

[0254] B) 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン

6-クロロ-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド(70.0 g)とアセトニトリル(600 mL)の懸濁液にトリメチルアミン塩酸塩(5.72 g)、トリエチルアミン(83.4 mL)および pTsCl(57.0 g)を室温に加え、窒素雰囲気下50℃で1時間攪拌した。攪拌後の反応混合物をTHF(300 mL)で希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(60 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 333.0.

[0255] C) 1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(4.0 g), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン(3.6 g), DIPEA(7.54 mL)およびIPA(10 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(6.23 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.08-2.43 (4H, m), 3.25-3.43 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.74-4.88 (4H, m), 6.88-6.97 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.52-7.62 (1H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 7.95-8.11 (3H, m).

[0256] D) 1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(6.23 g), TFA(30 mL)およびアニソール(3 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃

縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEに懸濁させ、不溶物を濾取することにより粗結晶(4.7 g)を得た。

得られた粗結晶(4.5 g)を5%含水エタノール(350 mL)-水(2000 mL)で2度再結晶したのち、さらに5%含水エタノール(300 mL)-水(2000 mL)で再結晶を行うことにより標題化合物(3.43 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12-2.44 (4H, m), 3.16-3.47 (2H, m), 4.62-4.93 (4H, m), 5.91-6.09 (1H, m), 7.48-7.63 (1H, m), 7.80-7.92 (2H, m), 7.95-8.15 (3H, m).

[0257] 実施例59

1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(220 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.466 mL), THF(10 mL) およびメタノール(10 mL)の混合物を室温で30分撹拌した。混合物に塩化水素(1N水溶液)を0℃で加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、標題化合物(148 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.39 (2H, m), 3.24-3.45 (2H, m), 4.71-4.90 (4H, m), 5.96-6.06 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.84 (4H, s), 8.06 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0258] 実施例60

(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリ

ル 塩酸塩(64 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(40 mg), DIPEA(0.2 mL) およびIPA(1.5 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(30 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (3H, s), 2.17-2.26 (2H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 4.70-4.93 (2H, m), 5.43 (2H, s), 7.50-7.62 (1H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 7.99 (3H, s).

[0259] 実施例61

(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート
4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(200 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート(150 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(220 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 3.26-3.44 (2H, m), 4.73-4.88 (2H, m), 5.43 (2H, s), 7.57 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.84 (4H, s), 8.07 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0260] 実施例 62

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 1-(6-ブromoピリダジン-3-イル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (1.5 g)の DMA (12 mL) 溶液に、3,6-ジブromoピリダジン (1.49 g)、DIPEA (3.98 mL) を加え、マイクロ波照射下 150 °Cで 60 分加熱した。反応混合物を水に空け、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから再結

晶して標題化合物 (1.5243 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 390.9.

[0261] B) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

1-(6-ブromoピリダジン-3-イル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(200 mg) の DME (5 mL) 溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (133 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (59 mg)、炭酸ナトリウム (2.0 N水溶液, 0.511 mL) を加え、Ar 雰囲気下、85 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (91 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.77-1.92 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 3.13 (2H, s), 3.19-3.33 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.38-4.50 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.21-7.33 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s).

[0262] 実施例 63

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

1-(6-ブromoピリダジン-3-イル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(200 mg) の DME (5 mL) 溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (124 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (59 mg)、炭酸ナトリウム(2.0 N 水溶液, 0.766 mL) を加え、Ar 雰囲気下、85 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を水の空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶

して標題化合物 (27.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.78–1.93 (2H, m), 1.96–2.09 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.20–3.35 (2H, m), 4.39–4.53 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.21–7.33 (2H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 8.13 (2H, s).

[0263] 実施例64

4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

DIPEA(0.550 mL)、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(200 mg)、4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(219 mg)およびIPA(4.0 mL)の混合物をマイクロ波照射下150℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出物を濾取して標題化合物(273 mg)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533.1.

[0264] B) 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(273 mg)、THF(3 mL)、メタノール(3 mL)の混合物に水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 1.024 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム (0.1N 水溶液)、塩化水素(0.1N, 水溶液)および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をDMSO/エタノールから再結晶して標題化合物(63.7 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.71–2.09 (4H, m), 3.06–3.25 (4H, m), 4.5

7-4.77 (4H, m), 5.77 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.29 (1H, td, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

[0265] 実施例65

4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(4 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 N ヘキサン溶液, 17 mL) を0℃で加えた。0℃で30分攪拌したのち、tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(5 g) の脱水THF(30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0℃で1時間攪拌した。1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゼン(5.31 g) を-78℃にて反応液に加えた。混合物を室温まで徐々に昇温し、室温にて終夜攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物(7.50 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.55-1.71 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.82-3.15 (4H, m), 3.96-4.42 (2H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.39-7.51 (1H, m).

[0266] B) 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(7.5 g), 塩化水素(4N CPME溶液, 15 mL) およびCPME(50 mL) の混合物を50℃にて終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(6.12 g) を得た。

MS, found: 253.2.

[0267] C) 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オ

キシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

DIPEA(0.785 mL), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (300 mg), 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(330 mg) およびDMA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(450 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 549.1.

[0268] D) 4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(450 mg), アニソール(0.5 mL) およびTFA (5 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に0℃で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、粗結晶(330 mg)を得た。得られた粗結晶を(330 mg)をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、標題化合物(100 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.73-1.91 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 3.04-3.22 (4H, m), 4.59-4.70 (2H, m), 4.70-4.79 (2H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.45-7.62 (3H, m), 7.98-8.07 (1H, m).

[0269] 実施例 67

4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(3.4 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 13.38 mL) を0℃で加えた。0℃で30分攪拌したのち、tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(4.5 g) の脱水THF(30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0℃で1時間攪拌した。1-(ブロモメチル)-2-クロロ-5-フルオロベンゼン(5 g) を-78℃にて反応液に加えた。混合物を室温まで昇温し、室温にて終夜攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(7.50 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.56-1.74 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 3.07 (4H, s), 4.00-4.34 (2H, m), 6.93-7.03 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.33-7.42 (1H, m).

[0270] B) 4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(7.5 g), 塩化水素(4N CPME溶液, 15 mL) およびCPME(50 mL) の混合物を50℃にて終夜攪拌した。析出物を濾取し、標題化合物(5.8 g)を得た。

MS, found: 252.9.

[0271] C) (5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート

4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(200 mg)、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)

メチル アセタート (211 mg)、DIPEA (0.489 mL) および DMA (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 60 分加熱した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、標題化合物 (262 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 471.0.

[0272] D) 4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート (250 mg) の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 1.327 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物に塩化水素 (2N 水溶液, 1.30 mL)、および飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を室温で加え中和した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、標題化合物 (192 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.92 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 3.06-3.21 (4H, m), 4.59-4.70 (2H, m, $J = 14.1$ Hz), 4.75 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.99 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.25 (1H, ddd, $J = 8.9, 8.1, 3.1$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.9, 5.3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[0273] 実施例 68

4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート
4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (2

00 mg)、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (263 mg)、DIPEA (0.489 mL) および DMA (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 60 分加熱した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、標題化合物 (318 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 533.0.

[0274] B) 4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (290 mg) の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (2.0 N 水溶液, 2.72 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に塩化水素 (2.0 N 水溶液, 2.50 mL)、および飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を室温で加え、中和した後、反応混合物を酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し、標題化合物 (199 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79-1.93 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 4.60-4.75 (4H, m), 5.77 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 8.9, 8.1, 3.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 9.5, 3.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0275] 実施例 69

3-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル

A) tert-ブチル 3-(2-クロロベンジル)-3-シアノアゼチジン-1-カルボキシラート

DIPA (2.366 mL) の THF (40 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 9.98 mL) を加え、0℃で30 分攪拌した。Ar 雰囲気下、反応混合物に *tert*-ブチル 3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート (2.5 g) の THF (10 mL) 溶液を加え、氷冷しながら 1 時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、1-(ブロモメチル)-2-クロロベンゼン (3.07 g) を加え、Ar 雰囲気下、徐々に室温に昇温させながら終夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (457 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 3.39 (2H, s), 4.04-4.11 (2H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m).

[0276] B) (5-(6-(3-(2-クロロベンジル)-3-シアノアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

tert-ブチル 3-(2-クロロベンジル)-3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg) のトルエン (2 mL) 溶液に TFA (2 mL) を加え、Ar 雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、トルエンで共沸した。残渣と (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (186 mg)、DIPEA (0.346 mL) の DMA (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 60 分加熱した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (169 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 487.0.

[0277] C) 3-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル

(5-(6-(3-(2-クロロベンジル)-3-シアノアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-

イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (165 mg)、の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム(2.0 N 水溶液, 0.847 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に 塩化水素(2.0 N 水溶液, 0.80 mL)、および飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を室温で加えた後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶して標題化合物 (44.3 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 9.1 Hz), 4.61 (2H, d, J = 9.1 Hz), 4.65 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.33-7.44 (2H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 9.4 Hz).

[0278] 実施例70

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) Tert-ブチル 4-シアノ-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバマート(4 g) および3-(ペンタフルオロチオ)フェニルアセトニトリル(2.75 g) の脱水DMF(300 mL) 溶液に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(1.357 g) を0°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応液を室温で飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(910 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (2H, m), 2.07-2.21 (2H, m), 3.07-3.33 (2H, m), 4.19-4.50 (2H, m), 7.50-7.61 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m).

[0279] B) 4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(910 mg), 塩化水素(4N CPME溶液, 0.552 mL) およびCPME(10 mL) の混合物を50℃で終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(760 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42-2.63 (4H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.43-3.63 (2H, m), 7.73-7.84 (1H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 9.50 (2H, brs).

[0280] C) (5-(6-(4-シアノ-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート

4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(140 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(160 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17-2.45 (4H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 4.77-4.93 (2H, m), 5.62 (2H, s), 7.48-7.63 (3H, m), 7.67-7.77 (2H, m), 7.91-8.14 (6H, m).

[0281] D) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(160 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.270 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL) の混合物を室温で20分撹拌した。塩化水素(1N 水溶液, 3 mL) を0℃で加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17-2.44 (4H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 4.59-4.69 (2H, m), 4.79-4.93 (2H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 7.49-7.61 (1H, m), 7.69-7.80 (1H, m), 7.92-8.00 (2H, m), 8.03-8.11 (2H, m).

[0282] 実施例71

(5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) (5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン(130 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(130 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99-2.19 (2H, m), 2.69-3.00 (4H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.37-7.61 (6H, m), 7.64-7.77 (3H, m), 7.95-8.10 (3H, m).

[0283] B) (5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(117 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.23 mL), メタノール(10 mL)

およびTHF(10 mL) の混合物を室温で20分攪拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL) を0℃で加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化さ

せ、標題化合物(90 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00-2.17 (2H, m), 2.69-2.81 (2H, m), 2.84-2.99 (2H, m), 4.47-4.58 (2H, m), 4.60-4.68 (2H, m), 5.69-5.83 (1H, m), 7.38-7.56 (4H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 7.96-8.06 (1H, m).

[0284] 実施例72

4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-((2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(4 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 17 mL) を0℃で加えた。0℃で30分攪拌したのち、tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(5 g) の脱水THF (30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0℃で1時間攪拌した。2-クロロベンズアルデヒド(3.34 g) を-78℃にて反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、反応混合物を室温まで徐々に昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチル(100 mL) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(8.00 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.45 (10H, m), 1.50-1.71 (2H, m), 2.17-2.31 (1H, m), 2.58-3.03 (2H, m), 3.85-4.19 (2H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.31-6.41 (1H, m), 7.29-7.51 (3H, m), 7.68-7.82 (1H, m).

[0285] B) tert-ブチル 4-(2-クロロベンゾイル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-((2-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(8 g), IBX(13.41 g) および酢酸エチル(200 mL) の混合物を終夜加熱還流した。固体を濾過により除去し、その濾液を減圧下

濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 0% - 30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(7.4 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.90-2.29 (4H, m), 2.86-3.33 (2H, m), 4.04-4.40 (2H, m), 7.32-7.54 (4H, m).

[0286] C) tert-ブチル 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-クロロベンゾイル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1.60 g)のトルエン(30 mL)溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリド(5 mL)を室温に加えた。窒素雰囲気下、混合物を80°Cで終夜撹拌した。混合物を水酸化ナトリウム(1N 水溶液)に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.39 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 1.81-2.09 (4H, m), 2.82-3.15 (2H, m), 4.07-4.40 (2H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.60-7.69 (1H, m).

[0287] D) 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.00g), 塩化水素(4N CPME溶液, 0.674 mL) および酢酸エチル(20 mL)の混合物を50°Cにて終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(810 mg)を得た。

MS, found: 270.9.

[0288] E) (5-(6-(4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (140 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (100 mg), DIPEA(0.5 mL) およびIPA(4 mL)

の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(150 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-2.01 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 4.72-4.89 (2H, m), 5.61 (2H, s), 7.42-7.79 (8H, m), 7.97-8.13 (3H, m).

[0289] F) 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(140 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.254 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL)の混合物を室温で20分撹拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL)を0℃で加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(98 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-2.02 (2H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 3.07-3.24 (2H, m), 4.60-4.68 (2H, m), 4.73-4.91 (2H, m), 5.70-5.84 (1H, m), 7.39-7.76 (5H, m), 7.98-8.13 (1H, m).

[0290] 実施例75

4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

塩酸塩(140 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (100 mg), DIPEA(0.5 mL), およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(150 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-2.01 (2H, m), 2.12-2.31 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.52-4.63 (2H, m), 4.67-4.94 (4H, m), 6.84-7.00 (2H, m), 7.24-7.36 (2 H, m), 7.40-7.79 (5H, m), 7.95-8.10 (1 H, m).

[0291] B) 4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-((2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(85 mg), TFA (3 mL) およびアニソール(1 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ標題化合物(60 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-2.04 (2H, m), 2.13-2.31 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 4.65-4.86 (4H, m), 5.92-6.05 (1H, m), 7.47-7.75 (5H, m), 7.99-8.07 (1H, m).

[0292] 実施例82

(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) tert-ブチル 4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気下、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(10 g), シアノ酢酸エチル(4.67 g), 酢酸アンモニウム(1.592 g), 酢酸(4.73 mL) およびトルエン(50 mL) の混合物を130℃で終夜撹拌した。終夜撹拌後の反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エチル 2-シアノ-4,4,4-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタ-2-エノアート(3.5 g)を得た。

窒素雰囲気下、エチル 2-シアノ-4,4,4-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタ-2-エノアート(3.5 g), 2-シアノアセトアミド(1.527 g), 酢酸ナトリウム(2.98 g) およびエタノールの混合物を室温で週末撹拌した。撹拌後の溶液から減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に水(30 mL)を加え、さらに塩化水素(水溶液)を加えることで中和しpHを3に調整した。得られた溶液を酢酸エチルによる抽出、硫酸マグネシウムによる乾燥および濃縮に付し、粗生成物を得た。得られた粗生成物, 硫酸(13.59 mL), 水(25 mL)

および酢酸(25 mL) の混合物を終夜加熱還流した。加熱還流後の反応混合物を0℃に冷却し、水(30 mL)を加えた。得られた析出物を濾取し、粗生成物を得た。得られた粗生成物および水酸化カリウム(20% 水溶液, 40 mL) の混合物を3時間加熱還流した。加熱還流後の反応混合物を0℃に冷却し、硫酸(6 mL)-水(25 mL) の混合物を滴下した。得られた混合物を2時間加熱還流した。加熱還流後の混合物を水に0℃で空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を無水酢酸(50 mL) に溶解し2時間加熱還流した。加熱還流後の溶液から過剰の無水酢酸を留去し、尿素(0.447 g)を室温に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で190℃で20分間撹拌し、粗生成物を得た。得られた粗生成物の脱水THF(30 mL) 溶液にボラン-THF錯体(1M THF溶液, 50 mL) を0℃に加えた。得られた混合物を70℃で終夜撹拌したのち

、塩化水素(6N水溶液, 50 mL)を反応混合物に加えた。得られた混合物を1時間加熱還流した。加熱還流後の混合物を水酸化ナトリウム(6N 水溶液, 50 mL)に0℃で空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮することで中間体を得た。得られた中間体およびDIPEA(1.296 mL)の脱水DMF(100 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.624 g)を室温に加えた。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.10 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.40-2.54 (2H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.84-4.34 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.66-7.73 (2H, m).

[0293] B) 4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.10 g), 塩化水素(4N CPME溶液, 0.692 mL)および酢酸エチル(10 mL)の混合物を50℃で終夜撹拌した。得られた析出物を濾取し、標題化合物(890 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29-2.45 (2H, m), 2.47-2.67 (2H, m), 2.73-2.89 (2H, m), 3.19-3.41 (2H, m), 7.87 (4H, s), 9.29 (2H, brs).

[0294] C) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩(140 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.3 mL)およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却したのち

、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(164 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.03-2.25 (2H, m), 2.74-3.02 (4H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.66-7.76 (1H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 7.92-7.99 (2H, m), 8.00-8.08 (3H, m).

[0295] D) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(164 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.284 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL) の混合物を室温で20分撹拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL) を0°Cで加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.25 (2H, m), 2.71-3.01 (4H, m), 4.48-4.60 (2H, m), 4.61-4.66 (2H, m), 5.72-5.81 (1H, m), 7.39-7.49 (1H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 7.92-8.07 (3H, m).

[0296] 実施例83

4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバマート(10 g) および2-(4-(tert-ブチル)フェニル)アセトニトリル(5 g) の脱水DMF(300 mL) 溶液に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(3.46 g) を70°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を70°Cで終夜撹拌した。反応液を室温で飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.50 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (9H, s), 1.43–1.52 (9H, m), 1.85–2.19 (4H, m), 3.12–3.35 (2H, m), 4.17–4.41 (2H, m), 7.35–7.46 (4H, m).

[0297] B) 4-(4-tert-ブチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(3.50 g), 塩化水素(4N CPME溶液, 2.55 mL) および酢酸エチル(10 mL)の混合物を50°Cで終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(2.68 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.29 (9H, s), 2.29–2.46 (4H, m), 3.00–3.18 (2H, m), 3.42–3.55 (2H, m), 7.38–7.56 (4H, m), 9.31 (2H, brs).

[0298] C) (5-(6-(4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(4-tert-ブチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(140 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(100 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(157 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (9H, s), 2.05–2.19 (2H, m), 2.23–2.35 (2H, m), 3.33–3.44 (2H, m), 4.73–4.90 (2H, m), 5.61 (2H, s), 7.39–7.63 (7H, m), 7.67–7.77 (1H, m), 7.97–8.13 (3H, m).

[0299] D) 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(157 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.30 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL)の混合物を室温で20分撹拌した。塩化水素(1N水溶液,

3 mL) を0℃で加えpHを2～3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(110 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (9H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 2.24-2.37 (2H, m), 3.25-3.44 (2H, m), 4.60-4.69 (2H, m), 4.74-4.89 (2H, m), 5.72-5.83 (1H, m), 7.41-7.59 (5H, m), 8.01-8.13 (1H, m).

[0300] 実施例84

(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

A) 3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン

4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(140 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (100 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。攪拌後の溶液を室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(145 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.02-2.25 (2H, m), 2.72-3.01 (4 H, m), 3.74 (3H, s), 4.45-4.60 (4H, m), 4.81 (2H, s), 6.84-6.98 (2H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 7.39 - 7.49 (1H, m), 7.80-8.06 (5H, m).

[0301] B) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下、3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン

ル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン(145 mg), TFA (3 mL) およびアニソール(1 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。攪拌後の反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(100 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06-2.28 (2H, m), 2.70-3.04 (4H, m), 4.43-4.59 (2H, m), 4.70-4.81 (2H, m), 5.88-6.10 (1H, m), 7.35-7.52 (1H, m), 7.78-8.10 (5H, m).

[0302] 実施例85

4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(4-tert-ブチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(140 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (100 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(143 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (9H, s), 2.01-2.38 (4H, m), 3.21-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.70-4.89 (4H, m), 6.88-6.97 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.43-7.59 (5H, m), 8.00-8.10 (1H, m).

[0303] B) 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(143 mg), TFA (3 mL) およびアニソール(1 mL)

の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(90 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (9H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.66-4.86 (4H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 7.41-7.61 (5H, m), 7.98-8.09 (1H, m).

[0304] 実施例90

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) エチル ((4-メトキシベンジル)オキシ)アセタート

60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(8.07 g) の脱水THF(200 mL) 懸濁液にエチル 2-ヒドロキシアセタート(20.00 g) を0℃で加えた。30分攪拌したのち、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(26.2 mL) およびTBAI(7.10 g) を0℃で加えた。乾燥雰囲気下、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(34.1 g)を得た。

MS, found: 247.

[0305] B) 2-((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド

エチル ((4-メトキシベンジル)オキシ)アセタート (34.1 g, 152.06 mmol) のエタノール(200 mL) 溶液にヒドラジン1水和物(37.0 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を水に空け、THF-酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮することで、標題化合物(24.90 g)を得た。

MS, found: 232.9.

[0306] C) メチル 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダ

ジン-3-カルボキシラート

4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (2.16 g), メチル 6-クロロピリダジン-3-カルボキシラート (1.649 g), 炭酸カリウム (5.53 g), TBAI (0.600 g) の THF (40 mL) 混合物を 80°C で終夜撹拌した。混合物を水 (100 mL) に室温で空け、酢酸エチル- THF (200 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を酢酸エチル- ヘプタンから結晶し、標題化合物 (1.929 g, 5.20 mmol) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.74-1.88 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 3.05-3.17 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.58-4.71 (2H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 9.6 Hz).

[0307] D) 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸

メチル 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキシラート (1.89 g) の THF (15 mL)-メタノール (15 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 7.64 mL) を室温で加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物に塩化水素 (2N 水溶液, 7.5 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えて中和した。析出物を濾取したのち酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (1.780 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73-1.89 (2H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 3.03-3.20 (4H, m), 4.56-4.72 (2H, m), 7.26-7.59 (5H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.6 Hz), 13.11 (1H, brs).

[0308] E) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸 (150 mg) および DMF (3.25 μL) の脱水 THF (10 mL) 溶液に塩化オキサリル (0.073 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を 50°C で 2 時間撹拌

した。反応混合物を減圧下濃縮することで6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(158 mg)を得た。

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(158 mg) のDMA (5 mL)溶液に2-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド(132 mg, 0.63 mmol) のDMA(5 mL)- DIPEA(0.219 mL) 溶液を0℃で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド(220 mg) を得た。

窒素雰囲気下、6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド(220 mg), ローソン試薬(243 mg) および脱水THF(5 mL) の混合物を55℃で週末攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(150 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73-1.94 (2H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.26-3.44 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.54-4.71 (4H, m), 4.94 (2H, s), 6.86-6.96 (2H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.23-7.36 (4H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.55 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m).

[0309] F) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(150 mg), TFA(21.12 μL), アニソール(29.8 μL) の混合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水

および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEで結晶化させ、標題化合物(88 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61–2.14 (4H, m), 2.94–3.25 (4H, m), 4.49–4.70 (2H, m), 4.79–5.01 (2H, m), 6.17–6.42 (1H, m), 7.30–7.42 (2H, m), 7.46–7.58 (3H, m), 8.06–8.19 (1H, m).

[0310] 実施例92

(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

1-ブロモ-4-(ペンタフルオロスルファニル)ベンゼン(3.6 g) の脱水THF(30 mL) 溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド-リチウムクロリド錯体(1M THF溶液, 17.34 mL) を -15°C で加えた。室温で30分攪拌したのち、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(2.304 g) の脱水THF(20 mL) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、 0°C で1時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(670 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.66–1.78 (2H, m), 1.87–2.10 (3H, m), 3.02–3.41 (2H, m), 3.96–4.17 (2H, m), 7.51–7.63 (2H, m), 7.67–7.81 (2H, m).

[0311] B) tert-ブチル 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(400 mg) の脱水DMF(3 mL) 溶液に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(59.5 mg) を 0°C で加えた。室温で10分攪拌したのち、ヨウ化メチル(123 μL) を混合物に加えた。窒素雰囲気下、室温で30分攪

拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(400 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.72–1.90 (2H, m), 1.93–2.03 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.08–3.26 (2H, m), 3.87–4.13 (2H, m), 7.40–7.54 (2H, m), 7.70–7.82 (2H, m).

[0312] C) 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(400 mg), 塩化水素(4N CPME溶液, 0.5 mL) および酢酸エチル(3 mL) の混合物を50℃で終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(300 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.06–2.25 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.00–3.14 (2H, m), 3.17–3.29 (2H, m), 7.54–7.66 (2H, m), 7.89–8.04 (2H, m), 9.10 (2H, brs).

[0313] D) (5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート

4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩(110 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート (80 mg), DIPEA(0.2 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し、標題化合物(138 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.91–2.07 (2H, m), 2.09–2.20 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.33–3.47 (2H, m), 4.43–4.61 (2H, m), 5.61 (2H, s), 7.42–7.50 (1H, m), 7.54–7.61 (2H, m), 7.63–7.76 (3H, m), 7.89–7.95 (2H, m), 7.99–8.07 (3H, m).

[0314] E) (5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(138 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.231 mL), メタノール(5 mL) およびTHF(5 mL) の混合物を室温で20分撹拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL) を0℃で加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(93 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.07 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.33-3.46 (2H, m), 4.43-4.58 (2H, m), 4.60-4.68 (2H, m), 5.73-5.81 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.66 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[0315] 実施例93

(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩(110 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (80 mg), DIPEA(0.3 mL) およびIPA (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取、IPAで洗浄し3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン(131 mg) を得た。

窒素雰囲気下、3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン(131 mg), TFA (3 mL) およびアニ

ソール(1 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(48.5 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.89–2.24 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.19–3.50 (2H, m), 4.41–4.60 (2H, m), 4.74 (2H, s), 5.88–6.11 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0316] 実施例94

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸(250 mg) およびDMF(5.42 μL)の脱水THF(10 mL)溶液に塩化オキサリル(0.122 mL)を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(263 mg)を得た。

アンモニア(26% 水溶液, 0.3 mL)のDMA(3.00 mL)溶液に6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(263 mg)のDMA(3 mL)溶液を0°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(235 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.70–2.07 (4H, m), 3.00–3.19 (4H, m), 4.52–4.67 (2H, m), 7.30–7.60 (6H, m), 7.81–7.91 (1H, m), 8.14 (1H, brs).

[0317] B) 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボチオアミド

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(235 mg) およびローソン試薬(160 mg) の脱水THF(3 mL) 溶液を終夜加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(200 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.77-1.90 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.26-3.44 (2H, m), 4.55-4.68 (2H, m), 6.92-7.02 (1H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.38-7.57 (3H, m), 8.47-8.60 (1H, m), 9.17-9.37 (1H, m).

[0318] C) エチル 2-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボチオアミド(200 mg) およびエチル 2-クロロアセトアセタート(0.090 mL) の脱水THF(3 mL) 溶液を週末加熱還流した。析出物を濾取することにより標題化合物(120 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.0.

[0319] D) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

エチル 2-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート(120 mg) の脱水THF(30 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム(20 mg) を 0°C で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間攪拌した。水(50 μL) を加え反応を停止した。析出物を濾過で除去し、その濾液を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(25 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75-1.90 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.3

5 (3H, s), 3.00-3.21 (4H, m), 4.50-4.72 (4H, m), 5.49-5.59 (1H, m), 7.31-7.55 (5H, m), 7.93-8.00 (1H, m).

[0320] 実施例95

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(3-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル アセタート (21 mg) のメタノール (3 mL) および THF (3 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 1 mL) を室温で加えた。混合物を室温で10分攪拌した。塩化水素 (1N 水溶液) を 0°C で加え反応溶液を中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物を IPE から結晶化させ、標題化合物 (180 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77-1.90 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 3.02-3.22 (4H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 4.76-4.90 (2H, m), 6.00-6.17 (1H, m), 7.31-7.56 (5H, m), 7.85-8.02 (1H, m).

[0321] 実施例96

(3-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル アセタート

A) 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

窒素雰囲気下、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル (300 mg), 4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩 (700 mg), 炭酸カリウム (743 mg), TBAI (39.7 mg) および脱水 THF (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル (420 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-2.10 (4H, m), 3.03-3.22 (4H, m), 4.56-4.72 (2H, m), 7.30-7.57 (5H, m), 7.85-7.93 (1H, m).

[0322] B) 6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリダジン-3-カルボキシミドアミド

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル(420 mg), ヒドロキシルアミン(50% 水溶液, 50 μL) のエタノール(20 mL) 溶液を3時間加熱還流した。室温に冷却後、析出物を濾取し、標題化合物(340 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.72-2.05 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.15 (2H, s), 4.41-4.58 (2H, m), 5.88 (2H, s), 7.28-7.43 (3H, m), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 9.90 (1H, s).

[0323] C) (3-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル アセタート

6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-N-ヒドロキシピリダジン-3-カルボキシミドアミド (340 mg) のPy(10 mL) 溶液に2-アセトキシアセチル クロリド(0.119 mL) を室温に加えた。窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌したのち80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(21 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.75-1.92 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.16 (4H, s), 4.54-4.72 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.28-7.58 (5H, m), 7.87-7.99 (1H, m).

[0324] 実施例97

4-(2-ブromoベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-(2-ブromoベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(8 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン

溶液, 34.2 mL) を0℃で加えた。0℃で30分撹拌したのち、tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(10 g) の脱水THF(30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0℃で1時間撹拌した。1-ブロモ-2-(ブロモエチル)ベンゼン(13.07 g) を-78℃にて反応液に加えた。混合物を室温まで昇温し、室温にて撹拌した。反応終了後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(18.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.60-1.76 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.85-3.07 (2H, m), 3.13 (2H, s), 3.96-4.33 (2H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m).

[0325] B) 4-(2-ブロモベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-(2-ブロモベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(18.0 g), 塩化水素(4N CPME溶液, 27 mL) および酢酸エチルの混合物を50℃にて終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(14.0 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95-2.18 (4H, m), 2.72-2.98 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.28-3.46 (2H, m), 7.21-7.33 (1H, m), 7.36-7.57 (2H, m), 7.61-7.75 (1H, m), 9.40 (2H, brs).

[0326] C) 4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル))-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-ブロモベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(200 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル))-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (150 mg), DIPEA(0.314 mL) およびIPA(2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、

標題化合物(255 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 577.0.

[0327] D) 4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(255 mg), TFA (5 mL) およびアニソール(200 mg) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(100 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.77-1.93 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 3.01-3.23 (4H, m), 4.58-4.70 (2H, m), 4.71-4.80 (2H, m), 5.94-6.04 (1H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.36-7.55 (3H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.98-8.07 (1H, m).

[0328] 実施例98

1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

DIPA(8 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 34.2 mL) を0°Cで加えた。0°Cで30分攪拌したのち、tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(10 g) の脱水THF(30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0°Cで1時間攪拌した。1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(12.50 g) を-78°Cにて反応液に加えた。混合物を室温まで昇温し、室温にて攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシラート(17.2 g)を得た。

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシラート(17.2 g)、塩化水素(4N CPME溶液, 11.67 mL) および酢酸エチルの混合物を50℃にて終夜撹拌した。析出物を濾取し、標題化合物(13.5 g)を得た。

MS, found: 268.9.

[0329] B) 1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(200 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (150 mg), DIPEA(0.314 mL) およびIPA(2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(250 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 565.2.

[0330] C) 1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(250 mg), TFA (5 mL) およびアニソール(200 mg) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾

燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(85 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-1.92 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 3.05-3.23 (4H, m), 4.58-4.70 (2H, m), 4.72-4.77 (2H, m), 5.93-6.05 (1H, m), 7.44-7.61 (2H, m), 7.66-7.84 (3H, m), 8.00-8.08 (1H, m).

[0331] 実施例99

4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-(2-ブロモベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(2-ブロモベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(250 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(200 mg), DIPEA(0.330 mL) およびIPA(3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取し、標題化合物(320 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.77-1.93 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.07-3.25 (4H, m), 4.58-4.79 (2H, m), 5.61 (2H, s), 7.21-7.33 (1H, m), 7.37-7.61 (5H, m), 7.64-7.78 (2H, m), 7.98-8.13 (3H, m).

[0332] B) 4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-(2-ブロモベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(320 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.572 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL) の混合物を室温で20分攪拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL) を0°Cで加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(120 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.78-1.94 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 3.07-3.24 (4H, m), 4.59-4.76 (4H, m), 5.70-5.83 (1H, m), 7.21-7.33 (1H, m), 7.38-7.57 (3H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.98-8.11 (1H, m).

[0333] 実施例100

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-(4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(250 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(200 mg), DIPEA(0.330 mL) およびIPA(3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却したのち、析出物を濾取し、標題化合物(345 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74-1.92 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 5.61 (2H, s), 7.44-7.62 (4H, m), 7.66-7.82 (4H, m), 8.00-8.11 (3H, m).

[0334] B) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、(5-(6-(4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(345 mg), 水酸化ナトリウム(1N 水溶液, 0.629 mL), メタノール(10 mL) およびTHF(10 mL) の混合物を室温で20分攪拌した。塩化水素(1N水溶液, 3 mL) を0℃で加えpHを2~3に調整した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(200 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76–1.93 (2H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 3.09–3.24 (4H, m), 4.59–4.78 (4H, m), 5.73–5.82 (1H, m), 7.45–7.62 (2H, m), 7.67–7.83 (3H, m), 8.01–8.10 (1H, m).

[0335] 実施例101

1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシラート

DIPA(0.467 mL) の脱水THF(100 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 1.783 mL) を0℃で加えた。0℃で30分攪拌したのち、tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(500 mg) の脱水THF(30 mL) 溶液を反応液に加えた。アルゴン雰囲気下、混合物を0℃で1時間攪拌した。2-(ペンタフルオロサルファー)ベンジル ブロミド(706 mg) を-78℃にて反応液に加えた。混合物を室温まで昇温し、室温にて攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL) に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物(350 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41–1.54 (11H, m), 1.76–1.96 (2H, m), 2.92 (4H, s), 3.97–4.39 (2H, m), 7.43–7.52 (2H, m), 7.61–7.66 (1H, m), 7.69–7.76 (1H, m).

[0336] B) 4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシラート (350 mg), 塩化水素(4N CPME溶液, 205 μL) および酢酸エチルの混合物を50℃にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮することで、標題化合物(298 mg) を得た。

MS, found: 326.9.

[0337] C) 1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(218 mg), 3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (200 mg), DIPEA(0.419 mL) およびIPA(2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(250 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 623.1.

[0338] D) 1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(250 mg), TFA (5 mL) およびアニソール(200 mg) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(170 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70-2.00 (4H, m), 3.05-3.24 (4H, m), 4.56-4.69 (2H, m), 4.70-4.79 (2H, m), 5.93-6.06 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.58-7.70 (2H, m), 7.79-7.93 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 9.6 Hz).

[0339] 実施例102

1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(

ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

3-クロロ-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン(150 mg), 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(271 mg) のDMA(1.0 mL) 溶液にDIPEA(0.370 mL) を加えた。乾燥雰囲気下、混合物を80℃で終夜撹拌した。残留物を水に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化し、標題化合物(270 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13-2.27 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.25-3.42 (2H, m), 4.70-4.90 (2H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.96-8.08 (3H, m).

[0340] 実施例103

3-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン

A) 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシラート

tert-ブチル ビス(2-クロロエチル)カルバマート (32.61 g) とメチル (4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセタート (26.01 g) のDMF (200 mL) 溶液に氷冷下、60% (w/w) 油性水素化ナトリウム (14.30 g) を加えた。反応混合物を70 °Cで終夜撹拌し、冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (15.56 g) を得た。

MS, found: 331.9

[0341] B) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

水素化リチウムアルミニウム (1.862 g) の脱水THF (100 mL) 懸濁液に、氷冷下1-tert-ブチル 4-メチル 4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (9.05 g) の乾燥THF (50 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で30分攪拌後、水 (2.0 mL)、水酸化ナトリウム(4N 水溶液, 2.0 mL) および水 (6.0 mL) を加えた。得られた混合物を室温で30分攪拌後、沈殿物をろ過で除き、ろ液を減圧下濃縮して、標題化合物 (8.31 g) を得た。

MS, found: 303.9

[0342] C) tert-ブチル 4-ホルミル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.67 g)、トリエチルアミン (21.93 mL)、三酸化硫黄ピリジン錯体 (7.53 g) およびDMSO (100 mL) の混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.61 g) を得た。

MS, found: 301.9

[0343] D) tert-ブチル 4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-ホルミル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.35 g) とジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホナート (0.193 mL) およびメタノール (5 mL) の混合物に炭酸カリウム (0.271 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (0.34 g) を得た。

MS, found: 297.

- [0344] E) 4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩
tert-ブチル 4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン
-1-カルボキシレート(0.34 g) と塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液, 5 mL) の混
合物を室温で終夜攪拌した。生じた析出物を濾取し、減圧下乾燥して、標題
化合物 (0.18 g) を得た。

MS, found: 253.9

- [0345] F) 3-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イ
ル)-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-
2-イル)ピリダジン

3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジア
ゾール-2-イル)ピリダジン (89.1 mg)、4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチ
ル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩(85.2 mg)、DIPEA (0.2 mL) およびIPA (2 m
L) の混合物をマイクロ波照射下150 °Cで1時間加熱した。反応混合物を室温
に冷却後、生じた析出物を濾取し、IPAで洗浄し、標題化合物 (127.0 mg) を
得た。

MS: [M+H]⁺ 550.1

- [0346] G) (5-(6-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-
イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

3-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-
6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イ
ル)ピリダジン (127.0 mg)、アニソール (0.126 mL) およびTFA (5 mL) の混
合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル
で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出し
た。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとIPEから結晶化し、標題化合
物(64.7 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.87-2.17 (4H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 3.6

7 (1H, s), 4.54–4.83 (4H, m), 5.99 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.66–7.91 (4H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[0347] 実施例104

(5-(6-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) (5-(6-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (84.0 mg) と 4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩 (85.0 mg) と DIPEA (0.2 mL) と IPA (2 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、生じた沈殿物を濾取し、IPA で洗浄し、減圧下乾燥して、標題化合物 (132.0 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 534.1

[0348] B) (5-(6-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

(5-(6-(4-エチニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (132.0 mg) のメタノール (10 mL) / THF (10 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 0.247 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩化水素 (1N 水溶液, 1 mL) を加えた後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/IPE から結晶化して、標題化合物 (67.8 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86–2.20 (4H, m), 3.36–3.54 (2H, m), 3.68 (1H, s), 4.64 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.72 (2H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.77 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.68–7.90 (4H, m), 8.0

4 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[0349] 実施例105

(5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

A) tert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-(((メチルスルファニル)カルボノチオイル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.66 mL) と tert-ブチル 4-ホルミル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.01 g) の THF (30 mL) 溶液に氷冷下、TBAF (1N THF 溶液, 0.560 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣の脱水 THF (10 mL) 溶液に氷冷下 60% (w/w) 油性水素化ナトリウム (0.449 g) を加えた。氷冷下で 10 分攪拌した後、メタンジチオン (0.678 mL) を加えた。さらに氷冷下で 10 分攪拌した後、ヨードメタン (1.053 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (2.84 g) を得た。

MS, found: 461.9

[0350] B) tert-ブチル 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-(((メチルスルファニル)カルボノチオイル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.42 g) と トリブチルスタナン (3.77 mL) の トルエン (50 mL) 溶液に AIBN (0.38 g) を加え、100 °C で 5 時間攪拌した。反応混

合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、標題化合物（1.140 g）を得た。

MS, found: 355.9

- [0351] C) 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩

tert-ブチル 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.14 g) と塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液, 15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。生じた沈殿物を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物 (0.86 g) を得た。

MS, found: 311.9

- [0352] D) 3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン

3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン (131.1 mg) と 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩 (150.2 mg) と DIPEA (0.3 mL) と IPA (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、生じた析出物を濾取し、IPA で洗浄し、標題化合物 (153.0 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 608.1

- [0353] E) (5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン (153.0 mg) と アニソール (0.137 mL) と

TFA (5 mL) の混合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンから再結晶して、標題化合物(91.3 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01-2.19 (2H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.89 (2H, q, $J = 12.0$ Hz), 3.36-3.59 (2H, m), 3.95-4.19 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.98 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.65-7.87 (4H, m), 7.98 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[0354] 実施例106

(5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

A) (5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (124.2 mg)と4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩(150.0 mg) とDIPEA (0.2 mL) とIPA (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下150 °Cで1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、生じた析出物を濾取し、IPAで洗浄し、標題化合物 (211.6 mg)を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 592.1

[0355] B) (5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

(5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)

)メチル ベンゾアート(211.6 mg) のメタノール (5 mL)/THF (5 mL) の混合溶液に水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 0.358 mL)を加え、室温で20分攪拌した。反応混合物に塩化水素 (1N水溶液, 1 mL)を加えた後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物(123.8 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99-2.20 (2H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 12.0 Hz), 3.38-3.67 (2H, m), 3.94-4.26 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.66-5.84 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.63-7.87 (4H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[0356] 実施例107

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

アルゴン雰囲気下、3,6-ジヨードピリダジン(9.3 g), 4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(8.36 g), 炭酸水素カリウム(8.42 g) および脱水DMF(40 mL) の混合物を90°Cで週末攪拌した。混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPE-酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物(9.45 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65-2.01 (4H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 3.13 (2H, s), 4.28-4.53 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29-7.42 (2H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 9.4 Hz).

[0357] B) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-エチニルピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、4-(2-クロロベンジル)-1-(6-ヨードピリダジン-3-イル)ピ

ペリジン-4-カルボニトリル(1.0 g), トリメチルシリルアセチレン(0.235 g), ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) (0.480 g), ヨウ化銅(I) (0.130 g), トリエチルアミン(0.951 mL) および脱水DMF(30 mL) の混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(680 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.69–1.86 (2H, m), 1.88–2.03 (2H, m), 2.97–3.11 (2H, m), 3.14 (2H, s), 4.41 (1H, s), 4.47–4.59 (2H, m), 7.25–7.42 (3H, m), 7.46–7.55 (3H, m).

[0358] C) 4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(2-クロロベンジル)-1-(6-エチニルピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(100 mg) およびトリメチルシリルアジド(0.043 mL) の脱水DMF(2 mL)-メタノール(0.2 mL) 溶液にヨウ化銅(I) (2.83 mg) を室温に加えた。混合物を100°Cで時間撹拌した。混合物を塩化水素(1N水溶液)に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(47 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72–2.08 (4H, m), 2.95–3.21 (4H, m), 4.36–4.68 (2H, m), 7.26–7.57 (5H, m), 7.84–8.01 (1H, m), 8.36 (1H, s), 14.93–15.76 (1H, m).

[0359] 実施例108

1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチ

ル ベンゾアート

3-クロロ-6-メチルピリダジン(17.35 g)の塩化チオニル(98 mL)溶液を終夜加熱還流した。混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。残渣をTHF(250 mL)に懸濁した。混合物に2-アミノ-2-イミノエチル ベンゾアート酢酸塩(32 g)を加え、0℃で攪拌した。混合物に水酸化ナトリウム(50% 水溶液, 60.6 mL)を0℃で滴下し、0℃で1時間攪拌した。混合物に冷水を加え反応を停止したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を濾過し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.8 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.74 (2H, s), 7.54-7.65 (2H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 7.97-8.08 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.85 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.85 Hz).

[0360] B) (5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(300 mg), 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩(346 mg)のDMA(10 mL)溶液にDIPEA(0.630 mL)を室温に加えた。乾燥雰囲気下、混合物を80℃で終夜攪拌した。残留物を塩化水素(1N水溶液)に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物(548 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 609.2

[0361] C) 1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベン

ゾアート (548 mg) の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (1N 水溶液, 2.70 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (220 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.08–2.45 (4H, m), 3.25–3.44 (2H, m), 4.63–4.94 (4H, m), 5.60–5.76 (1H, m), 7.53–7.64 (1H, m), 7.79–7.92 (2H, m), 7.95–8.08 (3H, m).

[0362] 実施例109

1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

A) メチル 6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキシラート

窒素雰囲気下、メチル 6-クロロピリダジン-3-カルボキシラート (1.0 g), 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (2.223 g), 炭酸カリウム (4.00 g), TBAI (0.428 g) および脱水THF (80 mL) の混合物を80°Cで終夜攪拌した。混合物を水に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンから結晶化し、標題化合物 (2.59 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.0

[0363] B) 6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸

メチル 6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキシラート (2.59 g) のメタノール (20 mL) およびTHF (20 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 10 mL) を加え、室

温で2時間撹拌した。反応液を室温で塩化水素(2N水溶液)/飽和塩化アンモニウム水溶液の混合液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(2.25 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 435.0

[0364] C) 6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド

6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸(350 mg) および塩化オキサリル(0.141 mL)の脱水THF(10 mL)溶液にDMF(10 μ L)を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50°Cで2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(365 mg)を得た。

6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニル クロリド(365 mg)のDMA(5 mL)溶液に2-((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド(254 mg)およびDIPEA(0.421 mL)のDMA(5 mL)溶液を0°Cで加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(505 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 627.2

[0365] D) 1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)ピリダジ

ン-3-カルボヒドラジド(505 mg), ローソン試薬(489 mg) および脱水THF(5 mL) の混合物を60℃で週末攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ ヘキサン) で精製したのち、さらにカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(290 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 625.1

[0366] E) 1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(280 mg), アニソール(1 mL) およびTFA (3 mL) の混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ ヘキサン) で精製し、標題化合物(40 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10-2.39 (4H, m), 3.21-3.44 (2H, m), 4.70-4.83 (2H, m), 4.85-4.94 (2H, m), 6.21-6.35 (1H, m), 7.52-7.66 (1H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 7.95-8.06 (2H, m), 8.10-8.21 (1H, m).

[0367] 実施例110

(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール

A) (5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート(100 mg), 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フ

エニル)ピペリジン 塩酸塩(105 mg) のDMA(3 mL)/IPA(3 mL) 溶液にDIPEA(0.2 mL) を加えた。混合物を80°Cで終夜攪拌した。室温に冷却後、混合物を塩化水素(0.1N水溶液)に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物(183.2 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 614.1

[0368] B) (5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール

(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(183.2 mg)の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 0.300 mL) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル) で精製し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンから結晶化し、標題化合物(88 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-2.23 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.33-3.47 (2H, m), 4.35-4.59 (2H, m), 4.72 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.56-5.77 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[0369] 実施例111

(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

A) メチル 6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキシラート

窒素雰囲気下、メチル 6-クロロピリダジン-3-カルボキシラート(900 mg), 4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン 塩酸

塩(2.030 g), 炭酸カリウム(3604 mg), TBAI(385 mg) および脱水THF(80 mL)の混合物を80℃で終夜撹拌した。混合物を水に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンから結晶化し、標題化合物(2.25 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 454.0

[0370] B) 6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸

メチル 6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキシレート(2.25 g)のメタノール(30 mL)およびTHF(30 mL)溶液に水酸化ナトリウム(2N水溶液, 8 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を室温で塩化水素(2N水溶液)/飽和塩化アンモニウム水溶液の混合液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(2.00 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 440.0

[0371] C) N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド

6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸(420 mg)および塩化オキサリル(167 μ L)の脱水THF(10 mL)溶液にDMF(10 μ L)を室温に加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣のDMA(5 mL)溶液に2-((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド(303 mg)およびDIPEA(0.502 mL)のDMA(5 mL)溶液を0℃で滴下した。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラ

フィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(600 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 632.2

[0372] D) 3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン

窒素雰囲気下、N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド(600 mg), ローソン試薬(576 mg) および脱水THF(5 mL)の混合物を60°Cで週末攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(280 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 630.3

[0373] E) (5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン(280 mg), アニソール(1 mL) およびTFA(3 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(150 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.81-2.28 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.29-3.47 (2H, m), 4.35-4.62 (2H, m), 4.79-5.00 (2H, m), 6.19-6.35 (1H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 7.86-7.99 (2H, m), 8.03-8.17 (1H, m).

[0374] 実施例112

(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペ

リジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール

A) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート

(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (93 mg), 4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン 塩酸塩 (93.5 mg), DMF (5 mL) および DIPEA (0.245 mL) の混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を塩化水素 (0.1N 水溶液) に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (172.3 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 594.2

[0375] B) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール

(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート (172.3 mg) の THF (5 mL)/メタノール (5 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 0.2 mL) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた残渣をエタノールと水から結晶化し、標題化合物 (51.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99-2.24 (2H, m), 2.68-3.04 (4H, m), 4.41-4.61 (2H, m), 4.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.57-5.72 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.80-8.04 (5H, m).

[0376] 実施例 113

(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

A) 6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸

窒素雰囲気下、3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン (4.05 g), トリフルオロ酢酸 (10 mL) およびアニソール (1 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮したのち、室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残留物のエタノール (100 mL) 溶液に塩化水素 (4N 水溶液, 30 mL) を80℃で加えた。混合物を週末加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物のエタノール (100 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (2N 水溶液, 20 mL) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を塩化水素 (1N 水溶液) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (2.46 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 420.0

[0377] B) N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド

6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸 (200 mg) および塩化オキサリル (83 μ L) の脱水THF (10 mL) 溶液にDMF (10 μ L) を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣のDMA (5 mL) 溶液に2-((4-メトキシベンジル)オキシ)アセトヒドラジド (151 mg) およびDIPEA (0.251 mL) のDMA (5 mL) 溶液を0℃で滴下した。窒素雰囲気下

、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(340 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 612.3

[0378] C) 3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン

窒素雰囲気下、N'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)アセチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボヒドラジド(340 mg), ローソン試薬(337 mg) および脱水THF(5 mL)の混合物を60°Cで週末攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製したのち、さらにカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(95 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 610.1

[0379] D) (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン(95 mg), アニソール(1 mL) およびTFA(3 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に室温で空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をIPEから結晶化させ、標題化合物(50 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97-2.24 (2H, m), 2.74-2.96 (4H, m), 4.42

-4.56 (2H, m), 4.82-4.94 (2H, m), 6.22-6.33 (1H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 7.93-8.00 (2H, m), 8.07-8.14 (1H, m).

[0380] 実施例114

(5-(6-(3-((3,4-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール

エチニルトリメチルシラン(6.17 g) および乾燥THF(60 mL)の混合物にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 39.2 mL) を-78℃で加えた。-78℃で30分撹拌した後、1-ベンジルピロリジン-3-オン(10 g) とTHF(5 mL)の混合物を加えた。窒素雰囲気下、混合物を-40℃で1時間撹拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-ベンジル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピロリジン-3-オール(11.8 g)を得た。1-ベンジル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピロリジン-3-オール(4.45 g) および乾燥DMF(80 mL)の混合物に60% (w/w) 油性水素化ナトリウム(2.20 g) を0℃で加えた。室温で10分撹拌した後、ヨウ化メチル(1.123 mL)を混合物に加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル)で精製し、1-ベンジル-3-エチニル-3-メトキシピロリジン(1.650 g)を得た。1-ベンジル-3-エチニル-3-メトキシピロリジン(1.65 g)のアセトニトリル(5 mL)溶液にクロロギ酸 1-クロロエチル(2.00 mL)を室温にて加え、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣にメタノール(20 mL)を加えた。混合物を70℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、3-エチニル-3-メトキシピロリジン 塩酸塩(1.07 g)を得た。(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(1.80 g), 3-エチニル-3-メトキシピロリジン 塩酸塩(0.92 g), DIPEA(2.84 mL) およびDMA(2 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。混合物

を水にあげ、酢酸エチル/ THFで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、カラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル) で精製し、(5-(6-(3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(1.84 g) を得た。(5-(6-(3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(1.50 g), 水酸化ナトリウム(2N 水溶液, 3.56 mL), メタノール(10 mL) およびTHF (10 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、カラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル) で精製した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、(5-(6-(3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール(1.06 g) を得た。窒素雰囲気下、(5-(6-(3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール(150 mg), 3,4-ジクロロヨードベンゼン(143.2 mg), ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)(30.4 mg), ヨウ化銅(I)(11.2 mg), トリエチルアミン(0.70 mL) およびDMF(3 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ ヘキサン) で精製した。残留物をエタノール-水で結晶化し、標題化合物(160 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31-2.46 (1H, m), 2.53-2.68 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.50-3.72 (1H, m), 3.73-3.96 (2H, m), 3.98-4.26 (1H, m), 4.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.47-7.57 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.5$ Hz).

[0381] 実施例115

(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

メタノール

A) tert-ブチル 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1-ブロモ-4-(ペンタフルオロスルファニル)ベンゼン(39.5 g) および乾燥THF(400 mL)の混合物にイソプロピルマグネシウムクロリド-リチウムクロリド錯体 (1.3M ヘキサン溶液, 215 mL) を-15℃にて滴下した。混合物を-15℃にて30分撹拌したのち室温まで昇温した。反応混合物にトリフルオロ酢酸エチル(43.7 g) およびTHF(80 mL) の混合物を-78℃にて加えた。混合物を-78℃にて30分撹拌したのち室温まで昇温した。反応混合物を飽和食塩水にわけ酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥した後、30℃以下を保ち減圧下濃縮した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、25℃にて減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ 石油エーテル)にて精製し、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)エタノン(35 g)を得た。窒素雰囲気下、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)エタノン (21 g), シアノ酢酸エチル(8.7 g) およびジクロロメタン(400 mL) の混合物に四塩化チタン (27.8 g) を0℃で滴下した。混合物を0℃にて20分撹拌した後、ピリジン(6 mL) を5℃以下で滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で30分撹拌し、ピリジン(20 mL) を加え室温にて終夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(1000 mL) で希釈し、塩酸(2N, 300mL)、水(100 mL) および飽和食塩水(100 mL) で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち25℃で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ 石油エーテル)で精製し、エチル 2-シアノ-4,4,4-トリフルオロ-3-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ブタ-2-エノアート(25 g)を得た。窒素雰囲気下、エチル 2-シアノ-4,4,4-トリフルオロ-3-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ブタ-2-エノアート(23.7 g), 2-シアノアセトアミド(8.8 g), 酢酸ナトリウム(17.2 g) およびエタノール(300 mL) の混合物を30℃で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に水(300 mL) を加え、さらに塩

酸を加えることでpHを3に調整した。混合物を酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、2,6-ジオキソ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3,5-ジカルボニトリル(27.0 g)を得た。2,6-ジオキソ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3,5-ジカルボニトリル(27 g), 硫酸(88.2 g), 水(200 mL) および酢酸(200 mL)の混合物を140℃で終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水による洗浄、硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下濃縮して、9-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-9-(トリフルオロメチル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2,4,6,8-テトラオン(25 g)を得た。9-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-9-(トリフルオロメチル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2,4,6,8-テトラオン(25 g) および水酸化カリウム(20% 水溶液, 130 g)の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を0℃に冷却し、硫酸(52.1 g)と水(200 mL)との混合物を滴下して加えた。得られた混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮することで3-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン二酸(25 g)を得た。3-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ペンタン二酸(25 g)を無水酢酸(131.6 g)に溶解し、3時間加熱還流した。加熱還流後、溶液から過剰の無水酢酸を留去し、尿素(14.4 g)を室温で加えた。窒素雰囲気下、混合物を190℃で30分間撹拌し、室温に冷却した。反応混合物をジクロロメタン(300 mL)に溶解し、不溶物をろ過により除去した。ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2,6-ジオン(11.5 g)を得た。窒素雰囲気下0℃で、4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2,6-ジオン(15.3 g)にボラン-ジメチルスルフィド錯体(2M ジメチルス

ルフィド溶液, 100 mL) を滴下した。滴下終了後、混合物を終夜加熱還流したのち、0°Cに冷却した。塩化水素(6N水溶液, 70 mL) を反応混合物に加えた。得られた混合物を1時間加熱還流した。加熱還流後の混合物を氷冷し、水酸化ナトリウム(8N 水溶液, 60 mL)を加えて酢酸エチル(150 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、減圧下濃縮することで粗精製の4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジンを得た。得られた4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジンを脱水THF(150 mL)に溶解し、DIPEA(6.2 g) および二炭酸ジ-tert-ブチル(9.6 g) を室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、酢酸エチル(150 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥したのち減圧下濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ 石油エーテル) で精製し、標題化合物(13.1 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.06-2.14 (2H, m), 2.45 (2H, d, J = 13.6 Hz), 2.70 (2H, brs), 4.06 (2H, brs), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.2 Hz).

[0382] B) 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4 g), 塩化水素(4M イソプロパノール溶液, 12 mL) および酢酸エチル(20 mL) の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残留物にジエチルエーテル(100 mL) を加え30分攪拌した。析出物をろ取し、標題化合物(3 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33-2.39 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 2.78-2.80 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.13 (1H, brs), 9.36 (1H, brs).

[0383] C) (5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-

イル)メタノール

4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩(400 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(340 mg), DIPEA(395 mg) およびDMSO(10 mL)の混合物を90℃で終夜撹拌した。混合物を水(60 mL)に空け、酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥したのち減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(230 mg)を得た。(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート(520 mg), 水酸化カリウム(4.5M 水溶液, 1 mL) およびアセトニトリル(20 mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をHPLCで精製し、標題化合物(250 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05-2.23 (2H, m), 2.69-3.01 (4H, m), 4.39-4.60 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.70 (1H, brs), 7.38-7.52 (1H, m), 7.83-8.14 (5H, m).

[0384] 実施例116

(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下、3-クロロ-6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン(50 g), TFA(150 mL) およびアニソール(50 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水による洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をIPE中で粉碎し、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジア

ゾール-2-イル)メタノール(27.56 g)を得た。4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩(290 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール(150 mg), DIPEA(0.650 mL) およびIPA(4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。析出物をろ過しIPAで洗浄した。得られた固体をエタノール-水で再結晶し、標題化合物(345 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01-2.28 (2H, m), 2.67-2.99 (4H, m), 4.41-4.60 (2H, m), 4.68-4.84 (2H, m), 5.92-6.08 (1H, m), 7.35-7.53 (1H, m), 7.87-8.14 (5H, m).

[0385] 実施例117

(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下、メチル 6-クロロピリダジン-3-カルボキシレート(40 g), ナトリウムメトキシド(62.5 g) およびメタノール(600 mL) の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物に塩酸を0℃で加えpHを3に調整した。溶媒を留去したのち、残留物を水(200 mL)に溶解し、酢酸エチル(300 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメチル *t*-ブチルエーテル/石油エーテル(1:5)で洗浄し、6-メトキシピリダジン-3-カルボン酸(29.0 g)を得た。6-メトキシピリダジン-3-カルボン酸(29.0 g), 硫酸(2 mL) およびメタノール(500 mL) の混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、pHを7に調整した。溶媒を留去したのち、残留物を水(200 mL)に溶解し、酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、メチル 6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレート(22.0 g)を得た。メチル 6-メ

トキシピリダジン-3-カルボキシラート(4.5 g), ヒドラジン水和物(80%, 13.4 g) およびメタノール(50 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水(10 mL) を加え濃縮した。混合物からメタノールを留去し、凍結乾燥した。残渣を石油エーテルで洗浄し、6-メトキシピリダジン-3-カルボヒドラジド(4.2 g) を得た。6-メトキシピリダジン-3-カルボヒドラジド(20 g), ジクロロメタン(250 mL) および水(10 mL) の混合物に2-クロロ-2-オキソエチルアセタート(16.3 g) を0℃で滴下した。混合物を0℃で30分撹拌したのち室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物に水(20 mL) を加え凍結乾燥した。残渣を石油エーテルで洗浄し、2-(2-((6-メトキシピリダジン-3-イル)カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル アセタート(25.0 g) を得た。2-(2-((6-メトキシピリダジン-3-イル)カルボニル)ヒドラジノ)-2-オキソエチル アセタート(25.0 g), 五硫化ニリン(21.4 g) およびTHF(600 mL) の混合物を50℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重曹水を加え反応を停止した。混合物を酢酸エチル(500 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ メタノール) で精製し、(5-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル アセタート(7.9 g) を得た。(5-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル アセタート(7.9 g), 塩化ホスホリル(9.6 g) およびアセトニトリル(200 mL) の混合物を70℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。氷冷下、水で反応を停止し、混合物を酢酸エチル(200 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ 石油エーテル) で精製し、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル アセタート(2.9 g) を得た。(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル アセタート(1.6 g) とTHF(50 mL) の混合物に水酸化リチウム(1M 水溶液, 14.8 mL) を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した後、室温で1時

間攪拌した。溶媒を留去したのち、残留物を酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン-メタノールで再結晶し、(5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール(1.16 g)を得た。4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩(200 mg), (5-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール(100 mg), DIPEA(0.650 mL) およびIPA(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(120 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.97 (4H, m), 4.37-4.56 (2H, m), 4.80-4.94 (2H, m), 6.18-6.34 (1H, m), 7.35-7.57 (1H, m), 7.90-8.19 (5H, m).

[0386] 実施例3～15、18、20、21、28～32、41、47、48、50、51、56、66、73、74、76～81、86～89、91、118～157、および160～164は上記の方法またはそれらに準じた方法に従って製造した。

実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[表1-1]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
1	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			520.1
2	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			416.1
3	4-ベンジル-1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			377.2
4	3-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-3-エトキシアゼチジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			438.1
5	3-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			422.0
6	4-(4-クロロベンジル)-1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
7	3-(4-(2-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			416.1
8	3-(4-(3-クロロベンジル)-4-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			416.0
9	3-(3-(2-クロロベンジル)-3-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			402.1
10	3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピペリジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			452.0

[表1-2]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
11	(5-(6-(4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			472.2
12	3-(3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-(4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン			382.1
13	(5-(6-(4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			368.1
14	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			515.1
15	(5-(6-(4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			515.1
16	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
17	4-(3-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
18	(5-(6-(4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			515.1
19	4-(4-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
20	(5-(6-(4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			485.1

[表1-3]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
21	(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			556.1
22	4-(4-フルオロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			381.1
23	(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			452.1
24	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			438.1
25	4-(2-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			397.1
26	4-(3-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			397.1
27	4-(4-クロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			397.1
28	(5-(6-(4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			501.1
29	(5-(6-(4-(3-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			501.1
30	(5-(6-(4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			501.1

[表1-4]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
31	3-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン			438.1
32	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
33	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート			453.1
34	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート			478.1
35	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
36	(5-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			438.1
37	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.1
38	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0
39	3-(2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボニトリル			446.9
40	(5-(6-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			480.0

[表1-5]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
41	(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			535.1
42	4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0
43	(5-(6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルアセタート			473.1
44	4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0
45	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			379.1
46	4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0
47	(5-(6-(4-シアノ-4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			517.1
48	(5-(6-(4-シアノ-4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルベンゾアート			517.1
49	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(1-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル			413.1
50	4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0

[表1-6]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
51	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-ナフチル)ピペリジン-4-カルボニトリル			413.1
52	4-(4-ブロモフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			441.0
53	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-ヨードフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			488.9
54	4-(4-エチルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			387.1
55	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			447.0
56	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			393.1
57	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			489.1
58	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			489.1
59	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			431.0
60	(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル アセタート			531.0

[表1-7]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
61	(5-(6-(4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルアセタート			473.1
62	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			393.2
63	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			379.2
64	4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			429.1
65	4-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			429.1
66	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			393.1
67	4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			429.1
68	4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			429.1
69	3-(2-クロロベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル			383.0
70	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			489.1

[表1-8]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
71	(5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			408.1
72	4-(2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			447.0
73	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			489.1
74	(5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			408.1
75	4-(2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			447.0
76	(5-(6-(4-シアノ-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			593.1
77	(5-(6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			510.1
78	(5-(6-(4-(2-クロロフェニル)(ジフルオロ)メチル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			551.1
79	1-(6-(5-(4-(メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			609.1
80	3-(5-(4-(メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン			526.1

[表1-9]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
81	4-(2-クロロフェニル)(シフルオロ)メチル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			587.1
82	(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			474.1
83	4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			419.2
84	(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			474.0
85	4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			419.2
86	(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			578.0
87	(5-(6-(4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル ベンゾアート			523.2
88	3-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン			594.0
89	4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(6-(5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			539.2
90	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			427.0

[表1-10]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
91	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			547.1
92	(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			494.1
93	(5-(6-(4-メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			494.1
94	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,3-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			440.0
95	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			411.1
96	(3-(6-(4-(2-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル アセタート			453.1
97	4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			455.0
98	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル			445.1
99	4-(2-ブロモベンジル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			455.1
100	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル			445.1

[表1-11]

実施例番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
101	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(2-(ペンタフルオロスルファニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル			503.0
102	1-(6-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			489.0
103	(5-(6-(4-エチニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			430.1
104	(5-(6-(4-エチニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			430.1
105	(5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			488.0
106	(5-(6-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			488.1
107	4-(2-クロロベンジル)-1-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			380.1
108	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			505.1
109	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			505.1
110	(5-(6-(4-メトキシ-4-(ペンタフルオロスルファニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			510.0

[表1-12]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
111	(5-(6-(4-(メトキシ-4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール			510.1
112	(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			490.0
113	(5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール			489.9
114	(5-(6-(3-((3,4-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.1
115	(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			548.0
116	(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			532.0
117	(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール			548.0
118	(5-(6-(4-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール			531.9
119	(5-(6-(3-メトキシ-3-(フェニルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			378.2
120	(5-(6-(4-(メトキシ-4-(フェニルエチニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			392.1

[表1-13]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
121	(5-(6-(3-((2-クロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			428.0
122	(5-(6-(3-((3-クロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			428.0
123	(5-(6-(3-メトキシ-3-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
124	(5-(6-(3-メトキシ-3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
125	(5-(6-(3-メトキシ-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
126	2-((1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-3-メトキシピロリジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル			419.0
127	3-((1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-3-メトキシピロリジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル			419.0
128	4-((1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-3-メトキシピロリジン-3-イル)エチニル)ベンゾニトリル			419.0
129	(5-(6-(3-メトキシ-3-((3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			520.0
130	(5-(6-(3-メトキシ-3-((4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			520.0

[表1-14]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
131	(5-(6-(3-((2,4-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
132	(5-(6-(3-((3,5-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			461.9
133	(5-(6-(3-((2,5-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
134	(5-(6-(3-((2,6-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			461.9
135	(5-(6-(3-((2,3-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			462.0
136	(5-(6-(3-メトキシ-3-((2-メトキシフェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			424.0
137	(5-(6-(3-メトキシ-3-((3-メトキシフェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			424.0
138	(5-(6-(3-メトキシ-3-((4-メトキシフェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			424.0
139	(5-(6-(3-メトキシ-3-((2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			478.0
140	(5-(6-(3-メトキシ-3-((3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			478.0

[表1-15]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
141	(5-(6-(3-メトキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			478.0
142	(5-(6-(3-((5-クロロ-2-チエニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			434.0
143	(5-(6-(3-メトキシ-3-(2-チエニルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			400.0
144	(5-(6-(3-メトキシ-3-(3-チエニルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			400.0
145	(5-(6-(3-メトキシ-3-(ピリジン-2-イルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			395.1
146	(5-(6-(3-メトキシ-3-(ピリジン-3-イルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			395.1
147	(5-(6-(3-メトキシ-3-(ピリジン-4-イルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			395.1
148	(5-(6-(3-メトキシ-3-(1-ナフチルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			444.1
149	(5-(6-(3-メトキシ-3-(2-ナフチルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			444.1
150	(5-(6-(3-メトキシ-3-(フェニルエチニル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			394.1

[表1-16]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
151	(5-(6-(3-(4-クロロフェニル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール			428.1
152	(5-(6-(4-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール			492.0
153	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル			379.0
154	4-ベンジル-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			377.1
155	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			424.1
156	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル			363.2
157	4-(4-アミノフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			394.2
160	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			408.1

[表1-17]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
161	4-(4-アミノフェニル)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル			378.2
162	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			495.1
163	1-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			495.1
164	1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)-4-(4-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル			511.1

[0387] 製剤例 1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

[数1]

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1 カプセル	120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。
これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0388] [数2]

2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

[0389] 製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 mL に実施例 1 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 mL とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 mL ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

[0390] 試験例 1 (試験方法: ミクロソームを用いた SCD 阻害活性の測定 (TLC 検出系))

ミクロソーム画分は以下のように製造し、保存した。すなわち、まずラットから肝臓を摘出し、PBS を用いて十分に洗浄した上で細かく切断した。切断後の肝臓にミクロソーム調製バッファー (0.25 M sucrose, 10 mM Tris-HCl, pH7.4, protease inhibitor cocktail (Roche)) を添加し、氷上にて POLYTORN ホモジナイザーによる細胞の破碎を行った。上記破碎後に得られたホモジネートを $10,000 \times g$ 、 4°C で 30 分間遠心分離し、上清を採取した。得られた上清に対し上記遠心操作を再度繰り返して、再度上清を得た。得られた上清を、 $40,000 \times g$ 、 4°C で 60 分間遠心分離し、得られたグリコーゲン層以外の沈殿をミクロソーム画分とした。上記ミクロソーム画分については、BCA Protein Assay Kit (Pierce) を用いてタンパク質濃度を測定し、使用時まで -80°C にて凍結保存した。

試験化合物の SCD 阻害活性は以下のように行った。まず、試験化合物を 10 mM になるように DMSO で希釈して一次希釈溶液を得た。得られた一次希釈溶液に対し 3×バッファー (300 mM potassium phosphate, pH 7.4, 450 mM KCl, 30 mM NaF, 9 mM MgCl_2 , 4.5 mM glutathione reduced form (WAKO), 0.3% BSA fatty acid free (SIGMA)) を加えて、3/1000 に希釈し、二次希釈溶液を得た。その二次希釈溶液 10 μL を、ポ

リプロピレン製の96-deep wellブロックに分注した後、ミクロソームバッファー (10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 250 mM sucrose) を用いて希釈したミクロソーム画分 10 μ L (10 μ g 蛋白を含む) を添加した。さらに、9 mM NADH (SIGMA) を用いて [14 C] stearoyl-CoA (American Radiolabeled Chemicals) を 10 μ Ci/mL に希釈した酵素反応液を 10 μ L 添加した後、30分後に 10 μ L の 2.5 N NaOH を添加した。上記添加後、deep well ブロックにプレートシールを施した上で、55°C に設定した乾熱器で一晩静置した。上記静置後の試料からの脂肪酸抽出は Bligh & Dyer 法に基づいて行った。具体的には、上記静置後の試料に蟻酸：メタノール：クロロホルム (1 : 6 : 3) 溶液 200 μ L を添加した後、一層状態を保ちながら攪拌し、さらに純水 120 μ L を添加して二層への分離を行った。上記分離後の下層から 10 μ L を分取して逆相 TLC プレート (RP-18, 1154230001, Merck) にスポットし、アセトニトリル：純水：酢酸 (95 : 4.5 : 0.5) 溶液で展開し、乾燥後の TLC プレートを Imaging Plate (Fuji Photo Film) に5時間以上転写させた。検出は、FLA7000 (GE Healthcare) を用いて行い、得られたスポット画像は ImageQuant TL (GE Healthcare) を用いて数値化し、SCD 活性阻害率 (%) を求めた。

[0391] 試験結果を表2に示す。

[表2]

表 2

実施例番号	化合物濃度 $1 \mu\text{M}$ での SCD 活性阻害率
58	92%
82	95%
84	93%
93	94%
108	95%
109	93%
110	94%
111	96%
112	96%
113	95%

[0392] この結果から、本発明化合物がSCD活性を強く阻害することが示された。

[0393] 試験例 2 ヒト大腸癌細胞株(HCT116細胞)を用いたSCD阻害活性の測定

96穴プレートに 1×10^5 cells/ウェルとなるようにHCT116 (ATCC (A m e r i c a n Type Culture Collection))を播種し、10% FBS (ウシ胎児血清) (AusGeneX)を含むDMEM (ダルベッコ改変イーグル培地)で一晩培養を行った。上記培養後のウェルをリン酸緩衝生理食塩水(PBS) ($200 \mu\text{L}$)を用いて2回洗浄後、 $1.5 \mu\text{M}$ の試験化合物を含む反応培地 (DMEM、penicillin/streptomycin、0.3% BSA) を $40 \mu\text{L}$ 添加し、 CO_2 インキュベータ (37°C) で15分間静置した。上記静置後のウェルに、 $0.1 \mu\text{Ci}$ の ^{14}C Stearic acidを含む反応培地 $20 \mu\text{L}$ を添加し、 CO_2 インキュベータ (37°C) にて3時間静置した。上記静置後のウェルを $200 \mu\text{L}$ のPBSで2回洗浄した後、 $20 \mu\text{L}$ の 2.5N NaOHを添加し、プレートシールを施した上で、 55°C に設定した乾熱器で一晩インキュベーションした。上記静置後のウェルにギ酸：メタノール：クロロホルム (1 : 16 : 4) 溶液を $200 \mu\text{L}$ 添加して攪拌し、さらに $200 \mu\text{L}$ の純水を添加して二層への分離を行った。上記分離後の下層から $10 \mu\text{L}$ を分取し、逆相TLCプレート (RP-18, 1154230001, Merck) にスポットし、アセトニトリル：純水：酢酸 (95 : 4.5 : 0

． 5) 溶液で展開し、乾燥後のTLCプレートをImaging Plate (Fuji Photo Film) に5時間以上転写させた。検出は、FLA7000 (GE Healthcare) を用いて行い、得られたスポット画像はImage Quant TL (GE Healthcare) を用いて数値化し、SCD活性阻害率(%)を求めた。

試験結果を表3に示す。

[表3]

表 3

実施例番号	化合物濃度 1 μ M での SCD 活性阻害率
58	97%
82	99%
84	99%
93	99%
108	100%
109	96%
110	98%
111	101%
112	97%
113	99%

[0394] この結果から、本発明化合物が大腸癌細胞におけるSCD活性を強く阻害することが示された。

[0395] 試験例3 (HCT116細胞を用いた増殖阻害活性の測定)

化合物のHCT116細胞 (ATCC)における増殖阻害活性は、以下の方法により評価した。HCT116細胞は900 cells/40 μ L/ウェルで384ウェル白色プレート (グライナー)に播種し、アッセイ培地 (2%ウシ胎児血清、50 Unit/mL ペニシリン、50 μ g/mLストレプトマイシン (インビトロジェン) を含むRPMI培地 (Wako)) で維持した。翌日、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物をTECAN D300 digital dispenser (TECAN)を用いて分注した後、培地中のDMSO濃度が0.1%になるようにDMSOを加えた。化合物を添加したHCT116細胞は37℃、5% CO₂中でインキュベートした (試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加せずに同様の反応を行った (試験化合物非添加群

）。

さらに、HCT116細胞と試験化合物を添加しない条件で同様に反応を行った（対照群）。

3日後、20 μ LのCellTiter-Glo試薬（Promega）をウェルに添加し、10分間攪拌した。その後、各ウェルの発光値をARVO MX1420（Perkin Elmer）で測定した。

HCT116細胞の増殖阻害率（％）は以下の計算式により求めた。

$$\text{細胞増殖阻害率} = \left(1 - \frac{(\text{試験化合物添加群の発光値} - \text{対照群の発光値})}{(\text{試験化合物非添加群の発光値} - \text{対照群の発光値})} \right) \times 100$$

試験結果を表4に示す。

[0396] [表4]

表 4

実施例番号	化合物濃度 1 μ M での細胞増殖阻害率
58	88%
82	89%
84	88%
93	85%
108	90%
109	88%
110	89%
111	86%
112	90%
113	84%

[0397] この結果から、本発明化合物が大腸癌細胞の増殖を強く阻害することが示された。

[0398] 試験例4 （5－（6－（1' H－スピロ〔1－ベンゾフラン－3，3'－ピロリジン〕－1'－イル）ピリダジン－3－イル）－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）〔 $^3\text{H}_2$ 〕メタノールを用いたヒトSCD1結合活性の測定

本発明化合物のSCD1結合活性を、（5－（6－（1' H－スピロ〔1－ベンゾフラン－3，3'－ピロリジン〕－1'－イル）ピリダジン－3－

イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) [$^3\text{H}_2$] メタノール (国際公開WO 2008/096746においてSCD阻害剤として実施例157に開示された化合物の放射性ラベル体。本明細書において、化合物Zと称することがある) とSCD1との結合を阻害する活性として測定した。

[0399] 具体的には、まず、Human liver cDNA library (タカラバイオ) をテンプレートに、KOD-Plus- (東洋紡) DNAポリメラーゼを用いてPCRによりクローニングした。プライマーには、5'-agcctcagccccctggaaagt-3' および5'-ggaccccaaaactcagccactct-3' を用いた。増幅断片は、Zero Blunt PCR Cloning Kit (ライフテクノロジーズ) を用いてpCR Blunt II-TOPOベクターに一旦導入し、pCR Blunt II-TOPO/hSCD1を得た。このpCR Blunt II-TOPO/hSCD1からBamHI、NotIで切り出した断片をpFast Bac1 (ライフテクノロジーズ) に導入し、hSCD1 昆虫細胞発現系組み換えプラスミドpFast Bac1/hSCD1を構築した。

pFast Bac1/hSCD1プラスミドを用い、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現システム (ライフテクノロジーズ) のプロトコルに従ってバキュロウイルスを調製した。

発現時に使用する昆虫細胞はHigh Five細胞 (ライフテクノロジーズ) を5% FBS、10U/L Heparin (シグマ)、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Gentamicinを含むPSFM-J1培地 (和光) で継代したものをを用いた。

High Five細胞を $0.8 \times 10^6 \text{ cells}/\text{mL}$ で播種し、翌日まで培養した。 $2.0 \times 10^6 \text{ cells}/\text{mL}$ になったところでAmmonium Iron(III) Sulfate 12-Water (和光) を終濃度10 μM になるように添加し、さらにバキュロウイルスを感染させ、3日間培養した。

培養終了後、培養液を遠心分離（4℃、4,000rpm、10分）し、-80℃で凍結することでhSCD1発現昆虫細胞を得た。次に、凍結hSCD1発現昆虫細胞をバッファーA（250mM Sucrose、complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets（Roche）を含む50mM Tris-HCl（pH7.5））で懸濁し、ポリトロンホモジナイザー（セントラル科学貿易）を用い、細胞を破碎（4℃、20,000rpm、20秒を2回）した。

この細胞破碎液を遠心分離（4℃、850×g、10分）し、その上清をさらに超遠心分離（4℃、186,000×g、60分）した。上清を廃棄し、沈殿にバッファーAを添加した。これをポリトロン（4℃、10,000rpm、10秒を2回）で懸濁し、40μmのセルストレイナーに通したものをヒトSCD1発現膜画分（以下では、ヒトSCD1と略記することがある）とした。タンパク質濃度は、BSAをスタンダードとしてBCA Protein Assay Kit（サーモフィッシャーサイエンティフィック）を用いて測定した。

[0400] 試験化合物のヒトSCD1結合活性測定は以下のように行った。まず、試験化合物を10mMになるようにDMSOで希釈して一次希釈溶液を得た。得られた一次希釈溶液に対しアッセイバッファー（10mM Tris-HCl, pH7.5, 100mM KCl, 10mM NaF, 3mM MgCl₂, 0.005% Tween20, 1mM GSH）を加えて、250倍に希釈し、二次希釈溶液を得た。アッセイバッファーを用いて希釈したヒトSCD1 100μL（0.2μgタンパク質を含む）をポリプロピレン製の96-wellプレートに分注した後、化合物の二次希釈溶液50μLを添加した。さらに、アッセイバッファーで希釈した12nM 化合物Z溶液を50μL添加し、室温で2時間静置した。その後、洗浄バッファーで湿潤させたUniFilter-96 GF/C PEI coatedプレート（Perkin Elmer）に移し、洗浄バッファー（10mM Tris-HCl, pH7.5）で5回洗浄した。フィルタープレートを乾燥

後、Microscint-O (Perkin Elmer) を25 μ L 加え、得られた放射活性をTopCount (Perkin Elmer) で測定した。

また、試験化合物を添加せずにDMSOのみを添加した条件で同様の反応を行った(試験化合物非添加群)。さらに、10 μ M 5-(6-(1'-Hスピロ[1-ベンゾフラン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)ピリダジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール(化合物Zの非ラベル体)を添加した条件で同様に反応を行った(対照群)。

本発明化合物が化合物ZとヒトSCD1との結合を阻害する活性(SCD1結合阻害率(%))は以下のように求めた。

結合阻害率(%) = (1 - (試験化合物添加群の放射活性 - 対照群の放射活性) ÷ (試験化合物非添加群の放射活性 - 対照群の放射活性)) × 100

[0401] 試験結果を表5に示す。

[表5]

実施例番号	化合物濃度1 μ MでのSCD1結合阻害率(%)
38	95
58	89
82	99
84	99
93	98
108	99
109	97
110	100
111	93 (化合物濃度0.1 μ MでのSCD1結合阻害率)
112	99
113	100

[0402] この結果から、本発明化合物がSCD1結合活性を有することが示された。

また、試験例1、2および4の結果から、本発明化合物がSCD1阻害剤として有用であることが示された。

[0403] 試験例5

本発明化合物のヒト大腸癌細胞株 HCT116 担癌マウスに対する抗腫

瘍作用は、以下の方法により評価した。

ヒト大腸癌細胞株 HCT116 (ATCC (American Type Culture Collection) より購入) を、6週齢BALB/c系雌ヌードマウス (BALB/cA Jcl nu/nu: CLEA JAPAN) に 1.0×10^6 個ずつ皮下に注入移植した。移植後から生着した腫瘍を観察して移植後10～14日目に腫瘍径を測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径} \times (1/2)$$

腫瘍体積が約 150 mm^3 までの大きさに生着した個体を選び1群あたり5～8匹を実験に使用した。試験化合物を0.5%メチルセルロース溶液で懸濁して、下記表に示す投与量、投与回数で、14日間経口投与を行った。最終的に薬物効果測定のため、投与開始前日と投与終了日の腫瘍径から腫瘍体積を算出し、0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した対照投与群と比較した試験化合物投与群の腫瘍増殖をT/Cとし以下の式で算出した。

$$T/C (\%) = (\text{試験化合物投与群の投与終了後の腫瘍体積} - \text{試験化合物投与群の投与開始前日の腫瘍体積}) / (\text{対照投与群の投与終了後の腫瘍体積} - \text{対照投与群の投与開始前日の腫瘍体積}) \times 100$$

以下に、試験化合物（具体的には、実施例38、58、84、93、110、112、113に示した化合物）の各投与群匹数、投与量、投与回数におけるヒト大腸癌細胞株 HCT116 担癌マウスに対する T/C (%) を示す。

[0404] 試験結果を表6に示す。

[表6]

実施例番号	投与群匹数	投与量 (mg/kg)	1日の投与回数 (回)	T/C (%)
38	6	10	2	85.6
58	6	10	2	65.3
84	7	10	2	58.4
93	5	10	2	66.1
110	6	10	2	64.8
112	5	10	2	53.7
113	6	10	2	67.9

[0405] この結果から、本発明化合物が *in vivo* においてヒト大腸癌細胞の増殖を強く阻害することが示された。

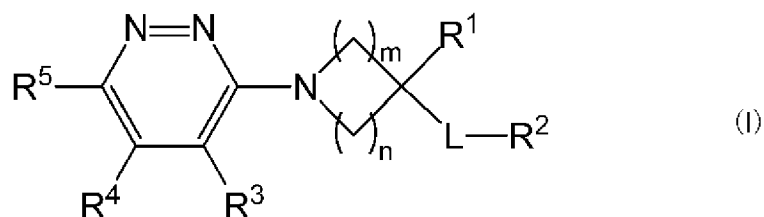
産業上の利用可能性

[0406] 本発明化合物は、SCD1 に対して高い選択性で特異的に阻害する作用を有する。したがって、本発明化合物は、SCD1 阻害剤として使用することができ、癌等を含むSCD1 関連疾患の予防または治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式：

[化1]



[式中、

R^1 は、 R^6 、CNまたは OR^7 を示し；

R^2 は、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R^3 および R^4 は、一方は水素原子を示し、他方は水素原子または置換基を示し；

R^5 は、置換されていてもよい芳香族複素環基を示し；

R^6 は、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し；

R^7 は、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

Lは、結合手または主鎖の原子数が1ないし3の鎖状リンカーを示し；

m、nは、同一または異なって1または2を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R^1 が、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^2 が、
(1) ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{2-6} アルキニル基、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(5) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいスルファニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^3 および R^4 が、ともに水素原子である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^5 が、

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) ヒドロキシー C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、および

(6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素 5 員芳香族複素環基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項6] L が、結合手である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項7] m、n が、ともに 2 である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項8] R^1 が、CN、 R^6 または OR^7 であり；

R^2 が、

(1) ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{2-6} アルキニル基、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(5) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいスルファニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり；

R^3 および R^4 が、水素原子であり、

R^5 が、

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) ヒドロキシー C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(4) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ- C_{7-16} アラルキルオキシ- C_{1-6} アルキル基、および

(6) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素5員芳香族複素環基であり；

R^6 が、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(2) C_{2-6} アルキニル基であり；

R^7 が、 C_{1-6} アルキル基であり；

Lが、結合手または、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1ないし3個の原子から形成された主鎖を有する鎖状リンカーであり；

m、nが、同一または異なって1または2である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項9] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール、またはその塩。
- [請求項10] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メタノール、またはその塩。
- [請求項11] (5-(6-(4-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール、またはその塩。
- [請求項12] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。
- [請求項13] SCD1阻害薬である、請求項12記載の医薬。
- [請求項14] 癌の予防または治療剤である、請求項12記載の医薬。
- [請求項15] 哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるSCD1の阻害方法。
- [請求項16] 哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。
- [請求項17] 癌の予防・治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項18] 癌の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/14(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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)

C07D413/14, A61K31/501, A61P35/00, A61P43/00, C07D401/14, C07D417/14

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), Science Direct, Wiley Online Library, ACS PUBLICATIONS, JSTPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-506859 A (Merck Frost Canada Ltd.), 04 March 2010 (04.03.2010), claims; paragraphs [0001], [0005], [0080]; examples 13 to 18, 20 to 21, 30, 32, 35 & US 2010/0004245 A1 & WO 2008/046226 A1 & EP 2076509 A1 & CA 2664849 A1 & AU 2007312866 A	1-4, 6-7, 12-14, 17-18 1-14, 17-18
Y	JP 2009-501733 A (Merck Frost Canada Ltd.), 22 January 2009 (22.01.2009), claims; particularly, claim 17; paragraph [0097] & US 2009/0118296 A1 & WO 2007/009236 A1 & EP 1910352 A1 & CA 2615045 A1 & AU 2006272334 A	1-14, 17-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"I" 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
14 May 2015 (14.05.15)

Date of mailing of the international search report
26 May 2015 (26.05.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057122

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0096181 A1 (GENENTECH, INC.), 18 April 2013 (18.04.2013), paragraphs [0257], [0260], [0262]; examples 8 to 9; claims 1 to 9, 39 to 40 & JP 2015-501301 A & WO 2013/056148 A2 & EP 2766000 A2 & CA 2850836 A & CN 103998027 A & KR 10-2014-0084164 A & MX 2014004426 A	1-14, 17-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057122

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 15, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057122

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

Claims 15 and 16 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/14(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/14, A61K31/501, A61P35/00, A61P43/00, C07D401/14, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY(STN), Science Direct, Wiley Online Library, ACS PUBLICATIONS, JSTPlus/ JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2010-506859 A (メルク フロスト カナダ リミテツド) 2010.03.04, 特許請求の範囲、段落[0001]、[0005]、[0080]、実施	1-4, 6-7, 12-
Y	例 13-18、20-21、30、32、35 & US 2010/0004245 A1 & WO 2008/046226 A1 & EP 2076509 A1 & CA 2664849 A1 & AU 2007312866 A	14, 17-18 1-14, 17-18
Y	JP 2009-501733 A (メルク フロスト カナダ リミテツド) 2009.01.22, 特許請求の範囲、特に請求項 17、段落[0097] & US 2009/0118296 A1 & WO 2007/009236 A1 & EP 1910352 A1 & CA 2615045 A1 & AU 2006272334 A	1-14, 17-18

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

5 8 0 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	US 2013/0096181 A1 (GENENTECH, INC.) 2013.04.18, 段落 [0257], [0260], [0262], Example 8-9, Claims 1-9, 39-40 & JP 2015-501301 A & WO 2013/056148 A2 & EP 2766000 A2 & CA 2850836 A & CN 103998027 A & KR 10-2014-0084164 A & MX 2014004426 A	1-14, 17-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 15, 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項15及び16は手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。